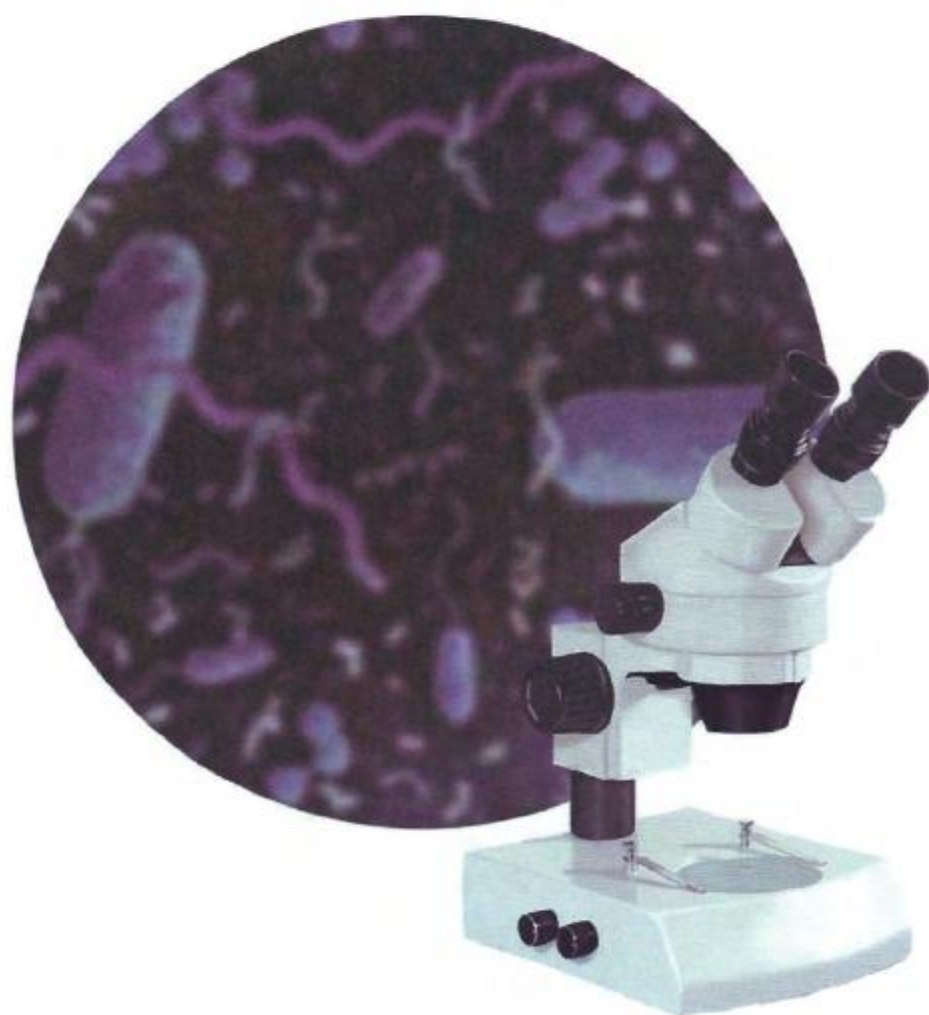


AAU

AMERICAN ANDRAGOGY
UNIVERSITY



ENFERMEDADES INFECCIOSAS




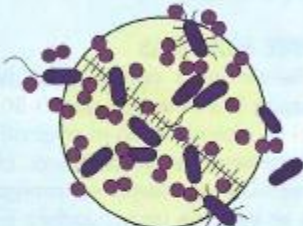
Índice

1. Introducción.
2. Esquema diferencial eucariotas-procariotas.
3. Esquema diferencial hongos-bacterias.
4. Esquema diferencial entre bacterias, virus y bacterias especiales.
5. Diagnóstico en microbiología.
6. Microbiología de las bacterias.
7. Mecanismos patogénicos de las bacterias

1. Introducción

MUY IMPORTANTE: RECOMENDAMOS INICIAR EL ESTUDIO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN EL TEMA 2. En cada tema de enfermedades infecciosas se va viendo la Microbiología y caracterizando los distintos gérmenes y su diagnóstico, según se estudie su patología. El objetivo de este capítulo es presentar unos esquemas básicos y prácticos de taxonomía, caracterización de los microorganismos y técnicas. Su lectura debe hacerse al mismo tiempo que el estudio de los capítulos de enfermedades infecciosas, complementándolos. La parte de diagnóstico en Microbiología comprende principios elementales de las técnicas diagnósticas más utilizadas; utilizar esas notas como mera consulta a la hora de estudiar Enfermedades Infecciosas.

2. Esquema diferencial eucariotas-procariotas

	EUCARIOTAS	PROCARIOTAS
NUCLEO	Más de 1 cromosoma Membrana nuclear	1 sólo cromosoma DNA Plásmidos (DNA extracromosómico) NO membrana nuclear
CITOPLASMA	Orgánulos (mitocondrias, aparato Golgi)	NO orgánulos excepto Ribosomas
RIBOSOMAS	80S	70S
PARED CELULAR	NO pared, excepto hongos y células vegetales	Pared celular (peptidoglicano)
DIVISION	Mitosis, meiosis	Fisión binaria
EJEMPLOS	Células animales, vegetales, hongos y protozoos 	Bacterias 

3. Esquema diferencial hongos-bacterias

	HONGOS	BACTERIAS
DIFERENCIA BASICA	Eucariotas	Procariotas
MEMBRANA CITOPLASMÁTICA	Esteroles (ergosterol)	NO esteroles (excepto Mycoplasma)
PARED CELULAR	Polisacáridos (glucano, manano)	Peptídica (peptidoglicano, ácidos teicoicos)
SENSIBILIDAD QUIMIOTERAPIA	Polienos, Griseofulvina (por los esteroles)	Antibióticos
RESISTENCIA QUIMIOTERAPIA	Antibióticos	Polienos, Griseofulvina (excepto Mycoplasma)
DIMORFISMO	Positivo en muchas especies	NO dimorfismo

4. Esquema diferencial entre bacterias, virus y bacterias especiales

	BACTER.	RICKETTSIAS	CLAMIDIAS	MYCOPL.	VIRUS
CRECIMIENTO FUERA DE CELULA HUESPED	+	NO (Excepto R. quintana)	NO	+	NO
SINTESIS PROTEICA	+	+	+	+	NO
SENSIBILIDAD ANTIBIOTICOS	+	+	+	+	NO
CONTENIDO ACIDOS NUCLEICOS	DNA Y RNA	DNA Y RNA	DNA Y RNA	DNA Y RNA	DNA O RNA
REPRODUCCION	Fisión binaria	Fisión binaria	Fisión binaria	Fisión binaria	Replicación
PRODUCCIÓN ENERGIA	+	+	NO	+	NO
PARED RIGIDA	+	+	+	NO	NO (envueltas víricas)
SENSIBILIDAD INTERFERON	-	-	-	-	+

5. Diagnóstico en microbiología



5.1. Muestras

A. PRINCIPIOS GENERALES PARA UNA MUESTRA

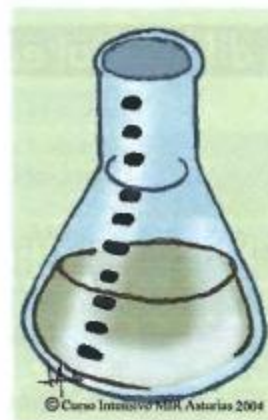
Debe de ser tomada en el sitio de la lesión, enviada rápidamente al laboratorio, recogida y transportada con técnica adecuada y correctamente etiquetada.

B. DATOS SOBRE MUESTRAS

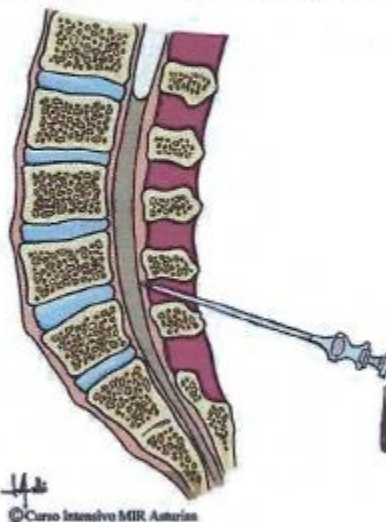
a) **SANGRE:** Rendimiento óptimo para hemocultivo cuando se obtienen al menos 2-3 muestras de 10-30 ml., con intervalos de 30 minutos a 1h., obtenidas en el ascenso de los picos febriles y antes de un tratamiento antimicrobiano. El hecho de que en tres hemocultivos se aísle el mismo microorganismo avala el argumento de que se trata de un verdadero positivo y por ello cabe excluir la contaminación.



b) **ORINA:** Es importante (sobre todo en mujeres) la limpieza periuretral previa. Se toma de micción media, (se desechan los primeros 25 ml. de las muestras). Si no se puede obtener de la micción se hace mediante cateterismo o punción suprapúbica, (ésta preferible si se sospechan anaerobios). Por micción es sugestivo de infección encontrar una muestra única de 10^5 micr/ml en varones o dos en mujeres si son asintomáticos, pero en caso de síntomas (disuria) un hallazgo algo menor ya es sugestivo. Cualquier crecimiento significativo si muestra suprapúbica.



c) **LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO (LCR):** Se obtienen 2 ml. para medir células, glucosa, proteínas, hacer cultivos... Si hay tinción Gram negativa haríamos contraelectroforesis, aglutinaciones... Es útil el estudio de la presión y aspecto del LCR.



d) **ESPUTO:** Se considera una buena muestra de esputo la que lleve al menos 10 células epiteliales y más de 25 leucocitos por campo de pequeño aumento (criterios de Murray En general la rentabilidad es muy variable, depende de la calidad de la muestra, experiencia del observador, de si el paciente tomó previamente antibióticos...

e) **OTRAS MUESTRAS:** Vías respiratorias inferiores (lavado bronquioalveolar, punción... Ver Neumología), heces para coprocultivos, piel, exudados, tomas vaginales, aspiración de abscesos...

5.2. Examen microscópico



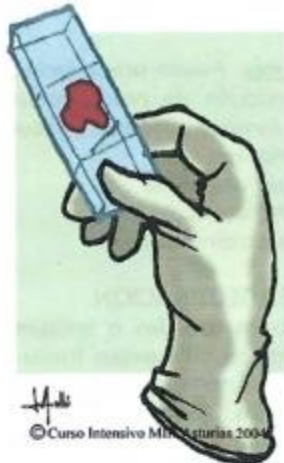
A. EXAMEN DIRECTO

Puede ser útil para visualizar Borrelias o Plasmodium en frotis sanguíneos, o Trichomonas en frotis vaginal.

B. PREPARACIONES EN FRESCO

- Examen en campo oscuro de lesiones con sospecha de sífilis para buscar el Treponema.
- Examen de raspaduras en KOH: Dermatomicosis.
- Búsqueda de Cryptococcus en LCR.
- Búsqueda de protozoos o quistes en heces o aspirado duodenal ante sospecha de parasitosis.
- Frotis sanguíneos para microfilarias (Filariasis).

C. TINCIONES



a) **TINCION GRAM:** Además de demostrar la presencia de gérmenes, nos permite la primera gran clasificación: Gram+ y Gram-. Se evidencia forma (cocos, bacilos...), agrupación (aislados, racimos, parejas...)

PASOS	GRAM+	GRAM-
1. Col. básico: Violeta	Tinción Azul	Tinción azul
2. Fijación: Yodo, lugol	Continúa azul	Continúa azul
3. Decoloración: alcohol, acetona	Continúa azul	Decoloración
4. Contraste: Fucsina	Continúa azul	Coloración rosa

b) TINCION ZIEHL-NEELSEN

Bacilos ácido-alcohol-resistentes. Se utiliza para Micobacterias, útil: *Cryptosporidium*, *Isospora* y *Nocardia*.

PASOS	AC-ALR	AC-ALC. NO R
1. Col básico: Fucsina	Tinción rojo	Tinción rojo
2. Mordiente: Calor	Continúa rojo	Continúa rojo
3. Decoloración: Alc- ácido HCL	Continúa rojo	Decoloración
4. Contraste: Azul metileno	Continúa rojo	Tinción azul

MIR 00 (6963): ¿Cuál es la mejor técnica para el diagnóstico microbiológico de *Isospora Belli*?:

- Hemocultivo.
- Urocultivo.
- Tinción de ácido alcohol resistencia.*
- Tinción de plata metanamina.
- Tinción de Gram.

c) **TINCION WRIGHT:** Tinción de frotis de sangre en busca de Borrelias, protozoos (plasmodium)...

Una variante, con metanamina argéntica o azul de toluidina, se utiliza para *Pneumocystis jiroveci*.

d) **TINCION GIEMSA:** Clamidias y Micoplasma. También en frotis de sangre para Borrelias y Plasmodios.

e) **TINCION AZUL DE METILENO:** Demostración de los gránulos metacromáticos de *Corynebacterium* o la presencia de leucocitos en heces.

f) **HEMATOXILINA FERRICA:** Protozoos.

g) **TINCION TRICROMICA:** Protozoos.

h) **REACCION DE FEULGER:** Material nuclear.

i) **METODO DE SCHAEFFER Y FULTON:** Endosporas.

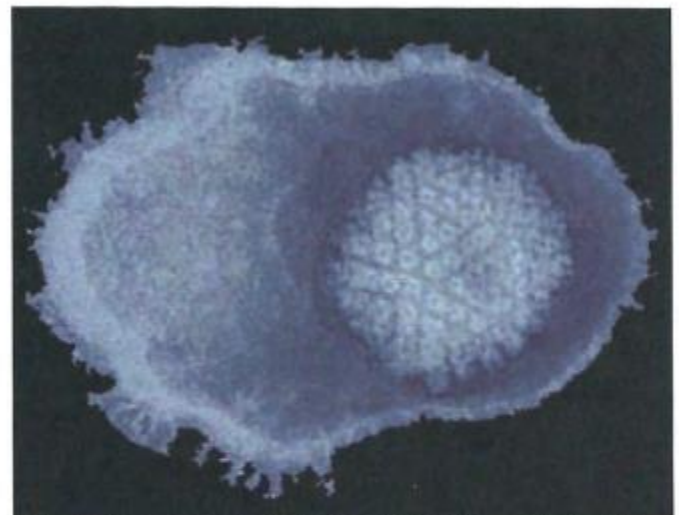
j) **TINCION NEGATIVA:** Se pone una gota de tinta china o nigrosina y se deja secar al aire; al microscopio se ve campo negro y las células no se tiñen. Evidencia cápsula, p.e.: *Criptococo*, halo sin tinción alrededor.

k) **TINCION GIMENEZ:** Rickettsias, Legionella.

l) **TINCIONES CON FLUOROCROMOS (RODAMINA):** Micobacterias, con microscopio de fluorescencia.

E. MICROSCOPIA ELECTRONICA

Su mayor aplicación resulta en el diagnóstico de viriasis.

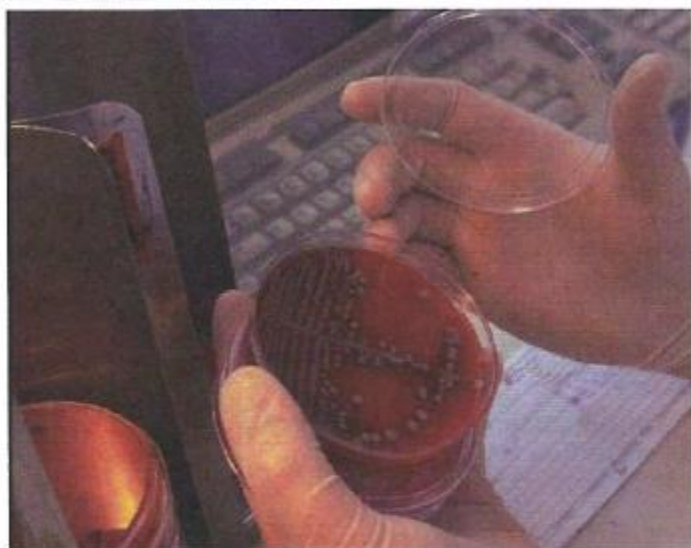


Virus de herpes simple dentro de una célula a microscopio electrónico

F. MICROSCOPIA DE INMUNOFUORESCENCIA

- Las muestras o cultivos se tiñen con anticuerpos específicos que llevan sustancias fluorescentes.
- Útil para examen de tejido cerebral en caso de rabia o encefalitis herpética. También para diagnóstico de otras viriasis (CMV), Legionella, Clamidia, *Pneumocystis*... o para la detección de anticuerpos como en la prueba FTA-abs para sífilis.
- La MICROSCOPIA DE HIBRIDACION es una variante. Los microorganismos en los portas se hibridan con sondas fluorescentes complementarias de ARN ribosómico.

5.3. Cultivos



A. TIPOS DE MEDIO

a) Con o sin oxígeno: Aerobios, anaerobios.

b) Sólidos o líquidos.

c) Selectivos: Seleccionan determinados gérmenes mediante factores físicos (temperatura, pH...) o químicos (antibióticos) que impiden el crecimiento de los que no nos interesan.

c) Diferenciales: Permiten crecer distintos gérmenes diferenciando entre ellos. P.e. el EMB, los G+ no crecen, y entre los G- diferencia entre lactosa + y lactosa -.

d) Enriquecimiento: Favorecen el crecimiento de determinadas bacterias.

e) Cultivos celulares: Para virus.

f) Medios de transporte, de conservación...

B. CULTIVOS MÁS EMPLEADOS

a) No selectivos:

(Muchos con propiedades de enriquecimiento)

- Caldo común: Aerobios
- Caldo-Tioglicolato: Aerobios y anaerobios. Permite el crecimiento de algunos hongos.
- Agar común: Crecimiento en general
- Agar-sangre: Crecimiento en general, permite observar propiedades hemolíticas. Facilita el crecimiento de *Haemophilus*.
- Agar-chocolate: Crecimiento en general, pero favorece el de *Neisseria* y *Haemophilus*

b) Enriquecimiento:

- Caldo Shædler: Anaerobios
- Peptona alcalina: *Vibrio*
- Kauffmann Müller: *Salmonella*
- Castañeda: *Brucella*
- Fletcher: *Leptospira*

c) Selectivos:

- AGAR-CHOCOLATE-BACITRACINA: *Haemophilus*
- LOEFFLER: *Corynebacterium diphtheriae*
- THAYER-MARTIN: *Neisseria*
- LOWESTEIN-JENSEN: *Micobacterias* (colonias secas, granulares e irregulares), *Nocardia*.
- MIDDLEBROOK: *Micobacterias* (colonias lisas).
- SABOURAUD: Hongos, (*Nocardia*).

d) Selectivos-Diferenciales:

- AGAR-MANITOL: *Estafilococos*
- McCONKEY: *Enterobacterias*(Gram- fermentadores)
- KLIGLER: *Enterobacterias*
- TSIA: *Enterobacterias*
- EMB (LEVINE): *Coliformes*
- AGAR SS: *Salmonella-Shigella*
- AGAR-TCBS: *Vibrio*

e) Caldos líquidos:

- KIRCHNER: *Micobacterias*
- ROBERTSON: *Anaerobios*

5.4. Técnicas inmunológicas

A. REACCIONES DE PRECIPITACION

Precipitado cuando se enfrenta un antígeno soluble y su antisuero correspondiente. Poco sensible. Muy específica. No muy útil para diagnóstico, sí para cuantificar e investigación.

Ej: Estudio de grupo estreptocócico según carbohidrato C (Lancefield).

a) Inmunodifusión: Es una precipitación en gel. Se utiliza para la demostración de antígenos. Variantes:

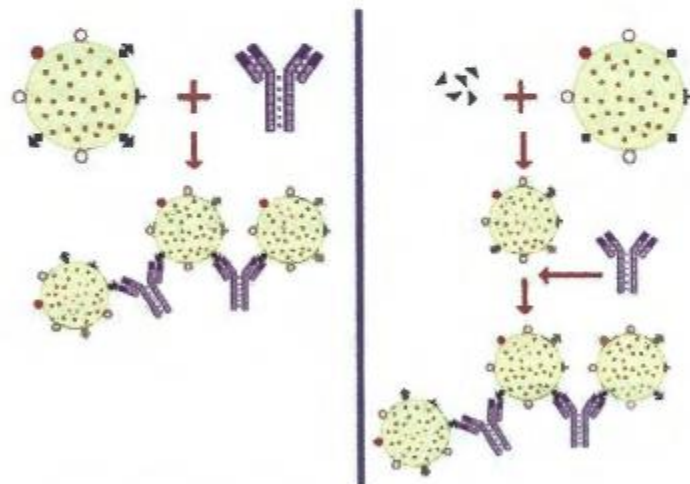
- En tubo (Oudin).
- Simple en placa o radial (Mancini).
- Doble en placa (Ouchterlony).

b) Inmunoelectroforesis: Asocia precipitación y electroforesis en gel. Combina la reacción de precipitación con la migración según movilidad al someter antígeno, anticuerpo o los dos a un campo eléctrico. Variantes:

- Inmunoelectroforesis "en cohete".
- Contrainmunoelectroforesis.
- Inmunoelectroforesis bidimensional.

B. REACCIONES DE AGLUTINACION

Ocurren con moléculas grandes o antígenos particulados. Al ponerlos en contacto con anticuerpos frente a determinantes de su superficie se forman agregados que sedimentan. Los antígenos suelen ser bacterias y hematíes (hemaglutinación). Los IgM son los mejores aglutinantes. Es muy sensible, pero menos específica que la precipitación. Se utiliza mucho en Serología para diagnóstico, pero no permite cuantificar con exactitud ya que suele ser una mezcla heterogénea de anticuerpos la que aglutina (distintos determinantes superficiales).



a) Agglutinación directa: Identificación de bacterias y macromoléculas, grupos sanguíneos...

b) **Aglutinación indirecta:** Fijamos antígenos solubles a partículas (latex) o hemáties. P.e. VDRL

c) **Pruebas de COOMBS:** Son pruebas de aglutinación indirecta, pero los anticuerpos que buscamos no son aglutinantes (IgG). Estos anticuerpos, de todas formas, sí se unen a los antígenos correspondientes y los detectamos con estas pruebas:

- **COOMBS DIRECTO:** Detectamos anticuerpos que estén unidos a células de forma espontánea. Añadimos antisuero anti-IgG y se producirá la aglutinación. P.e. detectamos así anticuerpos unidos a hemáties en un caso de anemia hemolítica por isoimmunización RH.

- **COOMBS INDIRECTO:** Detectamos anticuerpos libres en el suero. Primero incubamos el suero problema con el antígeno, los anticuerpos no aglutinantes se unirán al antígeno. Después añadimos antisuero anti-IgG y se producirá la aglutinación. Este método se utiliza en el diagnóstico de Brucelosis.

C. REACCIONES CON COMPLEMENTO

Al fijarse el complemento (C) a un complejo Ag-Ac se produce lisis celular (hemólisis, bacteriolisis de bacilos G- o fenómeno de Pfeiffer), o también fenómenos de citotoxicidad, opsonización, inmovilización (prueba para Treponemas)... Es una prueba muy sensible y específica y se utiliza, sobre todo, en infecciones víricas.

Reacción de fijación del Complemento:

1) Ponemos en contacto Ag, Ac (uno de los dos es conocido y queremos saber de la existencia del otro) y Complemento. Si hay correspondencia entre Ag y Ac se fija el C.

2) Adición de hemáties de carnero: Si no hay C libre (hubo fijación porque hubo reacción Ag-Ac), no hay hemólisis -prueba positiva-. Si hay hemólisis, hay C libre -prueba negativa-.

D. REACCIONES DE INMUNOFUORESCENCIA

Vimos algunas de sus aplicaciones en 6.2.F.

a) **IF DIRECTA:** Detección de antígenos mediante anticuerpos específicos marcados con fluorocromos.

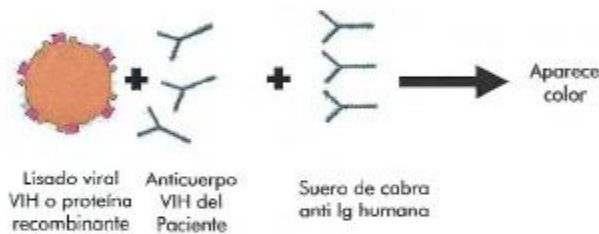
b) **IF INDIRECTA:** Detección y titulación de anticuerpos. Se mezclan los antígenos conocidos con el suero problema y se adicionan anti-anticuerpos marcados. Util en diagnóstico serológico de Sífilis, Toxoplasmosis...

E. ENZIMOINMUNOANÁLISIS

Detección del complejo Ag-Ac (donde uno de los dos es el problema) mediante enzimas unidas al Ag o al Ac (el conocido) que producen una reacción coloreada, medible por espectrofotometría, sobre un sustrato.

La variante más empleada y de gran utilidad diagnóstica (anticuerpos, virus, parásitos, antígenos, productos bacterianos...) es ELISA (Inmunoabsorción enzimática).

TEST ELISA DE ANTICUERPOS



Test de ELISA

5.5. Técnicas genéticas

A. REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)

Esta técnica está hoy muy extendida, se utiliza para amplificar un fragmento de ADN, (es decir, obtiene un gran número de copias partiendo de una única copia original o molde); su utilidad es que, tras la amplificación, resulta mucho más fácil identificar agentes como bacterias y virus.

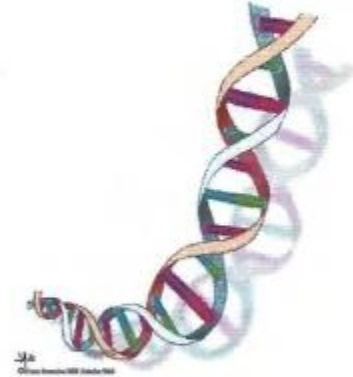
Se fundamenta en la propiedad natural de las ADN polimerasas para replicar hebras de ADN. Hoy este proceso está automatizado en un aparato que se llama termociclador.

La PCR se emplea también en identificación de ADN con fines forenses (identificación cadáveres, test de paternidad...), clonación de ADN...

B. SONDAS DNA O RNA:

Son secuencias de nucleótidos exclusivas de una cepa, especie o género. Se añaden a muestras, cultivos... (marcadas con isótopos o con marcadores enzimáticos).

Si la muestra tiene una secuencia complementaria con la de la sonda, se produce hibridación y la muestra queda marcada.



5.6. Otras técnicas diagnósticas

a) **RIA:** Similar a ELISA, sólo que el marcaje no es por un enzima, sino que radiactivo (isótopo).

b) **Reacción de neutralización o protección:** El suero de un paciente que haya sufrido enfermedad por un virus protege a un animal de experimentación de su infección o a un cultivo celular de sus efectos citopáticos. Lo mismo con reacciones toxina-antitoxina...

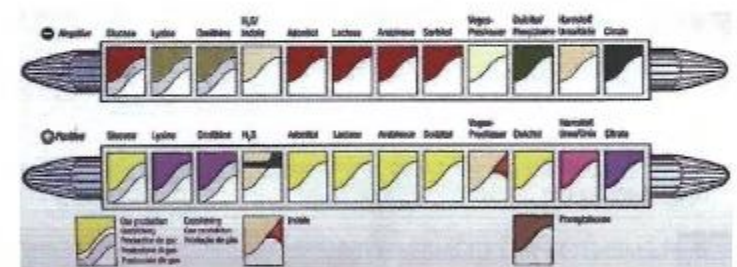
c) **Pruebas cutáneas:** Tuberculina. Demuestran la existencia de infección previa por traducir hipersensibilidad retardada celular.

d) **Inoculación:** Se puede hacer con distintos gérmenes, pero sobre todo se inoculan virus en animales de experimentación, cultivos celulares o huevos embrionarios. Así se estudia patología producida, serología, se aplican técnicas de identificación, se estudian efectos citopáticos...

e) **Estudio histopatológico:** Citodiagnóstico de Tzanck: herpes mucocutáneo. Diagnóstico micosis profundas.

f) **Inhibición de la hemaglutinación:** Algunos virus pueden aglutinar hemáties de diferentes especies de animales. Esta propiedad se inhibe por anticuerpos del suero del paciente enfermo.

g) **Baterías bioquímicas de identificación:** Aplicadas sobre muestras o cultivos. P.e. reacción de la catalasa, ureasa... reactivos para fermentaciones, oxidaciones... reacción de Voges-Proskauer para Enterobacterias...



h) **Calorimetría, Impedancia:** Crecimiento bacteriano en cultivos.

i) **Cromatografía gas-líquido:** Prueba bioquímica que detecta la producción de ácidos grasos volátiles. Demuestra, en muy poco tiempo, la presencia de gérmenes anaerobios.

j) **Antibiogramas, etc...**

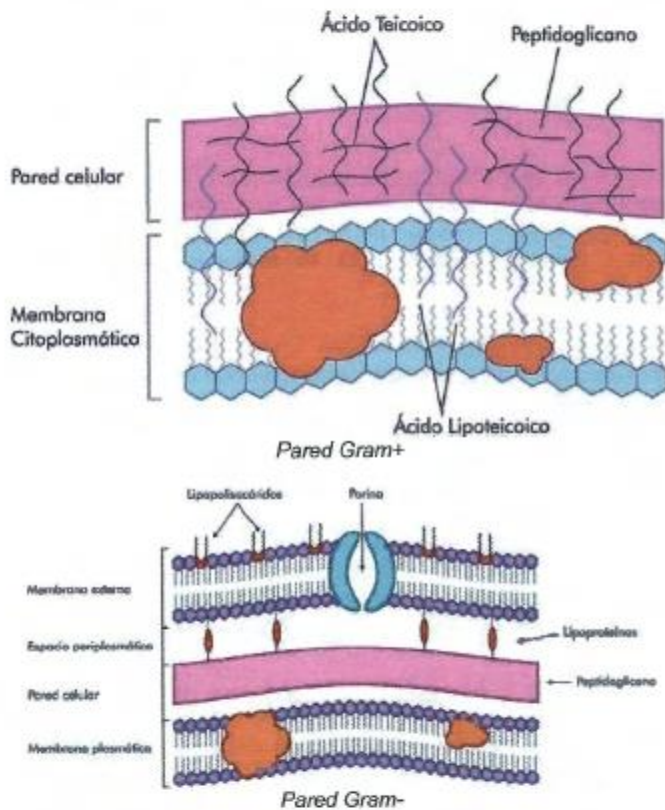
6. Microbiología de las bacterias

6.1. Estructura bacteriana

A. ELEMENTOS CONSTANTES

a) PARED CELULAR

- Presente en todas las bacterias con excepción de micoplasmas (y formas L). Evita la ruptura osmótica de la membrana. Por sus características la tinción Gram diferencia entre Gram + y Gram -.
- Su principal componente es el **peptidoglicano** (complejo de Park o mucopéptido).
- Las bacterias Gram + tienen una pared fina homogénea cuyo principal componente es el peptidoglicano, poseen además ácidos teicoicos. Las Gram - tienen una pared compleja, con tres capas:
 - una membrana externa con proteínas, fosfolípidos y el característico **lipopolisacárido** que contiene el antígeno O y la endotoxina (lípidos A)
 - una intermedia lipoproteica
 - la más profunda que es la del peptidoglicano.
- Las bacterias ácido-alcohol-resistentes deben esta propiedad a los ácidos micólicos de su pared.



b) MEMBRANA CITOPASMÁTICA

Las Gram + suelen tener unas invaginaciones con papel en la fisión, al servir de anclaje al ADN e inducir la formación del tabique: MESOSOMAS

c) CITOPLASMA

Contiene al CROMOSOMA BACTERIANO, ribosomas 70S e inclusiones. No hay mitocondrias ni membrana nuclear. El material genético es un único cromosoma (filamento ADN). No tiene histonas.

B. ELEMENTOS NO CONSTANTES

- **Cápsula:** Suele ser polisacárida. Capacidad antigénica, actividad antifagocitaria (lo que le confiere virulencia).
- **Glicocálix:** Se forma por productos sintetizados fuera de la célula por exoenzimas de la bacteria. Envuelve a las bacterias y facilita la adhesión.
- **Esporas:** Formas de resistencia de algunas bacterias grampositivas, contienen una copia del material genético de la bacteria además de otras estructuras.
- **Otros:** flagelos, fimbrias, ADN extracromosómico...

6.2. Recombinación bacteriana

Paso de un material genético persistente y funcional de una bacteria a otra.

A. ADN EXTRACROMOSOMICO

PLASMIDOS, puede haber varios en una bacteria.

- Son estructuras enrolladas de ADN bicatenario.
- Replicación independiente de la del cromosoma bacteriano. Autorreplicables.
- Sus genes no son fundamentales, pero sí muy importantes:
 - Factores de resistencia a antibióticos, (R).
 - Factores de recombinación, plásmidos (F) que codifican pili sexuales para la autotransferencia.
 - Factores de virulencia, bactericidas...
- Se transmiten a bacterias hijas por herencia y de una bacteria a otra por conjugación.
- Mucha utilidad en ingeniería genética.

B. MECANISMOS DE RECOMBIACION

A. TRANSFORMACION

Paso de ADN de células muertas a células vivas.

Ejemplo: Neumococo vivo acapsulado + Neumococo muerto encapsulado = Neumococo vivo encapsulado.

B. CONJUGACION

Transferencia de ADN por los pili sexuales. Se necesita el plásmido autotransferible que codifica los pili, y que las bacterias estén en contacto.

Ejemplo: Factores de resistencia a antibióticos.

C. TRANSDUCCION

Transferencia de ADN por medio de bacteriófago.

Ejemplo: Toxina eritrogénica de la Escarlatina.

6.3. Conceptos de fisiología bacteriana

A. FUENTES DE ENERGIA

- Quimiotrofas:** Fuente química
- Fototrofas:** Energía luminosa

B. FUENTES DE CARBONO

- Autotrofas:** Pueden sintetizar principios inmediatos (azúcares, proteínas, lípidos) a partir de compuestos simples (agua, minerales...)
- Heterótrofas:** Incapaces. Necesitan de fuentes de carbono.

C. METABOLISMO

- Fermentación:** Un compuesto orgánico se transforma en otro orgánico liberándose energía. P.e. la glucosa al fermentar da CO₂ y etanol.
- Respiración aerobia:** Los electrones y el hidrógeno liberados en la cadena oxidativa tienen como aceptor al oxígeno.
- Respiración anaerobia:** Los aceptores finales de electrones e hidrógeno son nitratos, sulfatos...

D. RELACION CON OXIGENO

- Aerobias:** Precisan oxígeno para su crecimiento. Metabolismo: Respiración aerobia (oxidativo)
- Anaerobias:** Sólo crecen en ausencia de oxígeno. Metabolismo: Fermentación o respiración anaerobia.
- Anaerobias facultativos:** Aerobios, pero capaces de sobrevivir en anaerobiosis.
- Microaerófilas:** Pueden respirar o fermentar, pero viven mejor a bajas presiones de O₂.

6.4. Clasificación de las bacterias

A. BACTERIAS GRAM-POSITIVAS

	COCOS	BACILOS
AEROBIOS ANAEROBIOS FACULTATIVOS	STAPHYLO-COCCUS STREPTOCOCCUS	Esporulados: BACILLUS No esporulados: CORYNEBACTERIUM LYSTERIA ERYSIPELOTRIX NOCARDIA
ANAEROBIOS	PEPTOCOCCUS PEPTOESTREPTOCOCCUS (Llamados Estreptococos anaerobios)	Esporulados: CLOSTRIDIUM No esporulados: BIFIDOBACTERIUM PROPIONIBACTERIUM EUBACTERIUM ACTINOMYCES

B. BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS

	COCOS	BACILOS
AEROBIOS ANAEROBIOS FACULTATIVOS	NEISSERIA MORAXELLA	ENTEROBACTERIAS *Comensales E. coli, klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Proteus... *Patógenos Salmonella, Shigella, Yersinia FAMILIA VIBRIONACEAE GÉNERO CAMPYLOBACTER BAC NO ENTERICOS Pseudomona, Haemophilus, Brucella, Legionella...
ANAEROBIOS	VEILONELLA ACIDAMINO-COCCUS MEGASPORA	BACTEROIDES FUSOBACTERIUM

C. BACTERIAS "ESPECIALES"

A. MICOBACTERIAS

- Típicas
- Atípicas

B. ESPIROQUETAS

- Treponema
- Borrelia
- Leptospira
- (Para algunos el cocobacilo Spirillum)

C. RICKETTSIAS

- Rickettsia
- Coxiella

D. CLAMYDIAS

E. MYCOPLASMA

F. ACTINOMICETOS

(Incluidos en clasificación previa)

- Actinomyces
- Nocardia

6.5. Esquema diferencial grampositivos-gramnegativos

	GRAM +	GRAM -
TINCIÓN GRAM	Violeta	Rosa
DECOLORACION ALCOHOL-ACETONA	No decoloran	Decoloran
ENDOTOXINA	NO	SI (Lípido A)
PARED	Fina	Compleja
SUPERFICIE	Homogénea	Rugosa
LÍPIDOS	+	+++
ACIDOS TEICOICOS	SI	NO
SENSIBILIDAD A B-LACTAMICOS	Notable	Escasa
SENS. A LISOZIMA	SI	NO
SENS. A LISIS POR EL COMPLEMENTO	Escasa	Notable
ADN/ARN	8/1	1/1

7. Mecanismos patogénicos de las bacterias

7.1. Superación de barreras

- Adherencia:** Los gramnegativos por medio de fimbrias (pili). Los mecanismos no fimbriados son muy frecuentes (bacterias, virus, parásitos) y suponen reconocimiento de estructuras como lectinas, glucolípidos o selectinas... de las células huésped.
- Penetración epitelio:**
 - A través de macrófagos epiteliales, induciendo su fagocitosis (M. Tuberculosis)
 - A través de células no fagocíticas, induciendo fagocitosis por estas células (virus)
 - Invasión de la célula por mecanismos enzimáticos (protozoos como Plasmodium, Toxoplasma).
- Adhesión fuerte al epitelio** evitando fagocitosis y causando inflamación (E. coli enteropatógeno).
- Destrucción epitelial por toxinas:** la toxina de Bacteroides fragilis destruye las uniones entre células epiteliales, las hemolisinas de E. coli producen pequeños poros, hay toxinas con una unidad transportadora (B) y otra tóxica (A), por ejemplo la toxina diférica.

Además hay situaciones externas que favorecen esta superación como heridas, traumatismos, inoculaciones por vectores...

7.2. Multiplicación

- Extracelular:** Suelen producir clínica de infección aguda y lesiones piogénicas. Suelen producir toxinas. Ej: S. aureus, neumococo...
- Intracelular:** Tendencia a infección crónica y lesiones granulomatosas. Ej: Brucella, Listeria, M. Tuberculosis...

7.3. Eludir respuesta inmune

- Inhibición de quimiotaxis (p.e. hemolisinas de S. aureus)
- Destrucción del fagocito (p.e. hemolisinas de S. aureus)
- Evitando adherencia al fagocito (p.e. gonococo)
- Resistencia a opsonización (p.e. proteína M de estreptococos)
- Inhibición mecanismos de destrucción en el interior del fagosoma (p.e. M. Tuberculosis)

NOTA: Las preguntas de Microbiología van insertas en los distintos temas de enfermedades infecciosas, mostramos aquí ejemplos de preguntas específicas de técnicas, taxonomía...

MIR 00 (FAMILIA) (6658): Señalar la afirmación **FALSA** con respecto a *Legionella*:

- Su hábitat natural es el agua.
- Es un cocobacilo Gram negativo nutricionalmente exigente y anaerobio.*
- El diagnóstico de legionelosis puede establecerse mediante la detección de antígeno de *Legionella* en orina.
- Son activos frente a esta bacteria los macrólidos y algunas quinolonas.
- Para erradicarla del agua se recomiendan medidas de hipercloración y hipercalentamiento.

MIR 00 (6961): El método de laboratorio más **sensible y específico** para el diagnóstico de la encefalitis herpética es:

- Cultivos víricos del líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Detección de antígeno en LCR.
- Detección de ADN vírico en LCR por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).*
- Detección de anticuerpos específicos en suero.
- Detección de anticuerpos específicos en LCR.

MIR 00 (6963): ¿Cuál es la mejor técnica para el diagnóstico microbiológico de *Isospora Belli*?

- Hemocultivo.
- Urocultivo.
- Tinción de ácido alcohol resistencia.*
- Tinción de plata metanamina.
- Tinción de Gram.

MIR 00 (6962): ¿Cuál de los siguientes agentes infecciosos NO es un protozoo?:

1. *Toxoplasma Gondii*.
2. *Acantamoeba*.
3. *Tripanosoma Cruzi*.
4. *Strongiloides Stercolaris*.*
5. *Leishmania Donovanii*.

MIR 03 (7620): En la interpretación de los resultados de los hemocultivos practicados a un paciente con fiebre. ¿Cuál de los siguientes datos nos haría pensar que no estamos ante un caso de contaminación?:

1. Aislamiento de bacterias que normalmente colonizan la piel.
2. Aislamiento de cocos gram positivos.
3. Aislamiento de bacterias diferoides.
4. Aislamiento del mismo microorganismo en 3 hemocultivos con la misma sensibilidad.*
5. Aislamiento de un estafilococo meticilin resistente en un solo hemocultivo.

Nota: En la "microbiota" (anteriormente denominada "flora") cutánea se engloban entre otros: cocos gram positivos (reflejados en la opción 2) y entre ellos los *Staphylococcus* meticilin resistentes -opción 5- que en un solo aislamiento carecen de valor, y los diferoides (opción 3); todos ellos englobados en la denominación genérica de bacterias que normalmente colonizan la piel (opción 1). El hecho de que en tres hemocultivos se aísle e identifique el mismo microorganismo, en el que además coincida (se mantenga) un perfil de sensibilidad (documentado por su antibiograma) idéntico avala el argumento de que se trata de un verdadero positivo y por ello cabe excluir la contaminación (tal y como dice la opción 4).

MIR 04 (7986): Una de las siguientes afirmaciones referidas al lipopolisacárido (LPS) de la membrana externa de la pared celular de las bacterias gram negativas es cierta:

1. Es una toxina termolábil que no resiste la esterilización en autoclave.
2. Tiene una actividad endotóxica que está asociada con el lípido A.*
3. Contiene el antígeno O que es esencial para la viabilidad celular.
4. Su concentración en sangre no está directamente relacionada con la mortalidad por shock irreversible y colapso cardiovascular.
5. No proporciona resistencia a la fagocitosis.

La capa exterior de la membrana externa contiene el Lipopolisacárido (LPS) compuesto por el Lípido A y un Polisacárido. El Lípido A es el responsable de la mayor parte de las propiedades biológicas que se asocian al LPS y actúa como endotoxina (opción 2 cierta). El polisacárido O otorga variabilidad serológica a las diferentes cepas dentro de una especie y al mismo tiempo posee una actividad de protección del microorganismo frente a las proteínas del huésped (como son los componentes líticos del Complemento) por lo que puede proporcionar resistencia a la fagocitosis (al contrario de lo que se afirma en la opción 5) y no es esencial, como asegura erróneamente en la opción 3, para la viabilidad.

MIR 04 (7989): La diferencia entre *Entamoeba histolytica* y *Entamoeba dispar* (patógena y comensal respectivamente) se hace en los laboratorios de microbiología clínica por:

1. Estudio de las diferencias morfológicas (microscópica) con ayuda de una tinción permanente.
2. Estudio de las diferencias metabólicas (Galería metabólica).
3. Estudio de sus diferencias antigénicas mediante pruebas inmunológicas.*
4. Estudio de las características diferenciales de la movilidad (pseudópodos).
5. Tan sólo puede establecerse mediante secuenciación del tRNA.

MIR 05 (8248): ¿Cuál de los siguientes tipos de microorganismos NO es un parásito intracelular obligado y puede crecer en medios de cultivo artificiales?:

1. *Chlamydia*.
2. *Mycoplasma*.*
3. *Coxiella*.
4. *Adenovirus*.
5. *Rickettsia*.

MIR 06 (8505): Una de las siguientes afirmaciones referidas a los ácidos teicoicos de la pared celular de las bacterias grampositivas es INCORRECTA:

1. Son polímeros hidrosolubles de fosfatos de poliál.
2. Son antígenos de superficie comunes.
3. Funcionan como estructuras de unión a otras bacterias.
4. Constituyen una barrera para la penetración de determinados antibióticos dentro de la célula.*
5. Son capaces de unirse a receptores específicos en las superficies de las células de los mamíferos.

Hay un mecanismo de acción de determinados fármacos hidrófilos (algunos antibióticos...), que para la penetración utilizan canales de porina en la membrana externa de los microorganismos gramnegativos. Los mecanismos de resistencia derivados de este hecho aluden a la existencia de canales de porina mutantes, que reducen la penetración de determinados antibióticos en gramnegativos. Pero no es una propiedad de los ácidos teicoicos de los grampositivos.

MIR 06 (8506): Hay un grupo de microorganismos patógenos capaces de multiplicarse extracelularmente; pero que resisten la acción fagocitaria del macrófago por lo que pueden persistir latentes. Su erradicación depende de la activación de los macrófagos por los linfocitos T CD4 (T helper). ¿Cuál de los microorganismos citados a continuación pertenece a ese grupo?:

1. *Staphylococcus aureus*.
2. *Pseudomonas aeruginosa*.
3. *Virus de la hepatitis C*.
4. *Entamoeba histolytica*.
5. *Mycobacterium tuberculosis*.*

Ver Capítulo de Tuberculosis en Respiratorio

MIR 06 (8508): Se entiende por "bacteriófagos":

1. Bacterias que ingieren otras bacterias.
2. Parásitos que ingieren bacterias.
3. Virus que se multiplican en bacterias.*
4. Bacterias que producen lisis en cultivos de tejidos celulares.
5. Bacterias que inactivan antibióticos.

MIR 09 (9268): Una mujer de 25 años acude a consulta por presentar disuria y polaquiuria. Se toma muestra de orina para cultivo. Desde el laboratorio informan que "en el sedimento de la muestra se observan muy abundantes células epiteliales de posible origen vaginal y una flora muy variada". ¿Cuál sería la interpretación práctica de este hallazgo?:

1. La paciente muy probablemente tiene una infección urinaria de origen genital.
2. La paciente realmente tiene una bacteriuria asintomática, por lo que no requiere tratamiento antibiótico.
3. La paciente tiene una infección urinaria polimicrobiana.
4. Las condiciones de recogida de la muestra no han sido adecuadas y por tanto es poco apto para estudio microbiológico.*
5. La información aportada no tiene ningún valor en la práctica, lo importante es el resultado del cultivo.

Parece evidente que el comentario expresado en la opción 4 refleja la interpretación práctica del informe emitido por el laboratorio y que traducen una recogida de la orina (con abundantes células epiteliales vaginales) que la invalidan para su valoración microbiológica. Además la microbiota variada refuerza su origen vaginal. La información por tanto sí que aporta valor (la opción 5 es falsa). Está bien probado que la infección urinaria es fundamentalmente monomicrobiana (opción 3 falsa).

Si bien en la mujer joven (como en este caso) la vía de adquisición más frecuente es la ascendente, suele ser la microbiota vulvovaginal la que aporta el agente etiológico (y no deberse a un "origen genital" como se recoge en la opción 1). Nuestra paciente presenta disuria y bacteriuria y en consecuencia no está asintomática, lo que invalida la opción 2.



repeMIR

1. La endocarditis en ADVP se debe a infección por *Staphylococcus aureus*, afecta válvula tricúspide, cursa con clínica respiratoria e imágenes nodulares en radiografía de tórax, algunas cavitadas, por siembra hematogena en pulmón, y tiene mejor pronóstico que las endocarditis agudas izquierdas.(16+)
2. Ante una monoartritis aguda hay que hacer artrocentesis y estudio del líquido sinovial. En caso de artritis séptica éste es turbio, poco viscoso, con aumento de polimorfonucleares y proteínas y con glucosa baja.(11+)
3. Neumonía con reaparición de fiebre tras inicio de antibioterapia o no mejoría a pesar del tratamiento y derrame pleural: sospecha de empiema (pH <7,20, LDH >200, glucosa <40mg/dL). Tratamiento con antibiótico y tubo de drenaje.(9+)
4. El tratamiento del *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (o el sensible en alérgicos a betalactámicos) se realiza con Vancomicina.(7+)
5. Son indicaciones de profilaxis de *St. Agalactiae* (EGB), con penicilina o ampicilina intraparto, todas las mujeres gestantes portadoras, y además, con independencia del cultivo, las que tengan como factores de riesgo: bacteriuria o infección sintomática por EGB en gestación, antecedentes de hijo afectado por EGB, rotura de membranas > 18 horas, amenaza o parto pretérmino (< 37 semanas) y fiebre intraparto (> 38 °C).(5+)
6. El tratamiento de elección para la faringoamigdalitis por *Streptococcus pyogenes* es la penicilina.(4+)
7. La toxiinfección alimentaria por *Staphylococcus aureus* se caracteriza por incubación corta (< 6 horas).(4+)
8. La esplenectomía predispone a infección por gérmenes capsulados: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria* y *Haemophilus*.(4+)
9. La endocarditis precoz sobre válvula protésica se debe a infección por *S. epidermidis*, y su tratamiento: vancomicina + gentamicina + rifampicina.(4+)
10. La endocarditis por *Streptococcus bovis* precisa una colonoscopia para descartar cáncer de colon.(3+)
11. Síndrome del shock tóxico estafilocócico: fiebre elevada, lesiones cutáneas, rabdomiolisis y fracaso renal.(3+)
12. *Listeria monocytogenes*: bacilo Gram positivo.(3+)
13. El *Staphylococcus aureus* es el germen que con mayor frecuencia infecta las heridas postquirúrgicas en los primeros días.(3+)
14. Tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad que precisa ingreso: cefalosporina de tercera generación más macrólido.(3+)

En este tema estudiaremos los gérmenes Gram positivos aerobios, con este guión:

Cocos G+ aerobios	<ul style="list-style-type: none"> • Estafilococos <ul style="list-style-type: none"> > Infecciones mucocutáneas > Infecciones sistémicas > Cuadros por toxinas • Endocarditis infecciosa (por ser cocos G+ la causa más importante) • Estreptococos <ul style="list-style-type: none"> > <i>S. pyogenes</i>: Faringoamigdalitis e infecciones cutáneas > <i>S. agalactiae</i>: Infecciones ginecológicas y neonatales > Neumococo: Neumonía, meningitis, otitis, sinusitis... > Revisión neumonía adquirida en la comunidad • Otros estreptococos: <i>S. faecalis</i>, <i>bovis</i>, <i>viridans</i>...
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bacillus Anthracis</i>: carbunco • <i>Corynebacterium diphtheriae</i>: difteria • <i>Listeria</i>: listeriosis • <i>Nocardia</i>: nocardiosis • <i>Erysipelotrix</i>: erisipeloide
Bacilos G+ aerobios	

	COAGULASA	MANITOL
S. AUREUS	+	+
S. EPIDERMIDIS	-	-
S. SAPROPHYTICUS	-	+

Los estafilococos coagulasa-negativos colonizan piel y mucosas (comensales), pero también pueden ser patógenos.

S. EPIDERMIDIS es principal responsable (seguido de *S.aureus*) de infecciones en relación con prótesis, catéteres y material sintético. Gracias a su pared tiene gran capacidad de adherencia. Es el agente más frecuente en bacteriemias hospitalarias primarias, en general originadas a partir de catéteres endovasculares.



© Clave Interactiva MIR Actual 2003

Prótesis de cadera

S. SAPROPHYTICUS es causa frecuente de infección no obstructiva de vías urinarias en mujeres jóvenes.

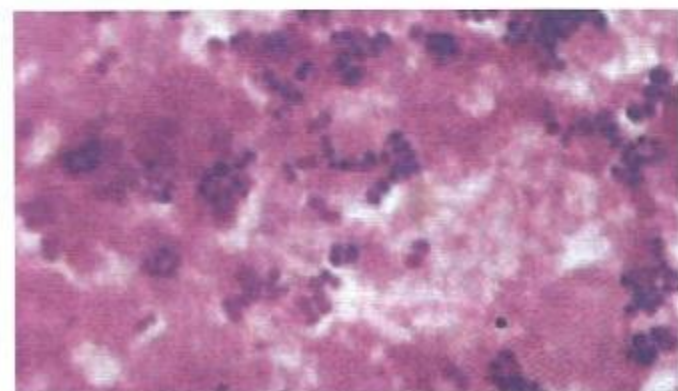
MIR 01 (7236): ¿En cuál de las siguientes patologías el *Staphylococcus epidermidis* es el principal agente responsable?

1. Osteomielitis aguda.
2. Gastroenteritis aguda.
3. Neumonía.
4. Infección de catéter endovascular.*
5. Endocarditis infecciosa.

1. Infecciones por estafilococos

1.1. Caracterización

Los estafilococos son cocos grampositivos, aerobios o anaerobios facultativos, catalasa +, se agrupan formando racimos y son inmóviles.



S. AUREUS es el patógeno más importante, puede colonizar de forma crónica ventanas nasales y piel. La colonización más frecuente por S. aureus es la registrada en el personal de los hospitales, enfermos hospitalizados, dermatosis crónicas, y pacientes que requieren punciones frecuentes de la piel (diabéticos insulín dependientes, nefrópatas sometidos a diálisis...).

1.2. Patogenicidad

- COMPONENTES DE PARED que inhiben fagocitosis.
- ENZIMAS como catalasa (los diferencia de los estreptococos), coagulasa (diferencia entre estafilococos), b- lactamasa (resistencia a b-lactámicos).
- EXOTOXINAS como hemolisinas, enterotoxinas, exfoliatinas y toxina del Síndrome del Shock tóxico. Pueden ser de codificación cromosómica o plasmídica.

1.3. Enfermedades específicas

- Infecciones superficiales o mucocutáneas
- Infecciones sistémicas o profundas
- Cuadros tóxicos (mediados por toxinas)

A. INFECCIONES SUPERFICIALES

S. aureus es la causa más frecuente de infecciones de piel y partes blandas.

- Impétigo:** Pústulas que se rompen y recubren de costras amarillentas o "melicéricas". Está producido por Streptococo pyogenes (causa más frecuente) o S. aureus. En el impétigo estafilocócico predominan ampollas de contenido claro, que se rompen dejando costras finas, por eso se denomina impétigo ampolloso. La costra gruesa amarillenta es más típica del estreptococo (ver apartado 3.2.C)



- El **forúnculo** consiste en una infección de todo el folículo pilosebáceo y tejido conjuntivo subcutáneo perifolicular, apareciendo una tumefacción dolorosa. En el tercio inferior de la cara son especialmente peligrosos por el riesgo de tromboflebitis del seno cavernoso.
- El **ántrax** consiste en infección de varios folículos con extensión de la supuración por el tejido celular subcutáneo.
- **Hidrosadenitis:** infección de glándulas sudoríparas apocrinas -axilares-. Alta tendencia a la recidiva.
- **Infección de heridas quirúrgicas y traumáticas.**
- S. aureus es primera causa de **mastitis aguda en lactancia.**
- **Otras:** panadizo, paroniquia aguda, conjuntivitis aguda, blefaritis ulcerocrostrosa, dacriocistitis aguda del adulto, parotiditis supurada...



Blefaritis ulcerocrostrosa.

MIR 07 (8660): Los gérmenes que con mayor frecuencia infectan las heridas quirúrgicas limpias son:

- Género *Staphylococcus*.
- Enterobacteriáceas.
- Bacteroides* sp.
- Pseudomonas aeruginosa*.
- Streptococcus* sp.

MIR 2012 (9982): Durante el postoperatorio de una cirugía programada por adenocarcinoma de colon, un paciente portador de catéter venoso central presenta fiebre y escalofríos. La exploración es normal con excepción de signos inflamatorios en la zona de tunelización del catéter central. En los hemocultivos se identifican cocos Gram positivos. Señale cuál sería el patógeno más probable:

- Staphylococcus aureus*.
- Streptococcus pneumoniae*.
- Meningococo.
- Streptococcus viridans*.
- Streptococcus pyogenes*.

Nos presentan un caso de infección de la zona de tunelización de un catéter central. La causa más frecuente de infección relacionada con dispositivos protésicos y especialmente catéteres intravasculares son los estafilococos (coagulasa negativos y S. aureus). Las infecciones por S. aureus tienden a presentarse poco después de la implantación, y son frecuentes las manifestaciones generales (fiebre, escalofríos) y locales (signos inflamatorios en la zona) (respuesta 1 correcta). El tratamiento consiste básicamente en retirar el catéter. El meningococo es un coco Gram negativo y además no relacionado con esta clínica (respuesta 3 incorrecta). Los estreptococos con cocos gram positivos, pero no son gérmenes habituales productores de infecciones en dispositivos intravasculares (respuestas 2, 4 y 5 incorrectas).



Impétigo



Estafilococo (ampollas)



Estreptococo (costras)

- **Infección del folículo pilosebáceo:**
 - La **foliculitis** supone la infección del folículo pilosebáceo, las lesiones consisten en pústulas centradas por un pelo. La foliculitis recidivante de la barba se llama **sicosis**.

repeMIR

El *Staphylococcus aureus* es el germen que con mayor frecuencia infecta las heridas postquirúrgicas en los primeros días. (3+)

B. INFECCIONES SISTEMICAS

- a) NEUMONIA
- b) OSTEOMIELITIS
- c) ARTRITIS
- d) ENDOCARDITIS
- e) SEPSIS
- f) INFECCIONES SNC

C. CUADROS TOXICOS

- a) INTOXICACION ENTERICA
- b) SINDROME DEL SHOCK TOXICO
- c) SINDROME DE LA PIEL ESCALDADA

1.4. Neumonía estafilocócica

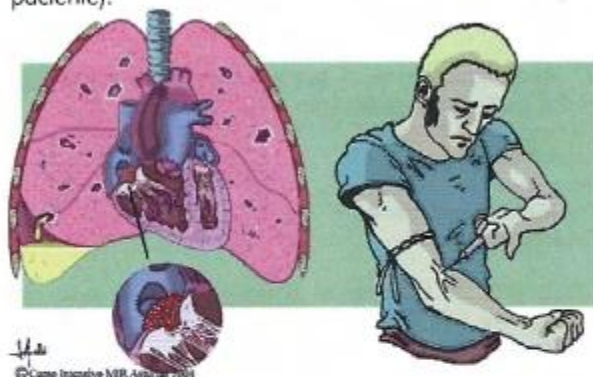
A. EPIDEMIOLOGIA

- Infección pleuropulmonar en la infancia, poco frecuente pero es de las más graves. Es más frecuente en lactantes por debajo de los 6 meses.

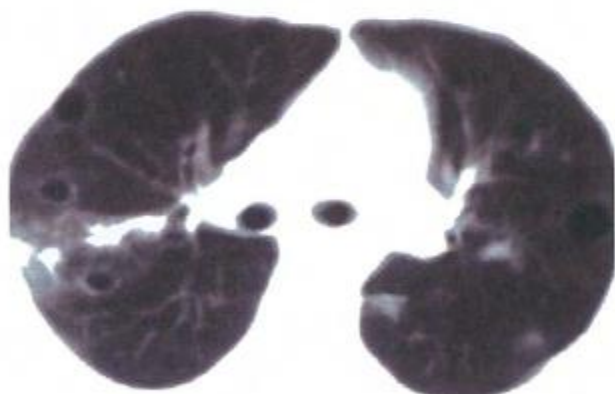


©Curso Intensivo MIR Asturias 2003

- En ADVP puede aparecer una bronconeumonía con nódulos y cavitaciones múltiples. Se debe a embolismos sépticos hacia el pulmón desde una endocarditis tricuspídea. Adelantamos que *S. aureus* es la primera causa de endocarditis en ADVP, siendo la fuente más probable de infección la piel colonizada del propio paciente).



©Curso Intensivo MIR Asturias 2004

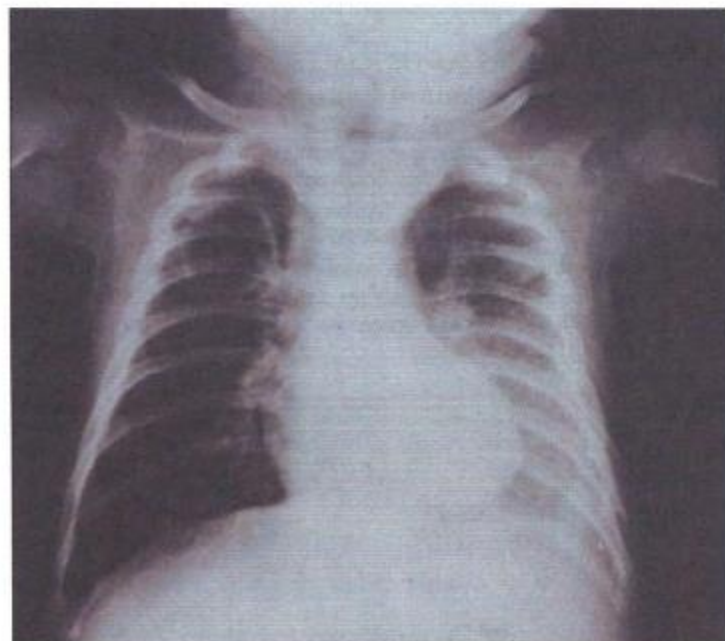


Paciente ADVP con endocarditis tricuspídea: múltiples nódulos cavitados que corresponden a embolismos sépticos en un TC de tórax

- Forma muy poco frecuente de neumonía en la comunidad, aunque grave. Suele aparecer tras procesos virales agudos, su frecuencia aumenta tras epidemias de gripe, (aunque en este caso veremos que la más frecuente es la neumocócica).
- La adquirida de forma intrahospitalaria (nosocomial) se relaciona con contaminación de catéteres, flebitis... La causa más frecuente de neumonía nosocomial por Gram positivos es el *Staphylococcus aureus*. Es un patógeno común de los pacientes neutropénicos.
- *S. aureus* es segunda causa de infección del árbol bronquial tras *Pseudomona* en Fibrosis Quística, aunque es el agente que infecta primero (Pediatría)

B. CLINICA

Bronconeumonía caracterizada por ser de inicio brusco, curso agudo con fiebre, dolor pleural, expectoración, hemoptisis, cianosis y postración... Tiene tendencia a la cavitación (abscesos o neumatoceles). Con frecuencia hay empiema.



Neumonía estafilocócica (véase bulla apical derecha) en un lactante



©Curso Intensivo MIR Asturias 2004

La presencia de focos de bronconeumonía con cavitación en un drogadicto joven sugiere endocarditis estafilocócica tricuspídea con siembra séptica hematógena al pulmón

C. DIAGNOSTICO

Hemocultivos y cultivo de líquido pleural. Técnicas invasivas como la broncoscopia o punción pulmonar pueden estar justificadas por la agresividad de esta neumonía.

MIR 04 (7806): Un paciente de 30 años adicto a drogas por vía parenteral, se presenta con un cuadro de 3 días de evolución de tiritona, fiebre, dolor torácico y tos con expectoración verdosa con "hilillos" de sangre; en la radiografía de tórax presenta varios infiltrados pulmonares con cavitación central en alguno de ellos. El diagnóstico más probable sería:

1. Neumonía neumocócica.
2. Tuberculosis pulmonar.
3. Neumonía por anaerobios.
4. Neumonía hematológica.*
5. Neumonía por *H.Influenzae*.

En el apartado 2 de este tema (endocarditis) veremos más preguntas que relacionan la endocarditis y el síndrome torácico en el ADVP.

1.5. Osteomielitis

- ***S. aureus* es la primera causa de osteomielitis aguda.** La forma más frecuente es la hematológica, a partir de un foco a distancia (p.e. un forúnculo).
- **Es más frecuente en niños menores de 1 año y en preadolescentes.**
- **Afecta metáfisis de huesos largos.**
- **Localización:** metáfisis femoral y tibial (60%), metáfisis humeral, pelvis...



© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

- En ADVP *S. aureus* es el germen más frecuente como causa de osteomielitis, seguido de *Pseudomonas*.
- Las formas no hematológicas (por continuidad, punciones...) son polimicrobianas, (y también se aísla *S. aureus*).
- La osteomielitis vertebral se considera sinónima de espondilodiscitis infecciosa. Ver apdo. 1.8

A. CLINICA

Fiebre, afectación general, dolor e inflamación local con espasmo muscular.

B. RADIOLOGÍA SIMPLE

Tardía y poco específica. El signo más precoz es un aumento de partes blandas que se observa a los 3-4 días. Posteriormente se produce una osteoporosis secundaria (visible hacia la semana), destrucción ósea y reacción perióstica. La destrucción ósea debe ser del 30-50% para ser radiológicamente visible, por lo que no aparece hasta pasadas aproximadamente 2 semanas del comienzo de la infección. Dicha destrucción aparece como un área lítica más o menos definida según la agresividad de la infección.



Osteomielitis aguda

C. DIAGNOSTICO

- Clínica sugestiva y hemograma infeccioso orientan a iniciar tratamiento, ya que la radiología es tardía.
- Se precisan otras técnicas para el diagnóstico precoz de la infección: **RNM** y **gammagrafía ósea**.
- El diagnóstico específico vendría por **punción perióstica y cultivo**.

D. OSTEOMIELITIS CRONICA

Absceso de Brodie (la forma más importante)

Forma crónica primaria, localizada con más frecuencia en metáfisis de huesos largos. Se trata de una cavidad con pus y tejido de granulación, a veces secuestrados. Produce una imagen ovoide con bordes netos y esclerosis. Tiene un curso insidioso, sin manifestaciones sistémicas y el dolor suele ser nocturno. Puede fistulizar.



Fistula secundaria a osteomielitis crónica de tibia



Gran geoda producida por osteomielitis crónica de tibia postraumática



Radiografía de quinto dedo de la mano de un niño que muestra una lesión lítica con engrosamiento cortical en una osteomielitis crónica (imagen de secuestro).



Radiografía de húmero que muestra una lesión lítica de bordes mal definidos y reacción perióstica con destrucción del hueso en relación con una osteomielitis crónica (absceso de Brodie).

MIR 05 (8111): Una de las siguientes afirmaciones referidas a las osteomielitis y artritis sépticas causadas por Staphylococcus aureus **NO** es correcta:

1. La osteomielitis por *S. aureus* puede ser resultado de diseminación hematológica, traumatismos o infección estafilocócica sobreyacente.
2. En los niños, la diseminación hematológica suele afectar las metáfisis de los huesos largos, un área de crecimiento óseo muy vascularizada.
3. En los adultos, la osteomielitis hematológica suele afectar a las vértebras, y rara vez aparece en los huesos largos.
4. La evidencia radiográfica de osteomielitis es previa al inicio de los síntomas clínicos.*
5. El absceso de Brodie es un foco aislado de osteomielitis estafilocócica en el área metafisaria de los huesos largos.

1.6. Piomiositis

Absceso del psoas: infección vía hematológica o directa a partir de osteomielitis vertebral. Cursa con fiebre y dolor al levantar el muslo. Se diagnostica con TC y RNM. Se trata con antibióticos y drenaje.

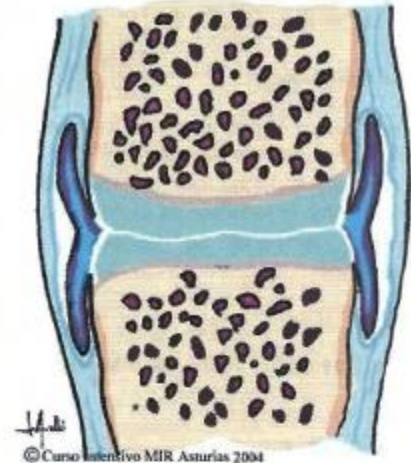
MIR 98 (FAMILIA) (5532): Un hombre de 35 años, heroinómano activo, consultó por fiebre de 5 días de evolución y dolor lumbar. La exploración mostraba un paciente caquéctico con múltiples lesiones de venopunción, abscesos cutáneos y dolor al levantar el muslo izquierdo. El Gram de un absceso mostraba cocos Gram positivos en "racimos". Una TAC reveló un absceso del psoas. ¿Cuál es la conducta más adecuada?:

1. Tratamiento con cloxacilina y drenaje mediante aspiración.*
2. Tratamiento con vancomicina y gentamicina y aspiración.
3. Tratamiento con cloxacilina y rifampicina que hará innecesario el drenaje.
4. Tratamiento oral con ciprofloxacina y rifampicina.
5. Programar cirugía abierta y diferir el tratamiento hasta conocer los estudios microbiológicos.

REPASO

La causa más frecuente en relación a INFECCIÓN ÓSEA...	es ...
Osteomielitis aguda hematológica (osteomielitis medular)	Estafilococo aureus
Osteomielitis por inoculación directa o foco contiguo (osteomielitis superficial)	Polimicrobiana (<i>S. aureus</i> , BGN, anaerobios...)
Osteomielitis de huesos del pie (herida en planta)	Pseudomonas
Osteomielitis crónica por anaerobios. Osteomielitis con fistulización crónica.	Actinomicosis

1.7. Artritis séptica



A. ETIOLOGIA

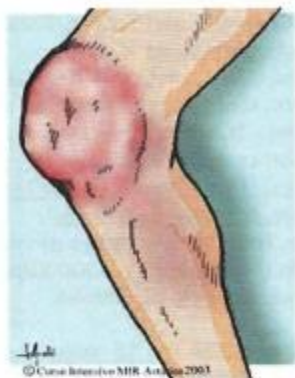
- *S. Aureus* es responsable de un 70-80% de artritis agudas infecciosas, es la **causa más frecuente** a todas las edades. En muchas áreas del mundo, en adolescentes y adultos jóvenes, entre 15 y 40 años, la etiología más frecuente de artritis sépticas agudas es el gonococo.
- Entre otros, son importantes factores de riesgo: la artritis reumatoide, la adicción a drogas vía parenteral (ADVP), diabetes...
- En ADVP *S. aureus* es la **causa más frecuente** de artritis aguda seguido por *Pseudomonas*.

Nota: Estamos tratando las mono u oligoartritis infecciosas. Las poliartritis infecciosas suelen ser debidas a virus (rubéola, parvovirus B19, hepatitis B...)

B. LOCALIZACIÓN

La afectación suele ser monoarticular, afectándose grandes articulaciones, las más afectadas:

- Recién nacido y lactante: cadera
- Resto edades: rodilla



C. CLÍNICA

- Presentación aguda. Fiebre y afectación general
- Inflamación articular (dolor, eritema, tumefacción...).
- Miembro en flexión (líquido intraarticular, signo de la oleada)



Artritis metacarpofalángica



Artritis maleolo-tibial externa (signos flogóticos en articulación)



La artritis gonocócica es más frecuente en mujeres jóvenes

D. DIAGNÓSTICO

a) Radiología

Los hallazgos radiográficos son inespecíficos. En la fase inicial consisten en derrame articular e hinchazón de partes blandas. Posteriormente hay destrucción del cartilago y de las plataformas subcondrales a ambos lados de la articulación, dando lugar a la aparición de erosiones y al estrechamiento del espacio articular.



MIR 00 (FAMILIA) (6537): Una paciente de 66 años acude a su consulta por presentar dolor intenso y tumefacción en su rodilla derecha desde el día anterior, confirmándose la presencia de un derrame sinovial a la exploración. Una radiografía de la articulación podrá aportar datos útiles para el diagnóstico solamente si el paciente sufre:

1. Una artritis séptica.
2. Una espondiloartropatía.
3. Una artritis por pirofosfato cálcico.*
4. Un hemartros.
5. Un ataque de gota.

Nota: por la birrefringencia de los cristales. En los demás casos la Rx es inespecífica.

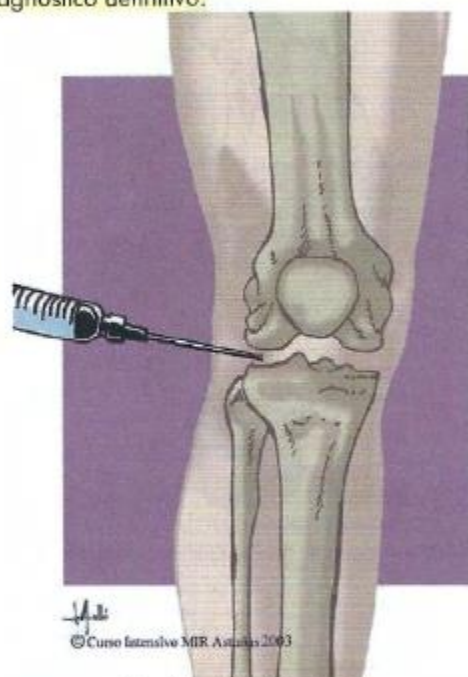
b) Muestra líquido sinovial

Técnica de elección. La artrocentesis es obligada. El diagnóstico definitivo proviene del estudio y cultivo del líquido sinovial

- Las monoartritis que por su frecuencia o gravedad deben ser diagnosticadas con prontitud son la artritis séptica (AS) y la artritis por microcristales.
- El líquido sinovial de una artritis séptica es turbio, de escasa viscosidad, rico en proteínas y leucocitos PMN y pobre en glucosa.

ARTRITIS ESTAFILOCÓCICA	ARTRITIS GONOCOCICA
Monoartritis	Monoartritis u Oligoartritis
Grandes articulaciones (rodilla)	Migratoria Articulaciones pequeñas y grandes.
Todas las edades. Especialmente en ADVP.	Entre 15 y 40 años. Más frecuente en mujeres jóvenes
	En el curso de una gonococemia: - Inicio tenosinovitis - Pústulas cutáneas

- Ante un líquido séptico es obligado el cultivo que nos daría el diagnóstico definitivo.



Punción de líquido sinovial.

CAUSA	LIQUIDO	CÉLULAS / GLUCOSA
Trastornos articulares mecánicos	Transparente y viscoso	< 2000 cels/microl Glucosa normal Proteínas 1,5-3 g/dl
Inflamatorio	Traslúcido con viscosidad disminuida	2000-50000 cels/microl Glucosa normal (o algo baja) Proteínas > 2,5 g/dl
Infeccioso	Purulento	> 50000 cels/microl Glucosa muy baja Proteínas > 3 g/dl

VER REUMATOLOGÍA

- La ecografía sólo permite confirmar la presencia de líquido articular.
- Los estudios isotópicos permiten diagnóstico precoz, y pueden ser útiles en casos en que sea difícil la punción.
- TAC y RNM no son muy útiles en diagnóstico, pueden servir para estudio de abscesos adyacentes o para planificar cirugía.

MIR 99 (6293): Acude a consulta un paciente de 33 años, quejándose de que su rodilla derecha está hinchada, mostrando su exploración un signo de la oleada positivo. No refiere síntomas articulares a ningún otro nivel. Señale cuál de las siguientes pruebas permitirá determinar si se trata de un proceso articular inflamatorio:

1. Examen físico adecuado.
2. Rm de la rodilla.
3. Observación macroscópica del líquido sinovial.
4. Determinación del factor reumatoide, ANA y HLA B27.
5. Radiografía de rodillas.

MIR 00 (6795): Un paciente de 40 años, obeso e hipertenso tratado con diuréticos, viene al Servicio de Urgencia del hospital con una historia de 12 horas de dolor severo e inflamación en la rodilla derecha, que le ha impedido conciliar el sueño. El examen físico muestra aumento de volumen, enrojecimiento y fluctuación de la sinovial derecha. ¿Cuál sería el proceder diagnóstico de urgencia más adecuado?:

1. Obtener una radiografía de rodillas.
2. Realizar una ecografía y un TAC para demostrar la presencia de líquido articular.
3. Solicitar los niveles de ácido úrico, creatinina, velocidad de sedimentación y PCR.
4. Obtener el líquido sinovial por punción e investigar la presencia de microcristales y bacterias.*
5. Inmovilizar la rodilla, prescribir analgésicos y enviar al paciente a su domicilio.

MIR 06 (8362): ¿Qué características definen mejor el líquido sinovial en la artritis bacteriana aguda?:

1. Viscosidad alta, leucocitosis <2000/μL de predominio polimorfonuclear, cristales de pirofosfato.
2. Viscosidad alta, leucocitosis <2000/μL de predominio polimorfonuclear, cristales de ácido úrico.
3. Viscosidad baja, leucocitosis >50000/μL de predominio polimorfonuclear, ausencia de cristales*
4. Viscosidad baja, linfocitosis, ausencia de cristales.
5. Viscosidad alta, leucocitosis >50000/μL de predominio polimorfonuclear, ausencia de cristales.

MIR 07 (8622): Una mujer de 58 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 1 y artrosis de ambas rodillas acude al servicio de urgencia por fiebre de hasta 39°C junto con dolor y tumefacción de 24 horas de evolución en la rodilla derecha. ¿Cuál de las siguientes actitudes o exploraciones complementarias está más indicada?:

1. Artrocentesis, examen del líquido sinovial con microscopio de luz polarizada y test de Gram urgente.*
2. Tratamiento con antibióticos intraarticulares.
3. Estudio inmunológico, incluyendo factor reumatoide.
4. Lavado articular y tratamiento con antibióticos intravenosos.
5. Artrocentesis e infiltración con corticosteroides de acción prolongada.

MIR 09 (9228): Un paciente de 11 años acude al servicio de urgencias por dolor inguinal, cojera y síndrome febril de 24 h de evolución. Ante la sospecha clínica de una artritis séptica de cadera, es cierto que:

1. La elevación de la proteína C reactiva confirma el diagnóstico.
2. La radiografía simple no es necesaria ya que en fases iniciales no muestra alteraciones.
3. La ecografía es poco sensible para detectar la presencia de líquido articular.
4. La resonancia magnética es la prueba de elección para el despistaje de infección.
5. La punción articular tiene valor diagnóstico y en algunos casos terapéutico.*

MIR 2012 (9866): Paciente de 50 años, bebedor importante que presenta desde hace 9 meses episodios de una semana de duración de artritis en la metatarsofalángica, tobillo y/o tarso. Elija la opción correcta:

1. Es necesario realizar tomografía axial computarizada abdominal para descartar pancreatitis crónica.
2. Realizaría análisis del líquido sinovial de una articulación afectada.*
3. Trataría las crisis agudas con alopurinol.
4. El diagnóstico más probable es una artritis reactiva.
5. Está indicado iniciar tratamiento con metotrexato.

La primera actitud ante una artritis es la punción aspiración de esa articulación para analizar el líquido sinovial en busca de cristales y/o bacterias.

MIR 13 (10227): Hombre de 19 años de edad que consulta por un cuadro de 24 horas de evolución de dolor, tumefacción e impotencia funcional de la rodilla derecha acompañado de fiebre de 38°C. La exploración física pone de manifiesto signos inflamatorios y derrame articular en la rodilla derecha. Los datos analíticos muestran una leucocitosis con neutrofilia y una elevación de la proteína C reactiva. Se hace el diagnóstico sindrómico de monoartritis aguda. ¿Cuál es el diagnóstico etiológico más probable?:

1. Artritis por microcristales.
2. Artritis reactiva.
3. Artritis infecciosa bacteriana.*
4. Artritis infecciosa por mycobacterias.
5. Artritis reumatoide.

repeMIR

Ante una monoartritis aguda hay que hacer artrocentesis y estudio del líquido sinovial. En caso de artritis séptica éste es turbio, poco viscoso, con aumento de polimorfonucleares y proteínas y con glucosa baja. (11+)

Nota: Recordar para los conceptos repemir que iremos insertando en todos los capítulos que el número de preguntas incluye todas las del mismo concepto de la historia del MIR, aunque en los capítulos no se ponen habitualmente las previas al MIR 2000.

E. TRATAMIENTO

- Antibióticos empíricos vía intravenosa y reconsiderar según cultivo y antibiograma. En general:
 - Cloxacilina para estafilococos
 - Penicilina para estreptococos
 - Cefalosporinas 3ª generación para cocos y bacilos gramnegativos.
- Drenaje
- Inmovilización en posición funcional con posterior fisioterapia.

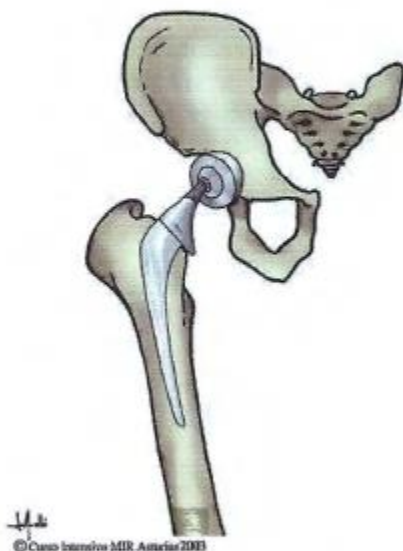
MIR 2012 (9864): Mujer de 58 años, con antecedentes personales de Diabetes Mellitus no insulín dependiente y gonartrosis derecha. Tratada mediante infiltraciones con corticoides en esa rodilla, la última hace seis días. Acude a Urgencias por un cuadro de dolor intenso, inflamación progresiva e impotencia funcional en la rodilla, y fiebre en los dos últimos días. En la exploración hay un derrame a tensión, intenso dolor que impide cualquier maniobra exploratoria, y aumento de temperatura local. La radiología simple muestra cambios degenerativos, y un derrame articular con aumento de partes blandas. La artrocentesis obtiene líquido purulento. ¿Cuál de las siguientes es la conducta diagnóstica y terapéutica más correcta?:

1. Antibioterapia empírica IV con cobertura para S. aureus, y específico cuando se disponga de cultivo y antibiograma
2. Análisis bioquímico del líquido obtenido, y cultivo del mismo. Si los resultados confirman el diagnóstico de artritis séptica, realizar el drenaje quirúrgico y la antibioterapia específica.
3. Realización de punción articular guiada por ecografía para desbridamiento y antibioterapia local intrarticular.
4. Artrocentesis de repetición hasta lograr la reducción de los síntomas inflamatorios.
5. Drenaje quirúrgico urgente, y antibioterapia IV empírica hasta disponer de antibiograma.*

La pregunta nos muestra un caso clínico de artritis de rodilla en una paciente con artrosis y diabética. Para contestar bien es clave fijarse que ya se le ha hecho una artrocentesis (primera maniobra), y hemos obtenido un líquido purulento, por lo que se trata de una artritis séptica y la conducta a seguir es realizar un drenaje quirúrgico urgente (para evacuar todo el pus de la articulación) y antibioterapia IV empírica hasta disponer de antibiograma

F. INFECCIÓN PROTESIS ARTICULARES

- Se contraen durante la intervención o en el postoperatorio inmediato y cursan con un dolor crónico durante meses sin síntomas generales.
- El germen más implicado es S. epidermidis.
- El tratamiento consiste en cirugía más antibióticos.
- En los casos en que está implicado S. aureus el curso es más agudo con fiebre y signos inflamatorios.



1.8. Espondilodiscitis infecciosa

A. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

- Colonización por gérmenes del cuerpo vertebral y disco intervertebral. Se consideran sinónimos la espondilodiscitis infecciosa y la osteomielitis vertebral.

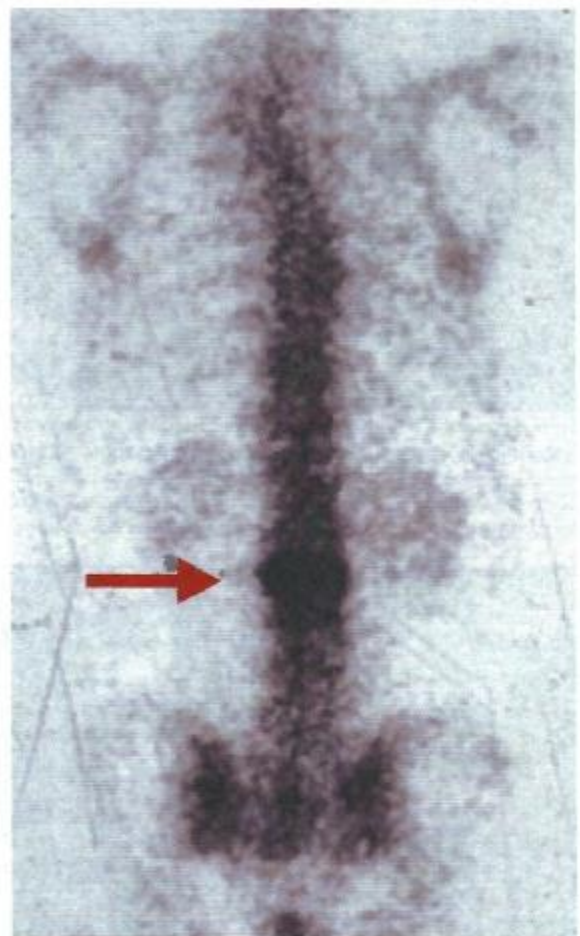
- Los gérmenes llegan vía hematógena, alcanzan la región subcondral del cuerpo y se extienden al disco y a la zona subcondral de la vértebra vecina. También posible la inoculación directa (punciones...).
- Mayor riesgo en situaciones con mayor incidencia de bacteriemias (endocarditis, infecciones urinarias).
- La mayoría de casos ocurren en mayores de 50 años, y el agente más frecuente es S. aureus, siendo también frecuentes bacilos gramnegativos entéricos (E. coli...), sobre todo si hay infección urinaria concomitante.
- En nuestro país es frecuente también la etiología tuberculosa (mal de Pott) y brucelar.
- Si hay extensión a partes blandas se producen abscesos paravertebrales o epidurales.

B. CLÍNICA

- Predomina instauración subaguda con síntomas locales y menos veces síntomas generales; la fiebre aparece en la mitad de los casos, la VSG suele estar elevada.
- La clínica consiste en raquialgia, limitación movilidad segmento vertebral afecto, contractura de la musculatura paravertebral y dolor a la presión de las apófisis espinosas.

C. DIAGNÓSTICO

- Radiología convencional: Tardía, primera manifestación es la disminución en altura del disco, más tarde rarefacción de las superficies de los cuerpos vertebrales con aparición de erosiones y signos de destrucción.
- Estudios isotópicos: Hipercaptación positiva.



- RNM: Diagnóstico temprano. Evalúa de forma precisa la afectación ósea y discal, al igual que el TAC, pero con la ventaja de poder evaluar compromiso neurológico (raíces y médula). Se considera procedimiento de elección ante sospecha. La única ventaja del TAC es ser técnica para guía para punciones.
- Diagnóstico etiológico: Hemocultivos, rosa de bengala, mantoux. Si estos estudios son negativos se hará punción...



Espondilodiscitis L1-L2 (flecha). Estrechamiento o pinzamiento del espacio intervertebral asociado a destrucción de los platillos vertebrales adyacentes.



Espondilodiscitis en vértebras torácicas. También observamos estrechamiento del espacio discal (prácticamente desaparece) asociado a destrucción de los platillos vertebrales adyacentes (grandes erosiones en parte anterior de las vértebras comprometidas), esclerosis de los cuerpos vertebrales y aumento de partes blandas adyacentes.



TC de abdomen con contraste que muestra destrucción del disco intervertebral L2 L3 con afectación de los cuerpos intervertebrales y captación de contraste en relación con una espondilolisis tuberculosa.

D. TRATAMIENTO

- Instauración temprana (sobre todo en casos agudos) de tratamiento empírico hasta diagnóstico preciso y antibiograma.
- El tratamiento dura unas 6 semanas para pautas intravenosas (a veces luego se continúa vía oral) y unas 8 semanas para pautas orales.
- Es preciso reposo en cama dura las primeras semanas.
- No suele ser necesaria la cirugía. La evolución con antibióticos es favorable en la mayoría de los casos

MIR 07 (8663): Señalar la respuesta correcta en relación con la osteomielitis vertebral:

1. La forma más común de afectación vertebral es la diseminación por contigüidad de un foco parameningeo.
2. El agente causal más frecuente es *Escherichia Coli*.
3. La resonancia magnética es el procedimiento diagnóstico de elección.*
4. La evolución sólo con tratamiento médico es generalmente desfavorable.
5. La duración recomendable del tratamiento antibiótico es de 4 semanas.

MIR 08 (8924): Un paciente de 80 años ingresa en el hospital por dolor lumbar de un mes de evolución, continuo, progresivo, que aumenta con los movimientos del tronco y en los últimos días se irradia por la cara externa del muslo hasta rodilla junto con febrícula de 37,5°C. Presenta antecedentes de hipertrofia prostática benigna y un ingreso hospitalario de sepsis de origen urinario dos meses antes. Sería urgente descartar:

1. Pielonefritis aguda.
2. Un nuevo episodio de sepsis.
3. Osteomielitis vertebral con absceso epidural.*
4. Obstrucción de la vía urinaria con infección.
5. Proceso infeccioso retroperitoneal.

REPASO	
La causa más frecuente en relación a INFECCIÓN ARTICULAR.	
Artritis infecciosa aguda mono u oligoarticular <ul style="list-style-type: none"> • Globalmente <i>S. aureus</i> • 15 - 40a: <i>Gonococo</i> (algunas áreas) • ADVP: <i>S. aureus</i> • Prótesis: <i>S. Epidermidis</i> • Inmunodeprimido: G- 	Artritis infecciosa crónica mono u oligoarticular <i>TBC, Brucella</i>
Artritis infecciosa aguda poliarticular Virus como rubéola, parvovirus B 19, hepatitis B y parotiditis.	Artritis infecciosa crónica poliarticular <i>Parvovirus B 19, Tuberculosis</i>
Artritis reactiva o postinfecciosa asociada a enteritis <i>Shigella flexneri, Salmonella, Cmpylobacter, Yersinia</i>	Artritis reactiva o postinfecciosa asociada a uretritis-cervicitis <i>Chlamydia trachomatis</i>
Artritis reactiva o postinfecciosa secundaria a faringoamigdalitis <i>Estreptococo b-hemolítico A (S. pyogenes)</i>	
Sacroileitis o espondilitis crónica de origen infeccioso <i>Brucela</i>	Infección crónica de cadera o rodilla, infección vertebral crónica <i>Tuberculosis</i>

Recuerda en cuanto a diagnóstico más rentable:

Osteomielitis	RNM y Gammagrafía
Artritis	Artrocentesis y análisis líquido
Espondilodiscitis	RNM

Evidentemente el diagnóstico más específico será siempre la biopsia y el cultivo.

MIR 11 (9540): Paciente de 70 años con antecedentes de carcinoma de colon intervenido quirúrgicamente y sometido a quimioterapia 2 meses antes que acude a consulta refiriendo lumbalgia progresiva que interfiere el descanso. Exploración física: limitación marcada de movilidad lumbar y Tª 37,4 °C. Presenta la siguiente radiografía reproducida en la imagen. ¿Cuál de las siguientes es la prueba diagnóstica más correcta a llevar a cabo en esta situación?:



Imagen 6

1. Gammagrafía ósea con MDP-Tec99m y Galio.
2. Tomografía por emisión de positrones (PET).
3. Densitometría ósea.
4. Biopsia y examen patológico y microbiológico.*
5. Determinar marcadores tumorales de neoplasia de colon.

Nota: Fijarse que en la imagen se compromete la zona discal y platos vertebrales adyacentes. En las metástasis lo característico son imágenes líficas, sobre todo en cuerpo vertebral. La febrícula también orienta.

MIR 11 (9541): Pregunta vinculada a la imagen nº6. En el caso previamente expuesto, ¿cuál es la actitud terapéutica más adecuada?:

1. Practicar una artrodesis lumbar con hueso autólogo.
2. Antibioterapia parenteral.*
3. Iniciar calcio más vitamina D y bifosfonatos.
4. Radioterapia.
5. Reposo y AINEs y revalorar al paciente en un mes.

1.9. Bacteriemia-sepsis por estafilococos

- La bacteriemia por *S. aureus* puede originarse a partir de un foco infeccioso (forúnculo, herida, quemadura...) o un catéter intravenoso (hospital).
- *S. aureus* es el principal Gram+ causante de sepsis hospitalarias. (Ver infecciones nosocomiales, en global son los Gram-, pero de los Gram+ es *S. aureus*).
- *S. epidermidis* es la causa más frecuente de bacteriemias hospitalarias primarias y el principal agente contaminante de dispositivos intravenosos.



1.10. Otras infecciones

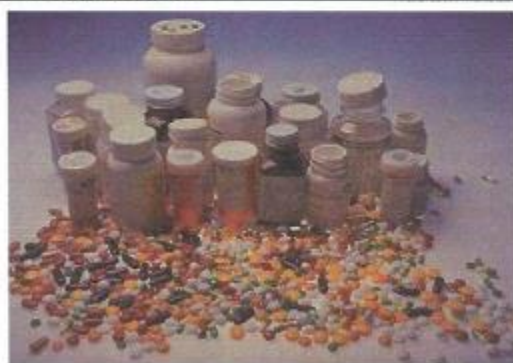
Para Endocarditis Estafilocócica ver Cardiología.

ABSCESO EPIDURAL ESPINAL:

- *S. aureus* es la causa más frecuente.
- Clínica: Fiebre, leucocitosis, dolor radicular, debilidad extremidades inferiores y paraparesia, y disfunción de esfínteres rectal y vesical. La complicación más temible es la necrosis de la médula por compresión o por afectación venosa.
- Diagnóstico: Pruebas de imagen (RNM, TAC).
- Tratamiento: Se trata con antibióticos, pero si hay déficits neurológicos focales es preciso la descompresión quirúrgica mediante laminectomía.

También *S. aureus* puede estar implicado en abscesos epidurales intracraneales, es una causa de empiema subdural (no tan frecuente como estreptococo), tromboflebitis séptica intracraneal, meningitis... VER NEUROLOGÍA.

1.11. Tratamiento



INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS

- El impétigo se trata con un antibiótico tópico tipo mupirocina; si la infección es grave o extensa es preciso el tratamiento sistémico.
- Si son infecciones invasivas (forúnculo/ántrax, celulitis...), se tratan como las sistémicas.

INFECCIONES SISTÉMICAS

- *S. aureus* es una bacteria que puede desarrollar resistencia a beta-lactámicos, por dos mecanismos:
 1. Producción de betalactamasa: la mayoría de estafilococos, por eso se emplean penicilinas resistentes a betalactamasa (cloxacilina, oxacilina).
 2. Alteración de PBP: Estas cepas también son resistentes a metilina (cepas metilina-resistentes), lo que implica resistencia a todos los beta-lactámicos y carbapenemes.
- Las infecciones sistémicas (neumonía, artritis, y osteomielitis) deben tratarse con fármacos resistentes a betalactamasa tipo nafcilina o penicilinas isoxazólicas (cloxacilina). En las primeras 48-72 h suele añadirse gentamicina por su acción sinérgica frente a *S. aureus*.
- En casos de alergia a penicilinas, o de cepas de estafilococos resistentes a metilina (SARM) el tratamiento de elección es la vancomicina. En casos de infección refractaria, sobre todo si hay cuerpos extraños o tejido avascular, es útil la combinación con rifampicina.
- Se han aislado cepas de estafilococos con resistencia intermedia a vancomicina (SARV), por lo que se intenta utilizar este fármaco sólo si es necesario, y también algunas cepas (minoritarias) con alta resistencia a vancomicina, para estos casos podrían ser útiles daptomicina, linezolid y quinopristina-dalfopristina.
- Las infecciones graves por *S. epidermidis* deben tratarse con vancomicina por la gran frecuencia de resistencias a metilina.

Además de antibióticos considerar: drenaje de focos purulentos, desbridamiento de tejidos desvitalizados y eliminar cuerpos extraños.

En muchas ocasiones es preciso erradicar estafilococos de portadores que pueden inducir la aparición de brotes epidémicos, tanto personal sanitario como enfermos. Para ello se utilizan jabones, mupirocina intranasal y antibióticos orales. La rifampicina oral es buen fármaco para eliminar el estado de portador.

MIR 00 (6817): Una paciente de 23 años adicta a la heroína y cocaína intravenosa consulta por artritis esternoclavicular derecha de 1 semana de evolución. Se realiza una punción de la articulación de la que se obtienen unas gotas de material serosanguinolento. La tinción de Gram muestra algunos polimorfonucleares, hematíes y muy escasos cocos grampositivos en racimo. ¿Qué antibiótico elegiría para iniciar el tratamiento?:

1. Fluconazol.
2. Penicilina.
3. Cloxacilina.*
4. Cefotaxima.
5. Vancomicina.

MIR 01 (7210): ¿Cuál de los siguientes antimicrobianos utilizaría en primer lugar en monoterapia, para tratar una infección grave por *Staphylococcus Aureus* resistente a meticilina?:

1. Eritromicina.
2. Rifampicina.
3. Vancomicina.*
4. Levofloxacino.
5. Linezolid.

El uso generalizado de vancomicina ha hecho que recientemente aparezcan cepas de enterococos resistentes a vancomicina y cepas de estafilococos con resistencia intermedia a vancomicina (SARV). En algunos casos las cepas de *S. aureus* metilín resistentes son sensibles a clindamicina y a tmp-smx. También se están desarrollando alternativas a la vancomicina, como Linezolid.... Todavía hoy la vancomicina es de elección para cepas de *S. aureus* metilín-resistentes.

MIR 04 (7988): Paciente politraumatizado ingresado en UCI. En un absceso cutáneo y en tres muestras de hemocultivo se aísla una cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Señale el tratamiento antimicrobiano de elección:

1. Amoxicilina/acido clavulánico.
2. Cefotaxima.
3. Cefotaxidima.
4. Vancomicina.*
5. Aztreonam.

MIR 09 (9262): El mecanismo subyacente de la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus* es:

1. La presencia de bombas de expulsión activa.
2. La producción de beta-lactamasas que inactivan a las penicilinas.
3. La presencia de mutaciones ribosómicas.
4. La presencia de alteraciones en las proteínas fijadoras de penicilina.*
5. La presencia de proteínas de protección ribosomal.

Nota: La R de *S. aureus* a penicilina deriva de la producción de beta-lactamasas, pero la R a meticilina se relaciona con alteraciones o baja afinidad de unión en las proteínas fijadoras de penicilina.



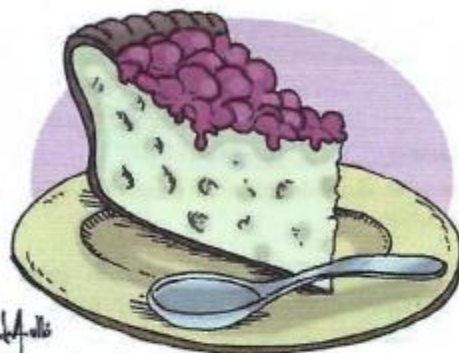
repeMIR

El tratamiento del *Staphylococcus aureus* metilín resistente (o el sensible en alérgicos a betalactámicos) se realiza con Vancomicina. (7+)

1.12. Enfermedades por toxinas

A. INTOXICACION ENTERICA

Surge por ingesta de alimentos portadores de la ENTEROTOXINA (toxinas A-E) al ser contaminados por cepas de *S. Aureus* productoras. Suelen ser alimentos ricos en carbohidratos (cremas, pasteles...), también mahonesas... conservados a temperatura ambiente.



Alto

© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

a) Clínica:

- Incubación menor de 6 h.
- Se trata de una gastroenteritis leve, destacan los vómitos, no hay fiebre ni afectación general. Suelen afectarse varias personas a la vez.
- Duración menor de 12 h.

b) Tratamiento:

Sintomático (hidratación).

c) Profilaxis:

Higiene, conservar los alimentos en frío.



Alto

© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

MIR 97 (5378): Cuatro horas después de acudir a un banquete, 25 personas inician súbitamente un cuadro de náuseas, vómitos y dolores abdominales. ¿Cuál de los siguientes agentes es el causante más probable de estos síntomas?

1. Estafilococo productor de enterotoxina.
2. Clostridium botulinum.
3. Escherichia coli enterotóxico.
4. Clostridium perfringens.
5. Salmonella typhimurium.

MIR 04 (7886): Una paciente de 42 años consulta por presentar, tres horas después de la ingesta de un pastel de crema en un restaurante, un cuadro de vómitos y deposiciones diarreicas sin productos patológicos ni fiebre. Mientras que la paciente es visitada, su marido inicia un cuadro similar. ¿Cuál de los siguientes microorganismos es probablemente el responsable del cuadro clínico?:

1. Salmonella enteritidis.
2. Shigella sonnei.
3. Staphylococcus aureus.*
4. Campylobacter jejuni.
5. E. Coli.

MIR 11 (9735): Paciente de 15 años que acude por la noche al servicio de Urgencias con un cuadro de náuseas, vómitos, molestias abdominales y diarrea acuosa (5 episodios) que se inició hace unas 5-6 horas. No presenta fiebre. En la anamnesis refiere que su madre y otros 3 familiares padecen síntomas similares. Todos los afectados comieron durante una excursión ensaladilla con mahonesa y hamburguesas de pollo. ¿Cuál es el agente etiológico más probable de la infección?:

1. Staphylococcus aureus.*
2. Salmonella.
3. Escherichia coli enterotoxigenica.
4. Rotavirus.
5. Campylobacter jejunii.

Nota: La ausencia de fiebre y el corto período de incubación (no llega a 6 horas) nos descarta etiología invasiva (salmonella) como luego veremos. Con esas características y la afectación de varias personas lo más probable es estafilococo.

B. SINDROME DEL SHOCK TOXICO

Clásicamente afectaba a mujeres en periodo menstrual y fue puesto en relación con la contaminación de ciertos tampones por cepas de S. Aureus productoras de una toxina pirógena, hipotensora, dermatropa y enterotóxica (toxina TSST-1). En la actualidad está aumentando la frecuencia relativa de este síndrome no menstrual, es decir, por otras causas como taponamientos de epistaxis, infecciones cutáneas, osteomielitis, infecciones de heridas quirúrgicas...

Diagnóstico: se basa en criterios clínicos como:

- **Fiebre alta**, comienzo agudo (suele iniciarse al principio de la menstruación)
- **Eritema difuso con descamación** al cabo de 1 ó 2 semanas, especialmente en palmas y plantas.
- **Hipotensión** (con presión arterial sistólica < 90 mmHg)
- **Signos de afectación de tres o más sistemas orgánicos** (insuficiencia renal o hepática, alteraciones gastrointestinales, trombocitopenia, mialgias, desorientación sin signos neurológicos focales...). La hipocalcemia es muy frecuente.

Tratamiento: antibióticos, control hidroelectrolítico y corrección del shock.

MIR 02 (7364): NO es propio del shock tóxico estafilocócico:

1. Fiebre elevada.
2. Lesiones cutáneas.
3. Metástasis sépticas.*
4. Fracaso renal.
5. Rabdmiolisis.

C. SINDROME DE LA PIEL ESCALDADA (SD. DE RITTER)

Dermatitis exfoliativa que afecta a lactantes.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

La toxina exfoliativa -A y B- (estafilococos grupo II-fago 71) desprende la epidermis a nivel de la granulosa. Si se frota piel sana, la epidermis se separa formando arrugas (signo de Nikolsky).

El tratamiento se basa en cuidados locales y antibióticos.

Es importante el diagnóstico diferencial con el Síndrome de Lyell o Necrosis Epidérmica Tóxica (NET)

	Sd de la escaldadura estafilocócica (Sd. de Ritter)	NET (Sd. de Lyell)
Etiología	Toxina epidermolítica de S. aureus	Fármacos
Edad	Niños	Adultos
Histología	Acantolisis	Necrosis epidérmica
Nikolsky	+ en toda la piel	+ en las lesiones
Mucosas	Poco afectadas	Muy afectadas
Mortalidad	Baja	Alta



Síndrome de Ritter (estafilococo)



Síndrome de Lyell

2. Endocarditis infecciosa (EI)

Nota: Mostramos un resumen de este tema centrándonos en aspectos microbiológicos y epidemiológicos, al estar implicados de forma tan importante gérmenes grampositivos como estafilococos y estreptococos. No obstante, recomendamos estudiar este tema en **CARDIOLOGÍA**, sobre todo los aspectos patogénicos, clínicos, funcionales...



© Curso Intensivo MIR Anestesiología 2003

2.1. Patogenia y epidemiología

2.1.1. ENDOCARDITIS INFECCIOSA (EI) SOBRE VALVULA NATIVA

a) Patogenia y epidemiología

- La lesión patológica por excelencia de la endocarditis es la formación de **vegetaciones** en el endocardio.
- En la patogenia intervienen dos factores:
 - **Formación de un trombo fibrinoplaquetario:** suele ser por lesión endotelial, también por formación de inmunocomplejos, o estados de hipercoagulabilidad.
 - **Colonización originando vegetación séptica,** en general por una **bacteriemia**. Para estreptococos viridans la puerta de entrada es boca y orofaringe. Para enterococos y bacilos G- el tracto digestivo y genitourinario, y para estafilococos la piel.
- Más afectadas: **AÓRTICA** y **MITRAL** (Según estudios, países... puede predominar una u otra, pero en todo caso válvulas izquierdas).
- **Lesión predisponente:** Clásicamente la EI afectaba con más frecuencia a pacientes jóvenes con valvulopatía reumática, seguida de cardiopatías congénitas, pero en países industrializados la epidemiología ha cambiado, y ahora la mayoría de EI se ven en pacientes de edad avanzada tras procedimientos invasivos (hemodiálisis, catéteres...), en pacientes sin ninguna lesión valvular conocida y en pacientes con prótesis valvulares.

b) Etiología

Los estafilococos se han convertido en la primera causa global de EI, quedando los estreptococos en un segundo lugar.

ESTAFILOCOCOS

El más frecuente es *S. aureus*, sensible a oxacilina. Con mucha menos frecuencia *S. coagulans* negativos, (entre los que *S. lugdunensis* es especialmente agresivo). En cambio en prótesis es más frecuente *S. coagulans* negativos como *epidermidis*, resistente a oxacilina.

Los estafilococos producen con más frecuencia formas agudas.

ESTREPTOCOCOS

Grupo viridans	Incluye <i>S. mutans</i> , <i>S. salivarius</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguis</i> ... (estreptococos orales) y también <i>S. bovis</i> (relación específica con cáncer de colon).
<i>S. faecalis</i> (enterococo)	Ancianos con infección urinaria o tras cirugía abdominal o manipulación obstétrica
Neumococo	Asociada a meningitis. También en alcohólicas
Grupo <i>S. milleri</i> o <i>S. anginosus</i>	Incluye <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> y <i>S. constellatus</i> . Tienden a formar abscesos e infección diseminada

Los estreptococos producen con más frecuencia formas subagudas.

OTROS

- Bacilos Gram negativos (< 10%): *Haemophilus*, Grupo HACEK, *Pseudomona*, *Brucella*, *Legionella*...
- Otros, con hemocultivos persistentemente negativos: *rickettsias* (*coxiella*), espiroquetas, clamidias, *Candida*, *aspergillus*, *Tropheryma whipple* (agente de la enfermedad de Whipple)

Podemos decir que, en relación a válvulas nativas:

- Causa más frecuente de endocarditis global: *S. aureus*.
- Causa más frecuente de endocarditis subaguda: *S. viridans*
- Causa más frecuente de endocarditis aguda: *S. aureus*

MIR 01 (7109): En la endocarditis infecciosa, ¿cuál, entre los que se mencionan, es el germen responsable con más frecuencia de los casos con hemocultivo negativo?:

1. *Staphylococcus Aureus* resistente a metilina.
2. *Enterococcus Faecium*.
3. *Streptococcus Salivarius*.
4. *Coxiella Burnetii*.*
5. *Bacteroides Fragilis*.

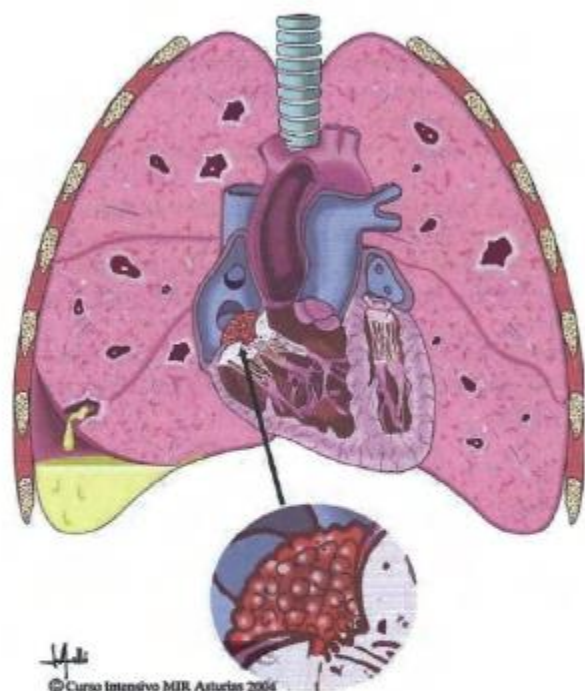
2.1.2. EI EN ADVP

a) Etiología

- *S. aureus* (70% en nuestro país). Con más frecuencia en ADVP VIH+, sobre todo con avanzada inmunodepresión.
- Otros: *Pseudomona aeruginosa*, hongos (*Cándida parasitosis* - válvula izqda.), enterococos, estreptococos...

b) Patogenia

- **Válvula más afectada: TRICUSPIDE**
- Más frecuente en varones jóvenes, y en general sin enfermedad cardíaca previa.
- **Los estafilococos** provienen de la piel. Los enterococos, bacilos Gram negativos y hongos provienen de la droga, disolventes o material de inyección.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

2.1.3. EI SOBRE VALVULA PROTESICA

Válvula más afectada: **AORTA**

ENDOCARDITIS PRECOZ

- **2 primeros meses postcirugía***
- Los gérmenes más frecuentes son estafilococos, sobre todo estafilococos coagulasa negativos, *S. epidermidis* es el más frecuente globalmente, seguidos de hongos y gérmenes Gram-,
- **Se debe a contaminación durante intervención**
- **Curso con más frecuencia fulminante**



ENDOCARDITIS TARDIA

- **Tras 2 meses postcirugía***
- Estafilococos, estreptococos orales, *S. bovis* y enterococos.
- Probablemente por infecciones adquiridas en la comunidad, similar a endocarditis sobre válvulas nativas.
- Evolución subaguda con más frecuencia

Los estafilococos también son la causa más frecuente de endocarditis sobre marcapasos y desfibriladores.

*En alguna revisión como la última Guía europea se establece en 1 año la diferencia entre endocarditis protésica precoz y tardía.

MIR 11 (9578): ¿Cuál de entre los siguientes hallazgos **debe excluirse como complicación del infarto agudo de miocardio?**

1. **Endocarditis.***
2. Insuficiencia cardíaca.
3. Arritmias y bloqueos.
4. Pericarditis.
5. Insuficiencia mitral aguda.

2.2. Clínica

2.2.1. EI SOBRE VALVULA NATIVA

FORMA SUBAGUDA

Curso lento, en general superior a 6 semanas.
Las formas subagudas suelen deberse a **estreptococos**.

La aparición de fiebre (síntoma más frecuente, 90% de los casos) y de un soplo cardíaco deben hacer siempre descartar la presencia de una endocarditis. También debemos sospechar endocarditis ante cuadros de fiebre sin focalidad aparente, sobre todo en pacientes con riesgo, y cuadros febriles con lesiones cutáneas.

Los síntomas de endocarditis suelen iniciarse de forma insidiosa aproximadamente a las 2 semanas del suceso precipitante, y los más frecuentes son:

- **Fiebre** en más del 90% de los casos. Puede no presentarse en ancianos, tratamiento antibiótico previo...
- **Soplo** en casi todos los pacientes, en algunos se aprecian cambios en las características del soplo. Si aparece insuficiencia cardíaca es típica la aparición de un segundo soplo.
- **Artralgias** en la mitad de los casos, más frecuentes en afectación de válvulas izquierdas.
- **Esplenomegalia** (30-50%).
- **Fenómenos embólicos** hasta en el 30%. Más frecuentes en el territorio de la cerebral media, esplénica y arterias renales. A nivel cerebral pueden producirse aneurismas micóticos y abscesos. A nivel renal proteinuria, microhematuria y cilindria.
- **Lesiones cutáneas:** se presentan en endocarditis izquierda, no son específicas, se deben a microembolismos o a inmunocomplejos.
 - **Por fenómenos vasculares o microembolismos:** Petequias en zonas distales de extremidades y conjuntiva, hemorragias "en astilla" subungueales (que pueden deberse tanto a hemorragia por vasculitis, y entonces sería fenómeno inmunológico, como a microémbolos), manchas de Janeway (indoloras, rojoazuladas, en palmas y plantas).
 - **Por fenómenos inmunológicos:** Nódulos de Osler (nódulos dolorosos en el pulpejo de los dedos), manchas de Roth en la retina (traducen fenómenos de vasculitis).
 - Las petequias y nódulos de Osler son más típicos de formas subagudas, las lesiones de Janeway y manchas de Roth de las formas agudas.
- **Otras:** acropaquias, hepatomegalia...

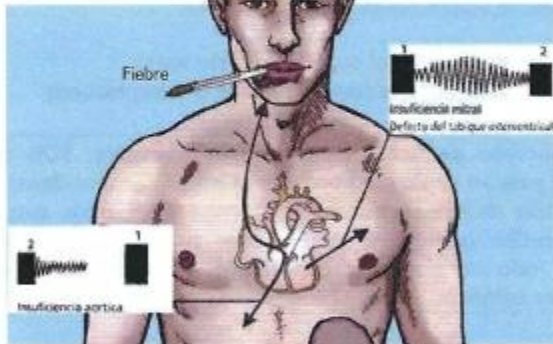
Petequias "en astilla" en los uños Dedos en forma de palillo de tambor



Manchas de Roth



Petequias múltiples de la piel



Fiebre

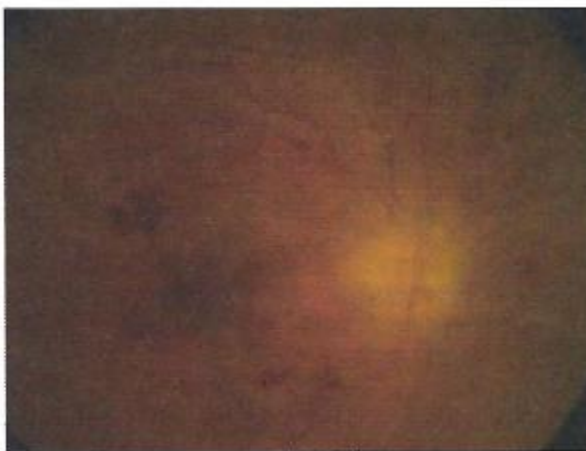
Insuficiencia mitral
Defecto del tabique ventricular

Insuficiencia aórtica

Esplenomegalia



Manchas Janeway



Manchas Roth

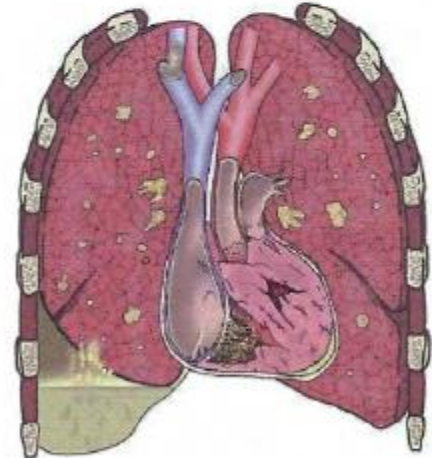
FORMA AGUDA

Curso rápido y grave. Suele deberse a *S. aureus*.

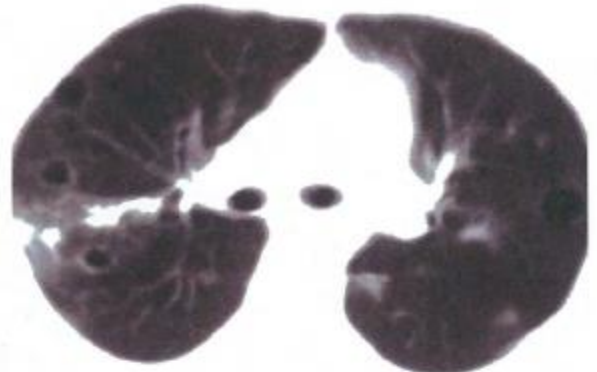
El pronóstico es grave, porque produce destrucción valvular, y sobre todo por la tendencia a producir embolismos sistémicos. Mortalidad elevada (40-60%). Casi la mitad de los casos precisan recambio valvular. Mientras que, como luego veremos, en el caso de las endocarditis por *S. aureus* en ADVP, que afectan tricúspide, el pronóstico es mejor ya que las metástasis se vehiculan al pulmón.

2.2.2. EI EN ADVP

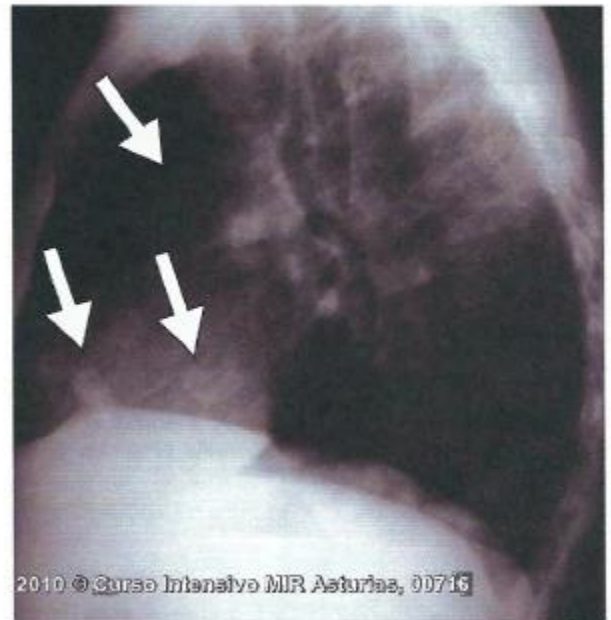
- Fiebre y manifestaciones respiratorias (tos, disnea, dolor torácico, hemoptisis...), consecuencia de los embolismos pulmonares sépticos.
- Rx tórax muestra múltiples nódulos o infiltrados con cavitación.
- El cuadro clínico es menos severo que en las endocarditis de los no ADVP. La mortalidad en pacientes ADVP es muy baja, inferior al 10%, rara vez precisa cirugía y un tratamiento antibiótico de sólo 2 semanas puede ser curativo.
- Normalmente no se ausculta soplo de insuficiencia tricúspide, y no suele haber signos de insuficiencia cardíaca.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2001

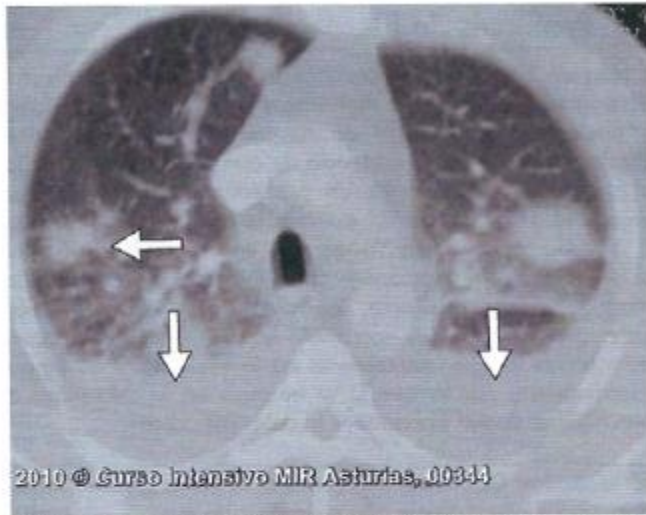


Paciente ADVP con endocarditis tricúspide: múltiples nódulos cavitados que corresponden a embolismos sépticos.



2010 © Curso Intensivo MIR Asturias, 00716

Radiografía lateral de tórax que muestra múltiples nódulos pulmonares bilaterales, algunos de ellos cavitados, compatibles con embolismos sépticos en una endocarditis tricúspide.



TC de tórax con ventana de pulmón que muestra múltiples nódulos pulmonares mal definidos que se asocian a derrame pleural bilateral en relación con embolismos sépticos.

repeMIR

La endocarditis en ADVP se debe a infección por *S. aureus*, afecta válvula tricúspide, cursa con clínica respiratoria e imágenes nodulares en Rx tórax, algunas cavitadas, por siembra hematogena en pulmón, y tiene mejor pronóstico que las endocarditis agudas izquierdas. (16+)

2.2.3. EL SOBRE VALVULA PROTESICA

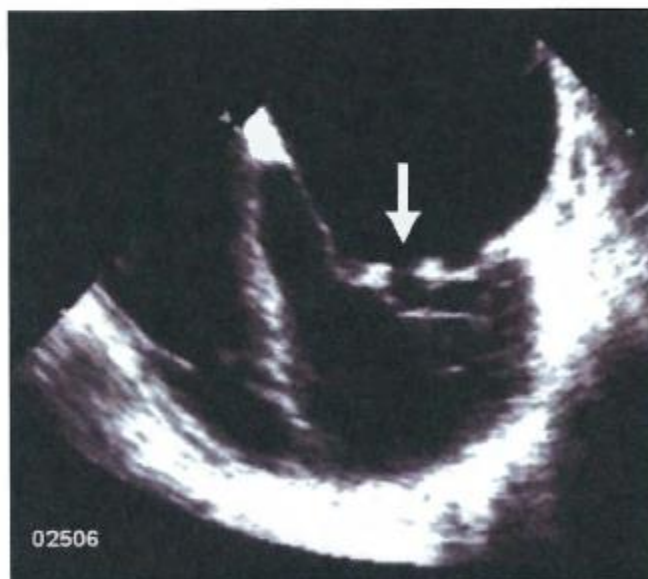
- **PRECOZ:** fiebre, fenómenos embólicos y signos de disfunción protésica.
- **TARDÍA:** Cuadro clínico como el de las endocarditis sobre válvula nativa.

2.3. Laboratorio

- Anemia, leucocitosis (formas agudas) y aumento VSG
- Factor reumatoide + en 50% de formas subagudas
- Hematuria y proteinuria
- **HEMOCULTIVO +** en 95% de los casos
- Si el hemocultivo es negativo hay que hacer serología para fiebre Q, brucelosis, legionella, clamidia...

2.4. Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica es positiva en alrededor del 70% de los pacientes. Si resultase negativa, con alta sospecha clínica, se realizaría ecocardiografía transesofágica (sensibilidad superior al 90%, detecta vegetaciones de tan sólo 1 mm). Si ésta es negativa y continúa habiendo alta sospecha, se repite en 7-10 días.



Endocarditis: válvulas engrosadas con vegetaciones móviles.

2.5. Criterios diagnósticos (Duke), modificados por LI

- El diagnóstico definitivo sólo puede establecerse por estudio histológico y microbiológico de las vegetaciones.
- Desde el punto de vista clínico se han descrito unos **criterios para el diagnóstico de endocarditis**. Son criterios propuestos por Durack y otros (Universidad de Duke) en 1994. Estos criterios posteriormente han sufrido pequeñas modificaciones (Li, 2000).
Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, Bashore T, Corey GR. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000;30:633-638.
- La confirmación de endocarditis exige 2 criterios mayores o 1 mayor y 3 menores, o 5 criterios menores.
- (Se habla de El posible si hay 1 criterio mayor y 1 menor, o 3 menores)

Criterios mayores

1. Aislamiento de microorganismo típico en 2 hemocultivos no simultáneos (*S. viridans*, *bovis*, *aureus*, grupo HACEK o enterococos). Sin son gérmenes menos comunes, se exige que los hemocultivos sean persistentemente positivos (+ separados 12 h o más, o varios + obtenidos con al menos 1 hora de diferencia). También hemocultivo único o serología positiva para *Coxiella Burnetti*.
2. Signos de afectación endocárdica en la ecocardiografía: masa oscilante sugerente de verruga o absceso, o dehiscencia de prótesis, o nuevo soplo de insuficiencia valvular.

Criterios menores

1. Cardiopatía predisponente o ADVP
2. Fiebre $\geq 38^\circ$
3. Fenómenos vasculares: embolismos arteriales, aneurismas micóticos, hemorragias conjuntivales, manchas de Janeway...
4. Datos de afectación inmunológica: glomerulonefritis, factor reumatoide, nódulos de Osler, manchas de Roth...
5. Hemocultivos positivos que no alcanzan el criterio mayor o bien datos serológicos de infección por un germen capaz de producir endocarditis

MIR 00 (FAMILIA) (6512): ¿Cuál de los siguientes, **NO** se considera un **criterio mayor** (criterios de Duke), en el diagnóstico de **Endocarditis infecciosa**?

1. Ecocardiograma positivo para Endocarditis.
2. Nuevo soplo de regurgitación valvular.
3. Hemocultivos positivos.
4. Fiebre.*
5. Absceso diagnosticado por ecocardiografía transesofágica.

MIR 05 (8045): La etiología más frecuente de **insuficiencia tricúspide orgánica** es:

1. Infarto de miocardio.
2. Carcinoma.
3. **Endocarditis.***
4. Prolapso.
5. Congénita.

MIR 05 (8140): Ante un caso de **Endocarditis infecciosa**, todo lo siguiente es cierto, **EXCEPTO**:

1. Los criterios de Duke para el diagnóstico de endocarditis se basan en hallazgos clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos.
2. En ausencia de tratamiento antibiótico previo, es improbable que la endocarditis por *Enterococo Stafilococo aureus* se presente con cultivo negativo.
3. La ecografía transtorácica detecta vegetaciones en más del 90% de los pacientes con endocarditis infecciosa clínicamente confirmada*.
4. No se debe administrar tratamiento antibiótico empírico inicial a pacientes con endocarditis subaguda hemodinámicamente estable sobre todo a los que hubieran recibido tratamiento antibiótico en las dos semanas previas.
5. La endocarditis por estafilococo aureus sensible a Metilicina, no complicada y limitada a la válvula tricúspide podría tratarse con tal sólo 2 semanas de Oxacilina y Gentamicina.

Desde el punto de vista terapéutico no se debe administrar tratamiento antibiótico empírico inicial a pacientes con endocarditis subaguda que están estables desde el punto de vista hemodinámico; sobre todo a los que han recibido tratamiento en las dos semanas previas, de cara a establecer un diagnóstico microbiológico que permita elegir el tratamiento eficaz de acuerdo con la sensibilidad de los microorganismos causales.

MIR 06 (8400): Paciente de 30 años de edad, adicto a drogas por vía parenteral, que acude al servicio de urgencias por fiebre de 39,5°C, dolor pleurítico, tos y expectoración. En la radiografía de tórax se observan lesiones nodulares periféricas múltiples, algunas de ellas cavitadas. ¿Cuál sería, de entre las siguientes, la prueba diagnóstica que se debería realizar?:

1. TAC torácico.
2. Resonancia magnética pulmonar.
3. Espirometría.
4. Ecocardiografía.*
5. Gammagrafía pulmonar.

MIR 06 (8422): Una mujer de 73 años presenta febrícula, anorexia y pérdida de peso desde hace 2 meses. Se ha notado una pápula eritematosa y dolorosa en el pulpejo del dedo anular derecho. ¿Cuál sería su diagnóstico más probable?:

1. Fiebre tifoidea.
2. Endocarditis bacteriana subaguda.*
3. Meningococcemia crónica.
4. Fiebre botonosa.
5. Sífilis terciaria.

MIR 07 (8565): ¿Cuál de los siguientes hallazgos ecocardiográficos es un criterio mayor en el diagnóstico de la Endocarditis Infecciosa?:

1. Derrame pericárdico.
2. Prolapso de un festón de la válvula mitral.
3. Insuficiencia mitral moderada.
4. Absceso periaórtico.*
5. Insuficiencia aórtica severa.

Pregunta vinculada a la imagen n°12

MIR 11 (9552): La radiografía que se adjunta corresponde a un paciente de 24 años de edad, adicto a drogas por vía parenteral, que presenta un cuadro clínico de tres semanas de evolución de disnea, fiebre, tos y dolor torácico, sugiente de un proceso infeccioso. ¿Cuál sería, entre los siguientes, el primer diagnóstico a considerar?:



Imagen 12

1. Aspergilosis pulmonar angioinvasora.
2. Tuberculosis pulmonar bilateral.
3. Embolismo séptico pulmonar por Staphylococcus aureus.*
4. Infección pulmonar por Nocardia.
5. Neumonía bilateral por Pseudomonas.

Pregunta vinculada a la imagen n°12

MIR 11 (9553): ¿Qué sustrato clínico o inmunológico tiene, entre los siguientes, una relación etiopatogénica más estrecha con el proceso actual de este paciente?:

1. Alteración profunda de la inmunidad humoral.
2. Endocarditis tricuspídea.*
3. Hepatitis por virus C.
4. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
5. Leucopenia grave.

2.6. Profilaxis de EI

La idea de la profilaxis antibiótica es prevenir o minimizar la bacteriemia secundaria a numerosos procedimientos médicos en pacientes con factores de riesgo. Las recomendaciones actuales se basan en la evidencia de que en la mayoría de los pacientes no se encuentra un procedimiento potencial que preceda la aparición de EI; además la bacteriemia que causa EI puede tener otros orígenes en muchos pacientes, bacteriemias transitorias aparecen en el contexto de actividades rutinarias como cepillarse los dientes... incluso masticar chicle... y en pacientes con mala salud dental se observan bacteriemias independientemente de la realización de ningún procedimiento, por lo que sí se enfatiza en la necesidad de buen higiene dental y revisiones bucales periódicas.

Por tanto las Guías de los comités de diversas sociedades nacionales de cardiología han consensuado que:

1. Las evidencias actuales no apoyan un uso tan extensivo de la profilaxis antibiótica como se recomendaba antes.
2. La profilaxis debe limitarse a los pacientes de mayor alto riesgo.
3. Una buena higiene oral y revisiones dentales periódicas son importantes en la prevención de la EI.

A continuación mostramos las pautas actuales según:

1. Nishimura et al. ACC/AHA 2008 Guidelines Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis
2. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *European Heart Journal* (2009) 30, 2369-2413
3. Guía de práctica clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62(12):1465

2.6.1. PACIENTES EN LOS QUE ESTÁ INDICADO REALIZAR PROFILAXIS DE EI

1. Pacientes con material protésico valvular.
2. Pacientes con EI previa.
3. Pacientes con cardiopatías congénitas que cumplan:
 - Cardiopatía congénita cianósante no reparada, o con defectos residuales, shunts o conductos paliativos
 - Defecto cardíaco congénito reparado con material protésico, ya sea implantado quirúrgica o percutáneamente, durante 6 meses tras el procedimiento (tiempo de endotelización del material protésico)

(Nota: Fijarse que el material protésico que se pone en los defectos congénitos no son válvulas, son parches de teflón... la opción 1 se refiere a válvulas completas protésicas)

*Hoy no se recomienda profilaxis en ningún otra forma de valvulopatía adquirida o congénita. Sólo la Guía Americana (AHA) recomienda también en receptores de trasplante cardíaco que desarrollan valvulopatía e insuficiencia valvular, pero no la mayor parte de consensos ni las guías europeas, ni la Sociedad Española de Cardiología.

2.6.2. PROCEDIMIENTOS

Procedimientos dentales, que requieran manipulación gingival o de la región periapical, o perforación de la mucosa oral.



*Hoy no se recomienda en procedimientos sobre vías respiratorias, gastrointestinales ni urogenitales, ni tampoco sobre piel o tejidos blandos.

2.6.3. PAUTA

Dosis única, 30-60 minutos antes del procedimiento, con:

Amoxicilina o Ampicilina \Rightarrow 2 g vo / iv

(dosis pediátrica = 50 mg / Kg vo / iv).

Alternativa: ceftriaxona, cefazolina o cefalexina

Alérgicos: Clindamicina \Rightarrow 600 mg vo / iv (dosis pediátrica = 20 mg / Kg).

Hay varias preguntas de profilaxis de endocarditis en la historia del MIR desde el año 1990, han quedado obsoletas, tenerlo en cuenta cuando hagáis los exámenes MIR.

MIR 00 (6896): Son indicaciones de profilaxis antibiótica todas las siguientes, EXCEPTO una:

1. Procedimiento estomatológico en un niño que presenta una comunicación interventricular.
2. Gastroenteritis recidivante.*
3. Urodismofias con infecciones urinarias recurrentes.
4. Contacto inmediato con meningitis meningocócica.
5. Otitis aguda recurrente.

Nota: Hoy la 1 tampoco sería indicación, ya que la comunicación interventricular no está incluida dentro de las cardiopatías cianósicas.

2.7. Tratamiento

- La endocarditis es casi siempre mortal sin tratamiento. Los antibióticos deben utilizarse por vía intravenosa, a dosis altas, y en general por tiempo prolongado (4-6 semanas).
- En casos subagudos con estabilidad hemodinámica no se administra tratamiento inicialmente de cara a establecer diagnóstico microbiológico. En la mayoría de los casos el tratamiento se inicia conocido el germen y según antibiograma.
- En casos agudos puede ser preciso iniciar un tratamiento empírico (contra estreptococos y S. aureus), pero siempre tras la toma de 3 hemocultivos.

TRATAMIENTO SEGÚN GERMEN AISLADO

Estreptococos

- Penicilina G IV ó Amoxicilina IV ó Ceftriaxona IV 4 semanas (+ gentamicina 2 semanas)
- En alérgicos o si cepas meticilín-resistentes: Vancomicina + gentamicina

Estafilococos

Válvula nativa	Cloxacilina u Oxacilina (también cefazolina) 4-6 semanas + gentamicina 3-5 primeros días Alérgicos o Resistencia: Vancomicina + gentamicina
Válvula protésica	Vancomicina + Gentamicina + Rifampicina

Otros:

(Ver capítulos correspondientes de cada uno)

- Gram-negativos: Ceftriaxona IV 4 semanas
- Hongos: Anfotericina B o Caspofungina. **Requieren también reemplazo valvular.** Tratamiento posterior preventivo con azoles orales.
- Coxiella: Doxiciclina + hidroxidoroquina ó doxiciclina + quinolona
- Brucella: Doxiciclina + cotrimoxazol + rifampicina

CIRUGÍA

Las indicaciones de cirugía son:

- Fallo cardiaco: Es la complicación más frecuente de la EI y la causa más frecuente de necesidad de cirugía. Puede deberse a insuficiencia u obstrucción valvular, fistula...
- Infección no controlada: fiebre o bacteriemia persistente (más de 7-10 días), las causas incluyen fracaso del tratamiento médico u organismos resistentes (hongos, brucella, coxiella, algunos gramnegativos...), y extensión perivalvular de la infección (abscesos, pseudo-aneurismas, fistulas).
- Prevención de embolismos: El riesgo es mayor en los primeros días y está en relación con el tamaño y movilidad de las vegetaciones, también son factores de riesgo la localización en válvula mitral, mala respuesta al tratamiento antibiótico, la EI multivalvular, embolismos previos, algunos agentes como estafilococos, S. bovis y candida. Los órganos diana más frecuentes son cerebro y bazo de válvulas izquierdas, y pulmón de derechas. La mejor medida de prevenir embolismos es el tratamiento antibiótico precoz adecuado. También se indica cirugía si:
 - vegetaciones grandes (> 10 mm) con algún evento embólico o factores de riesgo o
 - vegetaciones muy grandes (> 15 mm) con independencia de otros factores.

En las EI sobre válvula protésica es muy a menudo necesaria la cirugía, sobre todo en formas precoces.

MIR 98 (5780): Un paciente de 43 años, con una prótesis mitral implantada 3 semanas antes, acude a Urgencias por fiebre de 5 días de evolución. Dos días más tarde el laboratorio de Microbiología informa del crecimiento en 5 de los 6 frascos de hemocultivo de cocos Gram positivos en racimo. ¿Cuál, de los siguientes, es el tratamiento de elección hasta conocer los resultados definitivos? :

1. Vancomicina + gentamicina + rifampicina.*
2. Cloxacilina + gentamicina + rifampicina.
3. Penicilina + gentamicina + rifampicina.
4. Ceftriaxona.
5. Imipenem.

MIR 04 (7880): Un paciente de 35 años de edad acude al servicio de urgencias por presentar fiebre elevada de hasta 39°C, junto con confusión mental. En la exploración física destaca la existencia de lesiones cutáneas en pie izquierdo a nivel distal, maculares, de milímetros de diámetro, de aspecto isquémico hemorrágico y la auscultación cardiopulmonar es normal. A los pocos días se obtiene crecimiento de Staphylococcus aureus meticilín sensible en tres hemocultivos de tres obtenidos. ¿Cuál de las siguientes sería la actitud correcta a seguir en ese momento? :

1. Considerar el resultado de los hemocultivos como probable contaminación.
2. Pautar de inmediato tratamiento antibiótico con penicilina y gentamicina durante 10 días.
3. Comenzar tratamiento con cloxacilina y gentamicina y realizar estudio ecocardiográfico por la existencia probable de endocarditis aguda.*
4. Descartar la existencia de endocarditis por la ausencia de soplos en la auscultación cardiaca y buscar focos de posible osteomielitis.
5. Realizar TAC abdominal urgente por probable absceso abdominal.

MIR 2012 (9874): Hombre de 60 años, con antecedentes de comisurotomía mitral por estenosis mitral reumática. Ingresó por fiebre de 10 días de evolución, en 3 hemocultivos se aisló *Streptococcus* del grupo viridans y en un ecocardiograma se observa una vegetación mitral. Se inicia tratamiento con penicilina G y gentamicina. Una semana después de iniciar tratamiento, persiste la fiebre, presenta disnea de pequeños esfuerzos, la presión venosa yugular es de 6 cm y se auscultan estertores húmedos en bases pulmonares. En este momento, ¿cuál sería la actitud más correcta?:

1. Continuar con el mismo tratamiento hasta completar el tiempo recomendado.
2. Continuar con el mismo tratamiento y realizar valoración de cirugía cardiovascular.*
3. Cambiar el tratamiento antimicrobiano a vancomicina y rifampicina, y realizar valoración de cirugía cardiovascular.
4. Cambiar el tratamiento antimicrobiano a vancomicina y rifampicina.
5. Cambiar el tratamiento antimicrobiano a ceftriaxona.

Estamos ante un paciente con una endocarditis por *S. viridans*, presenta dos criterios mayores de Duke: hemocultivo positivo (en al menos dos tomas y nos dicen que fueron 3) y ecocardiograma positivo (vegetación). El tratamiento propuesto es la opción más utilizada para estreptococos sensibles a penicilina, la combinación de penicilina G y gentamicina. Tras una semana de tratamiento se evidencian signos de insuficiencia cardíaca (disnea, estertores en bases, presión venosa yugular aumentada) y de falta de respuesta a la terapéutica (persistencia de fiebre), ambas cosas constituyen indicación de valoración de tratamiento quirúrgico (respuesta 2 correcta y 1 incorrecta), y no de cambio de pauta antimicrobiana (respuestas 3, 4 y 5 incorrectas).



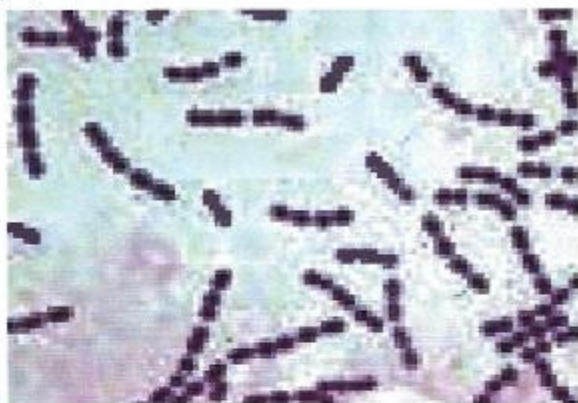
repeMIR

La endocarditis precoz sobre válvula protésica se debe a infección por *S. epidermidis*, y su tratamiento: vancomicina + gentamicina + rifampicina. (4+)

3. Infecciones por estreptococos

3.1. Caracterización

Los estreptococos son cocos grampositivos, aerobios - anaerobios facultativos, catalasa -, que crecen formando parejas (diplococos) o cadenas.



Según el tipo de hemólisis que producen al cultivarlos en agar-sangre se les clasifica en:

- **betahemolíticos** (hemólisis total),
- **alfahemolíticos** (hemólisis parcial) y
- **gammahemolíticos** (no hemólisis).

Lancefield, utilizando anticuerpos específicos contra un antígeno de superficie llamado **carbohidrato C**, los clasificó en grupos: A, B... O. Para tipificar los serotipos A se usa la proteína M. Una proteína T, que no interviene en la virulencia, puede ayudar a clasificar cepas no tipificables con M.

A. PATOGENICIDAD

a) **PROTEINA M**: factor antifagocítico. Impide la opsonización por complemento. Es específica para cada cepa de estreptococos del grupo A, (de ahí la frecuencia de reinfecciones), siendo su principal factor de virulencia.

b) **ACIDOS LIPOTEICOICOS**: adhesividad.

c) **CAPSULA (ácido hialurónico)**: resistencia a la fagocitosis.

d) **ENZIMAS**: estreptoquinasa, hialuronidasa, dexosirribonucleasas...

e) **TOXINAS**: estreptolisinas (hemolisina O, antigénica, y hemolisina S). La toxina eritrogénica, responsable de la escarlatina, está producida por cepas lisogenizadas.

3.2. Estreptococos betahemolíticos del grupo a (s. Pyogenes)

Sensibles a bacitracina. Dos cuadros clínicos:

- a) Faringoamigdalitis
- b) Infecciones cutáneas

A. FARINGOAMIGDALITIS ESTREPTOCOCICA. ESCARLATINA

a) EPIDEMIOLOGIA:

- Incuba 2-4 días.
- Afectación más frecuente niños 3-15 años.
- Meses de invierno.
- Contagio vía aérea por microgotas respiratorias.
- Anotar que globalmente son más frecuentes las faringitis víricas (ver infecciones respiratorias).



©Curso Intensivo MIR Asturias 2004

b) CLINICA:

Fiebre alta, comienzo brusco, dolor de garganta, exudado amigdalar en placas, adenopatías cervicales, hiperemia intensa en el paladar con petequias.



c) DIAGNOSTICO:

- Cultivo faríngeo es lo más sensible y específico.
- Test de diagnóstico rápido: Tiras reactivas que llevan incorporado ELISA, resulta muy específico, pero menos sensible que el cultivo.
- Métodos serológicos:
 - a) **ASLO**: Determinación de anticuerpos anti-estreptolisina O. Es positivo a partir de 200-250 unidades Todd. Indica infección por estreptococos b-hemolíticos A. Se eleva 10-15 después de esta infección y constituye confirmación retrospectiva de infección por cepas faríngeas de estreptococos, es un criterio menor de fiebre reumática, pero no está asociado a ninguna manifestación clínica y suele tardar en normalizarse unos meses, sin que eso indique persistencia del estreptococo o enfermedad.
 - b) **STREPTOZYME TEST**: Test de hemaglutinación que detecta anticuerpos frente a cinco antígenos estreptocócicos. No se usa.

d) DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- **Faringitis vírica:** Ver tabla I. Las faringitis víricas son más frecuentes que las bacterianas. También pueden producir faringitis sin exudación micoplasma, VIH...
- **Lesiones unilaterales:** angina de Vincent, absceso, tumor, tuberculosis.
- La mononucleosis cursa con faringitis exudativa.

Tabla I:
Diferencias entre amigdalitis viral y estreptocócica:

	Vírica	Estreptocócica
Edad	Las más frecuentes a todas las edades, y casi exclusivas en < 3 años	> de 3 años
Evolución	Curso solapado	Comienzo brusco
Temperatura	Febrícula (pero puede haber fiebre alta)	Fiebre alta
Síntomas	Coriza, rinorrea, tos, hiperemia conjuntival, afonía, diarrea	Odinofagia, cefalea, vómitos, dolor abdominal
Exploración faringoamigdal	Hiperemia faríngea Exudado amigdalino en membrana o punteado Vesículas y úlceras	Exudados en placas Petequias en paladar
Adenopatías	Pequeñas y generalizadas	Adenitis local intensa y dolorosa
Exantema	Maculopopular	Escarlatiniforme

Entre 80% y 90% de las faringitis agudas son de etiología viral (rinovirus, coronavirus, adenovirus...). Las faringitis bacterianas son mucho menos frecuentes (5-15%), pero es importante identificarlas para prevenir complicaciones (fiebre reumática, abscesos...).

Los criterios de Centor tienen un valor predictivo importante para el diagnóstico de faringitis aguda bacteriana:

1. Exudados amigdalinos.
2. Adenopatías laterocervicales dolorosas.
3. Ausencia de tos.
4. Fiebre > 38,5°

Hay autores que recomiendan no tratar con antibióticos si la puntuación es 0 ó 1, tratar empíricamente con puntuación de 4, y con puntuaciones de 2-3 realizar pruebas (tira reactiva) y tratar sólo los casos positivos.

MIR 08 (8983): En la evaluación de un niño con faringoamigdalitis aguda, señale cuál de los siguientes datos clínicos NO sugiere una etiología estreptocócica:

1. Petequias en el paladar blando.
2. Fiebre y odinofagia de comienzo brusco.
3. Exantema de tipo escarlatiniforme.
4. Vesículas o úlceras en la mucosa orofaríngea.*
5. Adenopatías grandes en el ángulo mandibular.

e) TRATAMIENTO:

Penicilina benzatina en una sola dosis (1.200.000 U i.m. y en menores de 10 años 600.000 U i.m.)
También penicilina o amoxicilina oral 10 días. No se recomiendan pautas cortas.

En alergia a penicilina: Macrólidos (azitromicina, claritromicina), clindamicina... también eritromicina en zonas con bajo índice de resistencia.

En caso de obstrucción de vía aérea, absceso periamigdalino, amigdalitis muy recidivantes, sospecha de neoplasia... se indica amigdalectomía. En ORL se estudian las indicaciones de cirugía y complicaciones.

Parece razonable no tratar portadores asintomáticos, los riesgos de desarrollar fiebre reumática o de contagiar a los demás son mucho menores que en el caso de faringitis sintomática.

MIR 02 (7363): En relación con Streptococcus pyogenes y la faringoamigdalitis, ¿cuál de las siguientes afirmaciones NO es correcta?:

1. El tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica se efectúa con una sola inyección i.m. de 1.200.000 UU de penicilina benzatina.
2. El tratamiento antibiótico de la faringoamigdalitis estreptocócica se efectúa con 250.000 UU/6 h oral de penicilina V durante 10 días.
3. El tratamiento antibiótico de la faringoamigdalitis estreptocócica se efectúa con una sola inyección i.m. de 1.200.000 UU de penicilina procaína.*
4. El tratamiento antibiótico de la faringoamigdalitis estreptocócica se efectúa con amoxicilina oral 500 mg/8 h durante 10 días.
5. El tratamiento antibiótico recomendado de la faringoamigdalitis estreptocócica en los casos de alergia a la penicilina es un macrólido oral durante 10 días.

La clave de esta pregunta es darse cuenta que todas son pautas largas, excepto la penicilina procaína que tiene una duración entre 12 y 24 horas (habitualmente se pone cada 12 horas), no confundir con la penicilina benzatina, depósito que libera penicilina durante más de 2 semanas.

MIR 03 (7623): Un chico de 13 años viene con su madre al final de nuestra consulta de "viernes tarde", debido a que al salir del colegio tenía fiebre (38,5° C) y ha vomitado algo de comida. "Seguro que es de la garganta, su hermano estuvo igual hace 5 días", comenta la madre. En la historia del Centro de Salud no se observa ningún antecedente de interés. El paciente se queja de dolor de cabeza, al tragar saliva y de dolor abdominal, no tiene tos, ni rinorrea, ni ronquera. La exploración es normal excepto la presencia de varias adenopatías cervicales anteriores bilaterales de más de un cm. de diámetro dolorosas, exudado blanco-grisáceo en pared posterior de la faringe y amígdalas grandes y eritematosas.

¿Cuál sería la actitud más adecuada?:

1. Instaurar tratamiento con una penicilina a dosis y tiempo adecuado por una posible faringitis estreptocócica.*
2. Hacer una toma de exudado para cultivo, prescribir analgésicos y antipiréticos, en espera del resultado previsto a los 6-7 días.
3. Instaurar tratamiento con un macrólido a dosis y tiempo adecuado, evitando las penicilinas por el riesgo de reacción ante una posible mononucleosis.
4. Administrar moxifloxacino para asegurarnos de la eficacia antibiótica.
5. El cuadro descrito es muy sugerente de faringitis vírica, por lo que hay que abstenerse de prescribir antibiótico y de realizar pruebas que generan angustia y coste.

MIR 07 (8693): ¿Cuál es el tratamiento de elección del absceso periamigdalino?:

1. Amoxicilina clavulánico.
2. Corticosteroides.
3. Clindamicina.
4. Eritromicina.
5. Quirúrgico.*

MIR 2012 (9903): Paciente de 17 años que acude al servicio de urgencias por fiebre y odinofagia intensa, con disfonía y rinorrea serosa. En la exploración se aprecian amígdalas palatinas hipertróficas y eritematosas. ¿Cuál es el tratamiento inicial?:

1. Paracetamol.*
2. Corticoterapia.
3. Amoxicilina.
4. Benzilpenicilina benzatina.
5. Oseltamivir.

Los síntomas como conjuntivitis, congestión nasal, rinorrea, tos o laringitis (ronquera o disfonía) orientan hacia una faringoamigdalitis de origen vírico. Son las amigdalitis más frecuentes. El tratamiento es sintomático: con reposo, analgésicos, antitérmicos, como el paracetamol (respuesta 1 correcta). No se tratan con antibióticos: respuestas 3 y 4 falsas). La corticoterapia y el oseltamivir no están indicados en los cuadros virales de vías altas (respuestas 2 y 5 incorrectas). No cumple criterios Centor de amigdalitis bacteriana (ver capítulo II), por lo que no están indicados antibióticos.

MIR 2013 (10115): Acude a la consulta de un centro de salud un chico de 17 años refiriendo fiebre de 39°C de 48 h de evolución con dolor de garganta. El médico de familia consulta la historia del paciente donde no consta ninguna enfermedad previa. El paciente no refiere tos y a la exploración realizada por su médico de familia revela presencia de exudado amigdalár bilaterales y adenopatías cervicales anteriores aumentadas de tamaño y dolorosas a la palpación. ¿Cuál sería el tratamiento de elección de este paciente?

1. Penicilina V o amoxicilina.*
2. Amoxicilina/Clavulánico.
3. Doxicilina.
4. Ciprofloxacina.
5. Metronidazol.

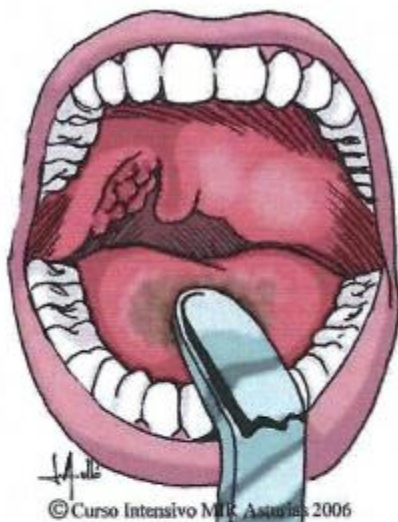
Nos enumeran los 4 criterios Centor positivos, que supone un altísimo valor predictivo positivo para el diagnóstico clínico de este cuadro: fiebre > 38°, exudado amigdalár, adenopatías dolorosas y ausencia de tos. El tratamiento de elección de la faringitis estreptocócica es la penicilina V o la amoxicilina.

repeMIR

El tratamiento de elección para la faringoamigdalitis por *Streptococcus pyogenes* es la penicilina. (4+)

f) COMPLICACIONES:

Complicaciones locales (ver ORL)	Otitis media aguda (la más frecuente) Sinusitis Abscesos (retrofaringeo, periamigdalino, parafaringeo)
Complicaciones generales	Fiebre reumática (tardía, no supurada, inmune) Glomerulonefritis (tardía, no supurada, inmune)



© Curso Intensivo MIR Asturias 2006
Absceso periamigdalino

MIR 05 (81439): ¿Qué dos enfermedades no supuradas pueden aparecer después de una infección local producida por *Streptococcus pyogenes* (estreptococo β-hemolítico del grupo A)?

1. Escarlatina y erisipela.
2. Erisipela y fiebre reumática.
3. Glomerulonefritis aguda y fiebre reumática.*
4. Carditis y erisipela.
5. Erisipela y glomerulonefritis aguda.

Nota: En la pregunta nos hacen referencia a infección local, que puede ser orofaríngea, si hiciera referencia a infección cutánea entonces no sería posible la fiebre reumática, como más adelante veremos.

Ver Reumatología, Cardiología y Nefrología. Repasar los criterios de FR y la GNF postestreptocócica.

g) PROFILAXIS FIEBRE REUMÁTICA

El tratamiento precoz y correcto de infecciones faríngeas evita o previene el desarrollo de FR (profilaxis primaria), pero no modifica su curso una vez iniciada ésta. En cambio no parece que pueda prevenir la aparición de GNF.

Profilaxis secundaria:

Indicación: Tras un episodio agudo de FR debe iniciarse tratamiento profiláctico (profilaxis secundaria)

Antibiótico: Penicilina benzatina 1.200.000 U mes i.m. o Penicilina V oral 250 mg/12 h. Si alergia a penicilina: Eritromicina 500 mg/12 horas o Sulfadiazina 1 g/24 h

Tiempo: Se discute el tiempo del mantenimiento de este tratamiento preventivo, probablemente lo ideal es mantenerlo de por vida, sobre todo si quedó enfermedad cardíaca residual. Muchos autores postulan mantenerlo hasta los 25 años, ya que el riesgo de carditis disminuye con la edad. Una pauta muy utilizada es mantenerlo unos 5 años, o hasta cumplir los 18 años, en pacientes que no sufrieron carditis, y 10 años, o hasta cumplir los 25, en pacientes que sí sufrieron carditis.

MIR 97 (5274): Para evitar nuevos brotes de fiebre reumática en un paciente de 12 años, que ha sufrido una carditis, se debe utilizar:

1. Vancomicina i.v. una vez al mes.
2. Rifampicina diaria oral.
3. Penicilina benzatina i.m. una vez al mes.
4. Ciprofloxacina oral 10 días al mes.
5. Cloranfenicol oral una vez al mes.

MIR 99 (FAMILIA) (6032): Con el diagnóstico de fiebre reumática (reumatismo poliarticular agudo), a un niño de 14 años se le trata con 1.200.000 U de benzilpenicilina i.m. cada cuatro semanas y antiinflamatorios no esteroideos. A los ocho semanas del tratamiento está asintomático y los niveles de anticuerpos antiestreptolisina O (ASLO) siguen elevados. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto a este caso es correcta?:

1. El estreptococo faríngeo es resistente a la penicilina y se debe usar otro antibiótico.
2. La dosis de penicilina no es la adecuada.
3. Los niveles de ASLO tardan en normalizarse unos 6 meses.*
4. La enfermedad continúa en actividad y, por tanto, hay que usar corticosteroides.
5. Los niveles de ASLO elevados a los dos meses de comenzar el tratamiento se asocian con afectación cardíaca.

B. ESCARLATINA:

Si la cepa responsable de la faringitis tiene la toxina eritrogénica y afecta a un huésped no inmunizado puede aparecer, a los dos días, una ESCARLATINA: Eritema difuso, rosado-rojo, que blanquea a la presión, se inicia como manchitas de color rojo vivo y muy juntas entre sí (micropápulas que dan un aspecto de "papel de lija"), el exantema es más intenso en pliegues (líneas de Pastia). Hay petequias. Desaparece por descamación en grandes láminas.



Escarlatina

Se acompaña de dolor de garganta por la faringitis, adenopatías cervicales, cefalea, eritema de mejillas con palidez peribucal (signo de Filatow) y lengua aframbuesada (enantema). Leucocitosis. Dura 4-5 días. Mismo tratamiento (bencilpenicilina).

C. INFECCIONES CUTANEAS (PIODERMIA)

- ERISPELA
- IMPETIGO ESTREPTOCOCICO.
- CELULITIS

Tras la piodermia estreptocócica sólo es posible, como secuela no supurada, la glomerulonefritis. Nunca fiebre reumática.

a) Erisipela

La erisipela afecta a niños y a ancianos. Se localiza con más frecuencia en la cara y en extremidades inferiores.



©Curso Intensivo MIR Asistias2003

La lesión consiste en placa eritematosa elevada y bien definida, caliente, brillante y tumefacta, con clínica general.

Puede aparecer "piel naranja" con vesículas y ampollas por la afectación de linfáticos superficiales. La complicación más frecuente es la obstrucción linfática. La complicación sistémica más frecuente es la glomerulonefritis.



Placa de erisipela en la cara

b) Impétigo estreptocócico

Es más frecuente que el estafilocócico (que suele ser colonizador secundario). Suele afectar zonas expuestas. Las lesiones dejan costras gruesas amarillentas.



c) Celulitis

Afecta zonas de heridas o traumas (venectomías de safena para by-pass), también en zonas donde el drenaje linfático está alterado (brazo post mastectomía, pierna con trombosis venosa profunda o linfedema crónico). Las micosis superficiales (tinea pedis) pueden ser nidos de estreptococos y provocar recidivas.

ASLO es un buen test confirmatorio retrospectivo de infección por cepas faríngeas, mientras que para cepas cutáneas son mejores anti-DNAse B y anti-hialuronidasa.

D. OTROS CUADROS

- **Fascitis necrotizante o gangrena por estreptococos:** las bacterias penetran desde la piel por algún traumatismo o provienen de la flora intestinal en el contexto de cirugía abdominal (en este caso son gangrenas polimicrobianas donde también hay anaerobios...). Progresan rápidamente con intenso dolor y el desbridamiento quirúrgico es urgente.
- **Síndrome estreptocócico análogo al shock tóxico:** Se confirma con el aislamiento del estreptococo a partir de una localización normalmente estéril + hipotensión + dos signos de los siguientes: afectación renal, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, coagulopatía, hepatopatía, necrosis de partes blandas. La infección asociada con más frecuencia es de partes blandas y la mayoría de los pacientes tienen bacteriemia al contrario que el shock estafilocócico, además el exantema aquí es muy raro. En algunos casos en que se demuestra la aparición de exotoxinas se habla a favor de usar la clindamicina como más eficaz que la penicilina, e inmunoglobulina.

MIR 00 (FAMILIA) (6563): Una paciente de 44 años, sometida a mastectomía izquierda con vaciamiento ganglionar, presenta 8 meses después de la intervención un cuadro febril con celulitis extensa en brazo izquierdo, que se resuelve con tratamiento antibiótico. Seis meses más tarde, acude de nuevo por un cuadro similar. ¿Cuál es el agente etiológico más probable?:

1. *Staphylococcus Epidermis.*
2. *Streptococcus Agalactiae.*
3. *Corynebacterium Hemoliticum.*
4. *Streptococcus Pyogenes**
5. *Pasteurella Multocida.*

MIR 02 (7465): Una paciente de 44 años sometida a mastectomía izquierda con vaciamiento ganglionar, consulta un año después de la intervención por un cuadro febril con celulitis en brazo izquierdo. ¿Cuál es el agente etiológico más probable?:

1. *Salmonella enteritidis*.
2. *Streptococcus agalactiae*.
3. *Escherichia coli*.
4. *Streptococcus pyogenes*.*
5. *Pasteurella multocida*.

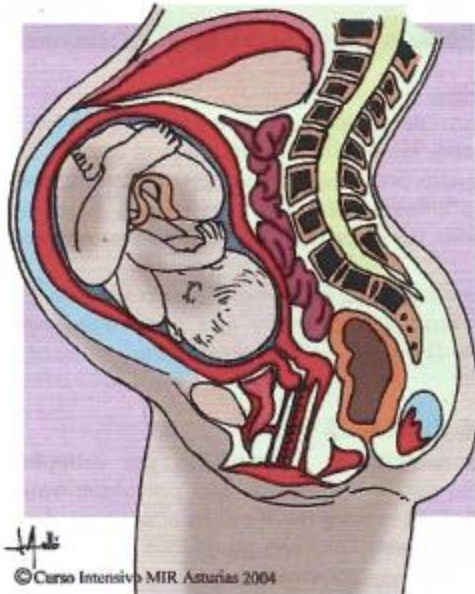
MIR 06 (8403): Paciente diabética de 65 años de edad que consulta por un cuadro de dolor en la cara, fiebre y aparición de una lesión inflamatoria bien delimitada que diagnosticamos de erisipela. ¿Cuál es la etiología del proceso?:

1. *Staphylococcus aureus*.
2. *Streptococcus pyogenes*.*
3. *Staphylococcus epidermidis*.
4. *Streptococcus agalactiae*.
5. *Streptococcus salivarius*.

3.3. Estreptococos betahemolíticos del grupo b (EGB o *S. Agalactiae*)

Resistentes a bacitracina.

Colonizan tracto genital femenino siendo responsables de infecciones ginecológicas en relación con el período perinatal: La fiebre periparto es la manifestación más frecuente. Pueden producir sepsis puerperal, corioamnionitis, aborto séptico.



EGB es hoy (en ausencia de medidas preventivas) la causa más frecuente de infección bacteriana perinatal de transmisión vertical en el mundo occidental, por encima de *E. coli*, y constituye la principal causa de sepsis y meningitis neonatales.

Estas infecciones se tratan con penicilina o ampicilina + aminoglucósidos.

PROFILAXIS

Vamos a mostrar las recomendaciones del Documento de Consenso para la prevención de la infección perinatal por EGB, de las Sociedades Españolas de Ginecología, Neonatología, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Quimioterapia y de Medicina de Familia y Comunitaria, publicadas en *Prog Obstet Ginecol* 2003; 46(9): 411-20 (recomendaciones similares a las de CDC)

Indicaciones de cribado:

- Cultivo de muestra vaginal y anorrectal a todas las embarazadas entre las semanas 35 y 37 de gestación.
- Dado lo intermitente de la colonización de EGB, los cultivos realizados con más de 5 semanas no predicen la colonización en el momento del parto, por lo que el cultivo debe repetirse si han pasado más de 5 semanas desde que se hizo y aún no se produjo el parto.

Indicaciones de profilaxis:

- Todas las mujeres portadoras de EGB en cultivo realizado a las 35-37 semanas de gestación.
- Gestantes cuyo estado de portadora es desconocido, o tienen cultivo negativo, pero presentan:
 - Bacteriuria o infección sintomática por EGB en gestación.
 - Antecedentes de hijo afectado por EGB.
 - Rotura prematura de membranas de una duración superior a 18 horas.
 - Amenaza de parto pretérmino, o parto pretérmino (< 37 semanas).
 - Fiebre intraparto ($\geq 38^\circ\text{C}$).

Pauta de profilaxis

- Penicilina i.v. o ampicilina i.v. durante el parto. Se da una dosis inicial al comenzar el parto, y se repite la mitad cada 4 horas hasta su finalización.
- Si alergia a penicilina: clindamicina o eritromicina iv.
- Si hay sospecha de corioamnionitis (fiebre, dolor uterino a la palpación, leucocitosis...): los antibióticos adquieren carácter terapéutico, y debe cubrirse un espectro más amplio, por ejemplo ampicilina + gentamicina. Ver ginecología.
- Si no se hizo profilaxis a la madre, y se debía haber realizado (factores de riesgo), se recomienda administrar al RN una dosis de penicilina G im, durante la primera hora de vida, y observación clínica 48 horas.

MIR 00 (FAMILIA) (6645): El agente más frecuente de sepsis de comienzo precoz en el recién nacido es:

1. Virus Herpes Simple.
2. Estreptococo del grupo B.*
3. *Cándida albicans*.
4. *Stafilococcus aureus*.
5. *Hemophilus influenzae*.

MIR 01 (7144): Son indicación de profilaxis antibiótica intraparto para el estreptococo del grupo B todas las siguientes circunstancias, EXCEPTO:

1. Trabajo de parto antes del término.
2. Meconio intraparto.*
3. RPM (rotura prematura de membranas) de una duración superior a 18 horas antes del parto.
4. Historia de parto previo de un lactante infectado por estreptococo del grupo B.
5. Fiebre materna durante el trabajo del parto mayor de 38°C .

MIR 05 (8190): La infección por estreptococo del Grupo B en el recién nacido puede prevenirse administrando antibióticoterapia profiláctica a las embarazadas portadoras o a las que presentan factores de riesgo. Respecto a este problema, señale la afirmación INCORRECTA:

1. La profilaxis se realiza durante el parto.
2. En las gestantes alérgicas a penicilina puede utilizarse eritromicina.
3. La vía más frecuente de infección fetal es transplacentaria.*
4. El cribado en las embarazadas se realiza entre las semanas 35-37 de gestación.
5. La incidencia de infección neonatal por estreptococo B proporcionalmente es mayor entre recién nacidos prematuros que entre recién nacidos a término.

MIR 11 (9683): ¿Cuándo NO está indicado hacer profilaxis antibiótica durante el parto para la prevención de la infección neonatal por estreptococo del grupo B?:

1. En la embarazada con screening positivo en vagina o recto en las 5 semanas previas al parto.
2. En la embarazada con el antecedente de un recién nacido con infección por el estreptococo del grupo B.
3. En la embarazada con bacteriuria por estreptococo en el embarazo en curso.
4. En la embarazada con cultivo desconocido o no realizado y parto pretérmino.
5. En la cesárea programada en la gestante sin trabajo de parto y con membranas íntegras.*



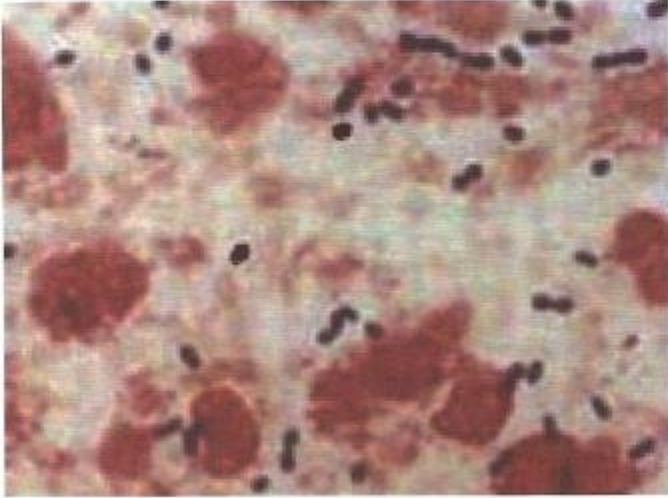
repeMIR

Son indicaciones de profilaxis de *St. Agalactiae* (EGB), con penicilina o ampicilina intraparto, todas las mujeres gestantes portadoras, y además, con independencia del cultivo, las que tengan como factores de riesgo: bacteriuria o infección sintomática por EGB en gestación, antecedentes de hijo afectado por EGB, rotura de membranas > 18 horas, amenaza o parto pretérmino (< .37 semanas) y fiebre intraparto (> 38 °C). (5+)

3.4. Neumococo (*S. Neumoniae*)

A. CARACTERIZACIÓN

- Se trata de un estreptococo particular que se agrupa formando parejas. Alfa-hemolítico y sensible a optoquina.



- Los distintos serotipos se identifican según polisacáridos capsulares por métodos inmunológicos, o por la reacción capsular de Quellung.
- Para su virulencia tienen notable importancia los polisacáridos capsulares.
- Son más susceptibles a infecciones por neumococo especialmente pacientes esplenectomizados. Neumococo es la causa más frecuente de infecciones severas y sepsis en esplenectomizados.
- También es más frecuente en pacientes con hipogammaglobulinemia (déficits humorales), infectados por VIH (Neumococo y *H. Influenzae* son la causa más frecuente de neumonías bacterianas en VIH), tabaquismo (incluido el pasivo), alcohólicos, diabéticos, EPOC, insuficiencia cardíaca congestiva, tratados con corticoides...

DÉFICIT	GERMEN
SRE-fagocitosis (esplenectomía)	Neumococo <i>H. influenzae</i>
Neutropenia	Estafilococos <i>Pseudomonas</i> Hongos
Humoral (Acs)	Neumococo <i>H. Influenzae</i> Meningococo
Celular (LT)	Micobacterias Virus Criptococo
Complemento	<i>Neisserias</i>

MIR 00 (6815): La esplenectomía predispone a las infecciones por:

- Nocardia*.
- Brucella*.
- Estafilococo.
- Pseudomonas*.
- Estreptococo.*

MIR 07 (8557): Un niño de 10 años sufrió un accidente de bicicleta y hubo que intervenirle quirúrgicamente por un hemoperitoneo. Existía una ruptura del bazo y hubo que practicar una esplenectomía urgente. Todas las entidades que se refieren a continuación son más frecuentes en este niño que en la población normal, SALVO una. Señale ésta:

- Bacteriemias.
- Úlcus duodenal.*
- Trombosis profunda.
- Neumonías.
- Meningitis graves.

MIR 07 (8782): En los déficits de la inmunidad humoral (anticuerpos). ¿Qué agente de los señalados es más probable que cause infección oportunista?

- Histoplasma capsulatum*.
- Mycobacterium tuberculosis* (Bacilo de Koch).
- Virus de la varicela - zoster.
- Streptococcus pneumoniae* (neumococo).*
- Pneumocystis jiroveci*.

MIR 10 (9407): Un paciente acude al Servicio de Urgencias con fiebre sin focalidad de 24 horas de evolución, hipotensión e impresión de gravedad. Sufrió una esplenectomía dos años antes para estadificación de enfermedad de Hodgkin. ¿Qué microorganismo se implica con mayor frecuencia en este cuadro?

- Streptococcus pneumoniae*.*
- Pseudomonas aeruginosa*.
- Salmonella no typhi*.
- Pneumocystis jiroveci*.
- Streptococcus viridans*.

B. EPIDEMIOLOGIA GENERAL

- Suele formar parte de la flora habitual del tracto respiratorio alto.
- Es la causa más frecuente de neumonías extrahospitalarias o adquiridas en la comunidad (a partir de los 3 años de edad, antes virus).
- Primera causa de otitis media y sinusitis en niños y adultos, seguido de *Haemophilus* y *Moraxella* o *Branhamella catarrhalis*.
- El neumococo es la primera causa de meningitis purulenta en adultos > 20 años y suelen ser postraumáticas (fístula LCR), o relacionarse con infecciones del área ORL (otitis, sinusitis, mastoiditis), y también con mieloma, alcoholismo, esplenectomía...
- Neumococo es la segunda causa de meningitis purulenta en niños tras el meningococo, y suele ser una meningitis más grave y con mayor mortalidad. Son frecuentes la hidrocefalia, alteración de la conciencia, focalidad neurológica y las secuelas neurológicas.
- Neumococo es la causa más frecuente de peritonitis primaria asociada a síndrome nefrótico y a hepatoma. (*E. coli* y otras enterobacterias son la primera causa de peritonitis primaria o espontánea en pacientes con cirrosis e hipertensión portal).

MIR 00 (FAMILIA) (6560): Señalar los agentes etiológicos más frecuentes de la meningitis aguda purulenta en adultos inmuno-competentes:

- Staphylococcus aureus* y Bacilos gram negativos.
- Neisseria meningitidis*, *Hemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*.
- Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*.*
- Bacilos Gram negativos, *Streptococcus agalactiae* y *Listeria monocytogenes*.
- Enterobacter cloacae* y *Bacteroides fragilis*.

MIR 00 (FAMILIA) (6561): La mayoría de las meningitis producidas tras un traumatismo craneal abierto o relacionados con infecciones parameningeas del área otorrinolaringológica están producidas por:

- Hemophilus influenzae*.
- Neisseria meningitidis*.
- Streptococcus pneumoniae*.*
- Bacilos Gram negativos.
- Staphylococcus aureus*.

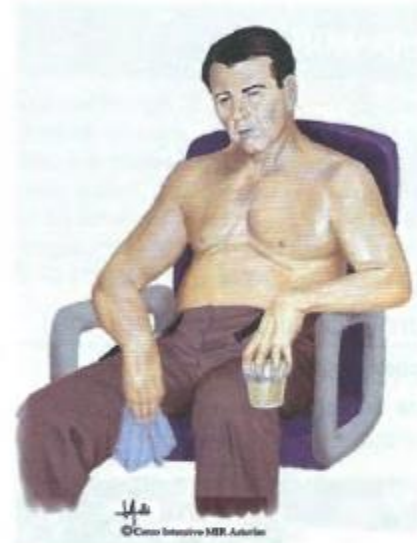
MIR 00 (FAMILIA) (6652): Señale cuál de los siguientes agentes patógenos es el principal causante de otitis media aguda en el niño:

1. *Haemophilus Influenzae* no tipable.
2. *Pseudomona aeruginosa*.
3. *Mycoplasma pneumoniae*.
4. *Streptococcus pneumoniae*.*
5. *Moraxella catarrhalis*.

MIR 06 (8465): Lactante de 6 meses que consulta por presentar en el curso de un cuadro catarral de vías altas, fiebre, irritabilidad y llanto. Exploración física: T° rectal 39,6°C, tímpano derecho hiperémico y abombado, faringe enrojecida con exudado amarillento y secreción nasal abundante. Resto de exploración compatible con la normalidad. Indicar el tratamiento más adecuado a seguir:

1. Penicilina 50.0000 UI/Kg/día, 10 días.
2. Azitromicina 10 mgr/Kg/día, 3 días.
3. Amoxicilina 80-90 mgr/Kg/día, 10 días. *
4. Cefixima 8 mgr/Kg/día, 10 días.
5. Paracetamol 15 mgr/Kg/dosis.

Nota: Se trata de una otitis media aguda, cuyo tratamiento es la amoxicilina (ver ORL). La etiología más probable neumococo.



B. CLÍNICA:

Inicio con fiebre alta (escalofrío súbito), dolor pleurítico en el 75%, tos productiva y disnea.

Presentaciones menos típicas:

En muchas ocasiones se ven pacientes con enfermedad respiratoria preexistente que se agrava, o pacientes con bronquitis crónica en que aumenta el volumen del esputo y adquiere una coloración amarillo-verdosa. En ancianos muchas veces tiene un curso insidioso y la clínica no sugiere neumonía, a menudo debuta con una disminución del nivel de conciencia.

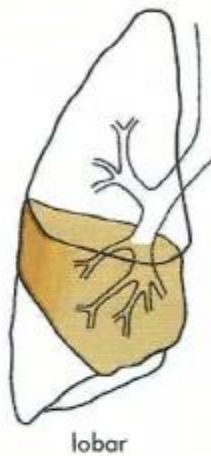
repeMIR

La esplenectomía predispone a infección por gérmenes capsulados: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria* y *Haemophilus*. (4+)

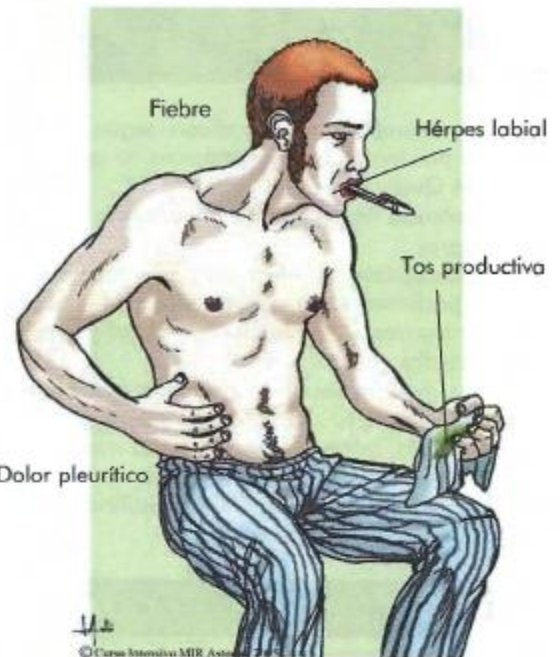
3.5. Neumonía neumocócica

A. EPIDEMIOLOGÍA:

- Neumococo es la primera causa de neumonía extrahospitalaria (adquirida en la comunidad) en un paciente sano.
- Neumococo es la causa más frecuente de la llamada **neumonía típica**, siendo responsable de un 90% de los casos (como veremos neumonía típica es una neumonía con patrón alveolar por condensación homogénea, y un síndrome agudo de fiebre alta, tos productiva y dolor pleurítico).
- Ante una condensación pulmonar con fiebre hay que pensar en neumonía por neumococo, mientras no se demuestre lo contrario.



- Es también la neumonía que con más frecuencia complica un episodio de gripe.
- Neumococo y haemophilus (cepas no capsuladas) son los agentes que con más frecuencia producen exacerbación o sobreinfección en pacientes con EPOC.



C. DIAGNÓSTICO:

Una gran parte de neumonías se diagnostican en atención primaria con datos clínicos y radiológicos, y se tratan de forma empírica, sin más investigaciones adicionales.

En la práctica condensación + fiebre de menos de una semana de evolución = neumonía.

Ante una neumonía leve en paciente sin factores de riesgo, no está indicado realizar más exploraciones que una placa de tórax (Sociedad Española de Patología Respiratoria - SEPAR).

Exploración: Taquipnea y taquicardia. La auscultación muestra signos de condensación (no siempre se detectan en la práctica clínica).

Semiología de condensación pulmonar:

- **Inspección:** disminución movilidad del hemitórax.
- **Percusión:** matidez.

- **Palpación:** aumento de vibraciones vocales (percepción del frémito o sensación vibratoria). Aumentan en condensaciones y fibrosis pulmonar y desaparecen en derrame pleural importante y neumotórax.
- **Auscultación:**
 - **Crepitantes:** se escuchan al final de inspiración, se producen por despegamiento de las paredes colapsadas de alvéolos con líquido.
 - **Soplo bronquial o tubárico:** El sonido laringotraqueal se percibe a través de las paredes del tórax debido a la condensación.
 - **Broncofonía:** Transmisión de la voz facilitada por la condensación (aumento de resonancia de la voz).

(Ver Respiratorio)



Laboratorio: Leucocitosis con desviación izquierda (leucopenia si hay infección masiva y bacteriemia)

Tinción Gram y cultivo de esputo: Se considera una buena muestra de esputo la que lleve menos 10 células epiteliales y más de 25 leucocitos por campo de pequeño aumento (criterios de Murray). En general la rentabilidad es muy variable, depende de la calidad de la muestra, experiencia del observador, de si el paciente tomó previamente antibióticos...

La **detección de antígenos** en muestras también es posible, aunque no suele hacerse de forma sistemática. Para neumococo se detecta en orina antígeno polisacárido C de pared.

Hemocultivo: Positivo en el 10-25% de los casos. Debe hacerse en pacientes hospitalizados.

Como vemos (y se analizará al revisar las neumonías adquiridas en la comunidad) los test microbiológicos no tienen muy buena sensibilidad, pero **NO** está justificado utilizar técnicas invasivas (toracocentesis), aunque sean más sensibles, por el buen curso de esta neumonía.

MIR 10 (9350): En una **neumonía de lóbulo inferior derecho asociada a derrame pleural metaneumónico**, ¿Cuales serían los hallazgos semiológicos más probables?

1. Inspección y palpación del tórax normal. Crepitantes homolaterales en la auscultación.
2. Reducción de la transmisión de las vibraciones vocales en hemitórax derecho. Murmullo vesicular normal en el mismo hemitórax.
3. Matidez a la percusión en hemitórax derecho. Sonido pulmonar reducido y roncus en el mismo hemitórax.
4. Reducción de la transmisión de las vibraciones vocales en hemitórax derecho. Crepitantes inspiratorios y broncofonía homolateral.*
5. Matidez a la percusión en hemitórax derecho. Aumento de la transmisión vocal y roncus difusos homolaterales.

Crepitantes y broncofonía son signos auscultatorios de condensación, serían menos compatibles con condensación una palpación normal o un murmullo vesicular normal. Al haber derrame se produce una reducción de la transmisión de las vibraciones vocales. Los roncus son más característicos de la presencia de moco en las vías (enfisema...)

D. RX TÓRAX:

Patrón alveolar (lobar o segmentario): condensación homogénea por ocupación alveolar que puede afectar todo un lóbulo o más, broncograma aéreo (se respetan los bronquiolos), derrame pleural en 50% de casos (paraneumónico o coincidiendo con la neumonía), derrame metaneumónico en el 5% de casos (después de la neumonía). Se afecta con más frecuencia el lóbulo inferior derecho.

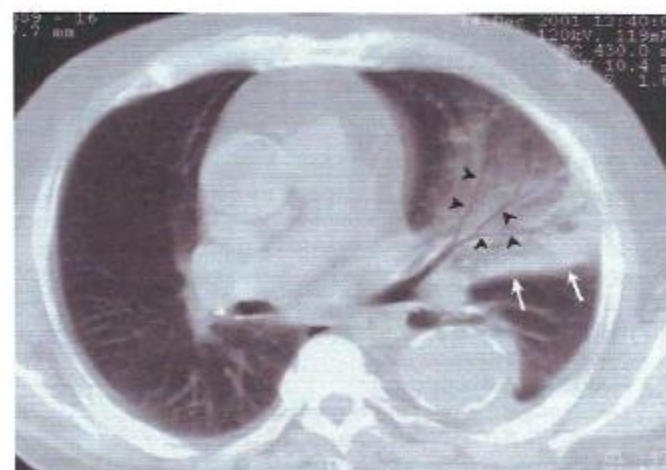


Neumonía. Infiltrado parenquimatoso en la base pulmonar derecha (flechas blancas) que no borra el borde cardíaco derecho (flechas negras) lo que indica que se localiza en el lóbulo inferior derecho.

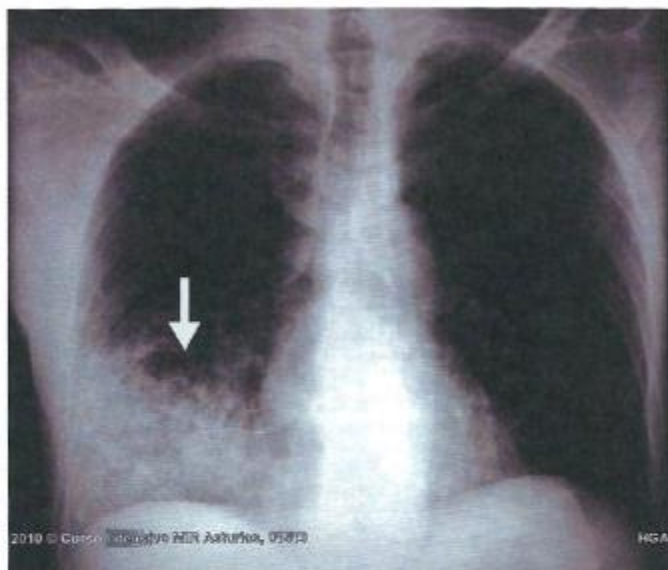
- En ocasiones (más en ancianos y niños) puede haber bronconeumonía (afectación de alvéolos y bronquiolos, sin broncograma aéreo).
- El serotipo 3, con tendencia a producir cavitación, tiene peor pronóstico.



Neumonía neumocócica (base inferior derecha)



Infiltrado parenquimatoso alveolar en el lóbulo superior izquierdo limitado posteriormente por la cisura mayor (flechas). Puede verse claramente la presencia de broncogramas aéreos (puntas de flecha). Neumonía.



Radiografía PA de tórax que muestra un patrón alveolar con broncograma aéreo que borra el borde cardíaco derecho en relación con neumonía típica del lóbulo medio.



Radiografía PA y lateral de tórax, donde se observa una condensación que borra la silueta cardíaca y esta delimitada en la radiografía lateral por la cisura mayor, compatible con una neumonía en la lingula.

MIR 10 (9403): Paciente de 40 años de edad, fumador desde los 18 años y sin antecedentes patológicos de interés. Consulta por cuadro de 24 horas de evolución de escalofríos, fiebre termometrada de 39°C y tos con expectoración. La radiografía simple de tórax pone de manifiesto un aumento de densidad con patrón alveolar en el lóbulo superior derecho y el paciente es diagnosticado de neumonía adquirida en la comunidad. ¿Cuál es el agente etiológico más frecuente y por lo tanto de obligada cobertura al elegir el tratamiento antibiótico empírico?

1. *Mycoplasma pneumoniae*.
2. *Chlamydia pneumoniae*.
3. *Streptococcus pneumoniae*.*
4. *Legionella pneumophila* serogrupo 1.
5. *Haemophilus influenzae*.

MIR 13 (10113): Paciente de 70 años de edad diagnosticado hace tres años de mieloma múltiple que está en periodo de neutropenia tras un ciclo de quimioterapia. Ingresó por fiebre, tos y expectoración amarillenta. La radiografía de tórax muestra una imagen de condensación en hemitórax derecho. El diagnóstico más probable es:

1. Neumonitis tóxica postquimioterapia.
2. Neumonía neumocócica.*
3. Neumonía por *aspergillus*.
4. Neumonía vírica por virus respiratorio comunitario.
5. Neumonía por citomegalovirus.

La causa más frecuente de cuadro neumónico con fiebre, tos y expectoración es el neumococo, incluidos pacientes inmunodeprimidos, la presencia de condensación en la Rx tórax refuerza esta etiología. Otra cosa es que el paciente estuviese con tratamiento antibiótico, o no respondiese a tratamiento antibiótico... en ese caso, siendo un paciente con neutropenia, habría que descartar hongos como *aspergillus* o *candida*. *Aspergillus* causa condensaciones cavitadas y *candida* patrón micronodular.

E. TRATAMIENTO:

- Neumococo en un paciente sin factores de riesgo y con una neumonía leve podría tratarse de forma ambulatoria con Amoxicilina oral 1g/8h. Se calcula alrededor de un 40-60% de resistencias a penicilina. El principal mecanismo de resistencia es la alteración de proteínas fijadoras de penicilina (PBP). No obstante, la mayoría de estos neumococos presentan un CIM ≤ 2 microg/mL, lo que supone una resistencia de tipo intermedio y son sensibles a la dosis indicada de amoxicilina.
- En nuestro país en torno al 25-40% de cepas de neumococo tienen resistencia a macrólidos, y no es sensible al aumento de dosis, por tanto hoy se desaconseja la monoterapia con macrólidos para neumococo. Cuando hay alergia a penicilina, o cuando se sospecha resistencia, la alternativa sería una quinolona tipo levofloxacino.

ACTUALMENTE...

Debido a este patrón de resistencias y a que en la mayoría de los casos no se hace diagnóstico etiológico, en la actualidad el tratamiento de la neumonía por neumococo es el tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad, incluso aunque sea muy alta la sospecha de neumococo.

Ver apartado 3.6: Neumonía adquirida en la Comunidad.

F. EVOLUCIÓN

Debe observarse la respuesta al tratamiento en las primeras 48-72 horas. En general hay mejoría clínica en 2-3 días. Lo primero que remite es la fiebre y seguidamente mejora el estado general.

Los pacientes jóvenes y previamente sanos pueden tratarse ambulatoriamente. Se debe repetir Rx tórax al mes para comprobar la desaparición de las imágenes, aunque no es siempre obligado si la evolución clínica y respuesta al tratamiento son satisfactorias.

G. COMPLICACIONES:

- El derrame pleural aparece en el 50% de los casos y se reabsorbe en 1-2 semanas (no lo consideramos complicación).
- La complicación supurativa más frecuente es el empiema, que hay que sospechar ante fiebre y/o dolor torácico persistente, a pesar de un tratamiento correcto, o ante la reaparición de la fiebre.
- El empiema es un exudado, que a diferencia de otros exudados pleurales presenta coloración purulenta y presencia de bacterias. Ver Respiratorio.
- **Criterios de exudado:**
 - Proteínas > 3 gr/dl
 - Cociente proteínas pleura/plasma > 0,5
 - LDH > 200 UI/l
 - Cociente LDH pleura/plasma > 0,6
- **Criterios de empiema:**
 - pH inferior a 7,20
 - Glucosa < 40 mg/dl
 - Presencia de leucocitos PMN
 - Tinción Gram o cultivo +
 - Presencia de pus
 - LDH muy elevada, sugerente > 1000 UI/l
 - (El valor normal del ADA en líquido pleural es < 35 U/l. Un valor > 45 U/l es sugestivo de derrame tuberculoso, y es muy sensible; un ADA pleural < 45 prácticamente descarta TBC).
- **Actitud ante empiema:** antibioterapia parenteral y colocación de tubo de drenaje.



2010 © Curso Intensivo MIR Asturias. 00794

Radiografía AP de tórax que muestra cuna condensación hilar izquierda con broncograma aéreo y derrame pleural en el contexto de una neumonía del lóbulo inferior izquierdo.

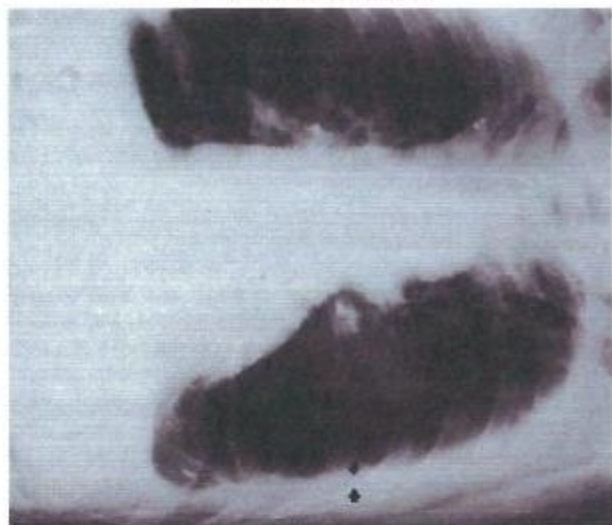


02505

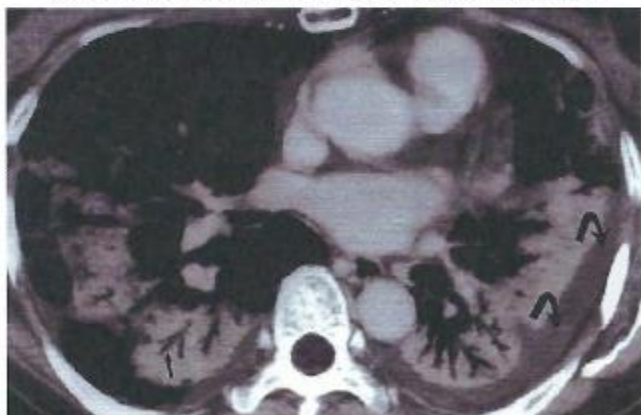
Empiema (El diagnóstico no lo da la imagen sino el estudio del líquido pleural)



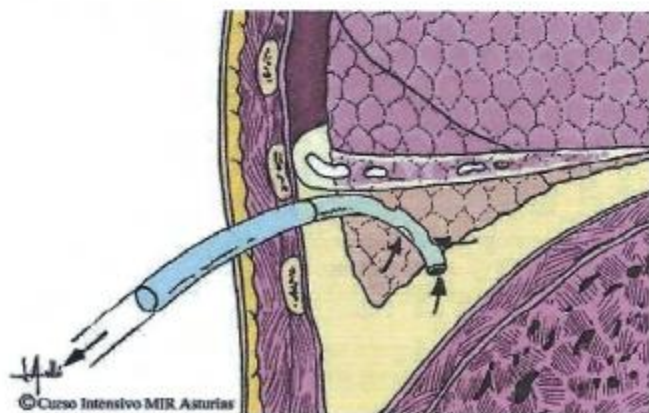
Derrame pleural izquierdo.



Radiografía en decúbito lateral: derrame pleural izquierdo.



TAC: permite diferenciar con claridad el derrame pleural (flechas curvas) de la consolidación pulmonar adyacente.



© Curso Intensivo MIR Asturias

Colocación de un tubo de toracostomía



Tubo de drenaje pleural

- Otras complicaciones pulmonares: atelectasia, retraso en la resolución (suele resolverse en menos de 6 semanas), abscesos (raro, el serotipo 3 tiene más tendencia a la cavitación).



TC pulmonar: Absceso pulmonar. Se observa un área cavitaria (flechas) con nivel hidroaéreo en su interior localizada en el lóbulo inferior derecho; medial al absceso se observa un área de condensación pulmonar (puntas de flecha) correspondiente a neumonía.

- **Complicaciones sistémicas:** Abscesos a otros niveles (cerebro), artritis (frecuente en niños), pericarditis, endocarditis, meningitis (peligrosa)...

MIR 04 (7885): Varón de 47 años de edad, fumador de 20 cigarrillos al día, que consulta por fiebre, expectoración purulenta y dolor pleurítico de dos días de evolución. La Rx de tórax muestra una condensación lobar derecha y en el hemocultivo se aísla un "Coco Gram positivo en cadena". Se inicia tratamiento con ceftriaxona 2g/24 g i.v. A las 72 h. el paciente persiste febril a 39°C y con afectación del estado general. ¿Cuál es la causa más probable de la mala evolución?:

1. Dosis de ceftriaxona insuficiente.
2. Bacteria responsable (probablemente *Streptococcus pneumoniae*) resistente al tratamiento.
3. Proceso complicado por una abscesificación de la condensación.
4. Coinfección por *Legionella* spp.
5. Presencia de un empiema pleural.*

MIR 07 (8588): Paciente de 28 años con cuadro de dos días de evolución de tos y fiebre de 39°. En la radiografía de tórax se observa la existencia de un derrame pleural que ocupa la mitad del hemotórax izquierdo. Los hallazgos bioquímicos de la toracocentesis son los siguientes: pH 7,10, LDH 1200 u/L, proteínas 4,2, ADA 70. ¿Cuál será la conducta más apropiada a seguir?:

1. Iniciar tratamiento antibiótico empírico y esperar los resultados del cultivo del líquido pleural para colocar un tubo de drenaje torácico.
2. Colocar un drenaje pleural, instilar fibrinolíticos intrapleurales e iniciar tratamiento antibiótico empírico.
3. Iniciar tratamiento antibiótico empírico y repetir la toracocentesis al cabo de 24 horas para valorar la actitud a seguir en función de la evolución de los parámetros bioquímicos del líquido pleural.
4. Colocar un tubo de drenaje torácico e iniciar tratamiento antibiótico empírico.*
5. Efectuar una broncoscopia para toma de muestras microbiológicas, colocar un tubo de drenaje torácico e iniciar tratamiento antibiótico empírico.

MIR 09 (9118): Hombre de 84 años con antecedentes de tabaquismo y de hepatocarcinoma tratado mediante alcoholización hace 7 días que consulta en urgencias por fiebre de hasta 39°C con escalofríos, dolor pleurítico y síndrome tóxico. En la radiografía de tórax se aprecia una condensación pulmonar en lóbulo inferior izquierdo con broncograma aéreo sugestiva de neumonía, por lo que se decide ingreso y tratamiento antibiótico endovenoso. Inicialmente, el paciente experimenta una franca mejoría, pero al tercer día del ingreso presenta nuevamente fiebre de 38,3°C y un fuerte dolor pleurítico izquierdo por lo que el médico de guardia solicita una nueva radiografía de tórax en la que observa la condensación parenquimatosa anteriormente descrita y una lesión de márgenes obtusos de nueva aparición posterior izquierda. ¿Cuál es el diagnóstico y el tratamiento más adecuado ante la nueva situación del paciente?:

1. Se trata de la progresión normal de la neumonía y lo único que debemos hacer es esperar a que responda al tratamiento antibiótico.
2. Podría tratarse de un mesotelioma que pasara desapercibido en la radiografía inicial de urgencias.
3. Probablemente se trate de un derrame metaneumónico que debe responder al tratamiento antibiótico.
4. Dados los antecedentes de tabaquismo del paciente el infiltrado inicialmente interpretado como una neumonía podría tratarse de una neoplasia de pulmón y esta nueva lesión de una metástasis pleural que deberíamos puncionar.
5. Puede tratarse de una neumonía complicada con un derrame, el líquido debería ser analizado por si es tributario de la colocación de un drenaje pleural.*



Derrame pleural izquierdo

MIR 2011 (9641): Un varón de 64 años consulta por fiebre, tos, disnea y dolor pleurítico derecho de 1 semana de evolución. En la radiografía de tórax se aprecia un derrame pleural derecho localizado que ocupa dos tercios partes del hemitórax. Durante la toracocentesis se extrae un líquido amarillento cuyo análisis muestra: leucocitos 15.000/μL, 92% de neutrófilos, glucosa 30 mg/dL, pH 7, lactato deshidrogenasa 3500 U/L, adenosina desaminasa 45 U/L y ausencia de gérmenes en la tinción de Gram. ¿Cuál es la siguiente acción más apropiada en este paciente?:

1. Antibioticoterapia intravenosa.
2. Antibioticoterapia intravenosa y repetir la toracocentesis diagnóstica en 24 horas.
3. Antibioticoterapia intravenosa y repetir la toracocentesis diagnóstica si no hay mejoría en 48 horas.
4. Antibioticoterapia intravenosa y realizar una toracocentesis evacuadora (terapéutica) si se aísla algún germen en el cultivo del líquido pleural.
5. Antibioticoterapia intravenosa y colocar un tubo o catéter torácico para drenar todo el líquido pleural.*

MIR 2012 (9821): Mujer de 56 años de edad, con antecedentes de esquizofrenia bien controlada, sin hábitos tóxicos. Ingresada por neumonía en lóbulo medio con un pequeño derrame pleural metaneumónico asociado y en tratamiento con levofloxacino 500 mg/24h. Presenta buena evolución clínica salvo por persistencia de febrícula y leucocitosis al sexto día de tratamiento. No se dispone de estudios microbiológicos. La conducta más adecuada es:

1. La evolución es normal, debe mantenerse tratamiento hasta completar los 10 días.
2. Se considera un fracaso terapéutico y debe modificar el tratamiento antibiótico.
3. Realizar toracocentesis para descartar empiema.*
4. Asociar corticoides a dosis de 0.5 mg/Kg/día al tratamiento antibiótico.
5. Realizar broncoscopia con biopsia, aspiración y lavado broncoalveolar.

La persistencia de febrícula en el contexto de neumonía y derrame pleural requiere descartar empiema como agente causal, para lo cual se recomienda realizar toracocentesis (respuesta 3 correcta). En caso de confirmarse, requerirá tratamiento con antibióticos y tubo de drenaje. La modificación del tratamiento antibiótico no constituye el tratamiento correcto del empiema. Los corticoides se utilizan para tratar ciertos derrames pleurales (como el asociado al Lupus Sistémico). Son completamente ineficaces en un empiema.

MIR 2013 (10114): Hombre de 50 años, bronquítico crónico que ingresa por cuadro neumónico con hemocultivo positivo a *Streptococcus pneumoniae*, con una CMI a la penicilina de 0,0125 mg/l. Se inicia tratamiento con penicilina 2 millones cada 4 horas. Al quinto día sigue con fiebre de 38°C. ¿Cuál de las siguientes decisiones le parece correcta?

1. Cambiaría el tratamiento a ceftriaxona por su mayor eficacia.
2. Añadiría al tratamiento una quinolona.
3. Cambiaría a amoxicilina / clavulánico.
4. Descartaría la presencia de un empiema pleural.*
5. Seguiría con el mismo tratamiento, suponiendo que simplemente es un problema de tiempo.

repeMIR

Neumonía con reaparición de fiebre tras inicio de antibioterapia o no mejoría a pesar del tratamiento y derrame pleural: sospecha de empiema (pH <7,20, LDH >200, glucosa <40mg/dL). Tratamiento con antibiótico y tubo de drenaje. (9+)

H. PROFILAXIS

VACUNA POLISACÁRIDA 23-VALENTE

- La vacuna antineumocócica polisacárida es polivalente frente a más de 23 serotipos. Se obtiene a base de polisacáridos capsulares purificados y su eficacia oscila entre 50 y 70%, (más eficaz en inmunocompetentes), estimándose un efecto protector de al menos 5 años en adultos inmunocompetentes.
- Se inyecta vía intramuscular o subcutánea, empleando la misma dosis en adultos que en niños.

Indicaciones:

Está indicada en los siguientes grupos de riesgo:

- Personas mayores de 65 años y de forma especial en aquellos que estén o vayan a ser institucionalizados.
- Pacientes inmunodeprimidos por enfermedad hematológica (anemia aplásica, drepanocítica), tumores sólidos o hematológicos, trasplantes, quimioterapia antineoplásica, asplenia.
- Pacientes con enfermedades crónicas: cardiopatía avanzada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, diabetes, cirrosis, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, alcoholismo y portadores de fistulas de LCR.
- Infectados por VIH
- Niños inmunodeprimidos (mayores de 2 años de edad): leucemia, linfomas, trasplantados

Respecto a la revacunación, se recomienda una dosis de recuerdo siempre que hayan transcurrido más de 5 años de la primovacuna en pacientes con alto riesgo de enfermedad neumocócica (VIH, leucemia, síndrome nefrótico, trasplantedos...).

- Los pacientes mayores de 65 años no vacunados recibirán una sola dosis, ya que en estos pacientes no está indicada la revacunación.
- Los mayores de 65 años recibirán una segunda dosis si han pasado más de 5 años de la primera y tenían menos de 65 años en el momento de la primovacuna.

Esta vacuna polivalente, no conjugada, no da respuesta en menores de 2 años y no protege en caso de otitis recurrentes.

NOTA:

Los criterios e indicaciones de vacunaciones no coinciden exactamente en todos los protocolos internacionales (OMS, ACIP, US TASK FORCE...), aunque sí en lo fundamental. El Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (PAPPS) edita una actualización de las recomendaciones de sus grupos de expertos cada dos años.

En España hay un calendario vacunal recomendado por el Consejo Interterritorial de Salud (CIS) y luego cada CCAA puede ordenar un calendario autonómico, aunque incluyendo como mínimo las recomendaciones del CIS. Para la elaboración de estos calendarios en nuestro país las recomendaciones más seguidas son las del PAPPS, y las recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría (AEP), junto con algunos documentos técnicos que publica de vez en cuando el Ministerio de Sanidad.

Las del PAPPS se pueden consultar en: www.papps.org

Las de la AEP en www.aeped.es



VACUNA ANTINEUMOCOCO CONJUGADA

- Hasta hace poco se utilizaba una frente 7 serotipos (heptavalente), pero ahora ya se dispone de una 13-valente, frente a los 13 serotipos de mayor prevalencia asociados a enfermedad neumocócica.
- Esta vacuna no está aprobada para administración sistemática por el Consejo Interterritorial (en espera de más estudios coste-beneficio).
- Se administra a los 2, 4, 6 meses y una cuarta dosis entre los 12 y los 18 meses (habitualmente a los 15 meses). También se admite la vacunación con 3 dosis (2 entre los 2 y 6 meses y la tercera a los 15 meses). VNC13 admite la total intercambiabilidad con VNC 7. Por tanto, en los niños que ya hayan recibido alguna dosis de la vacuna VNC 7, la vacuna VNC13 reemplazará a la anterior, dosis por dosis.
- Se puede por tanto administrar ya desde los 2 meses de edad y ofrece protección ante infecciones serias por neumococo (neumonía, meningitis, sepsis) y cierto efecto protector en caso de otitis recurrentes.
- Las indicaciones según PAPPS son:
 - Niños inmunocompetentes con riesgo de enfermedad neumocócica o sus complicaciones: enfermedades crónicas cardiovasculares, respiratorias, diabetes o pérdida de LCR
 - Niños inmunodeprimidos con riesgo de enfermedad neumocócica o su complicaciones: asplenia, enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, anemia falciforme o trasplante de órganos
 - Niños con infección por el VIH sintomáticos o asintomáticos

MIR 02 (7456): La vacuna antineumocócica está recomendada para todas MENOS una de las siguientes situaciones clínicas, señálala:

1. Alcoholismo crónico.
2. Contactos familiares de un paciente con neumonía neumocócica.*
3. Fistula crónica de liquido cefalorraquídeo tras un traumatismo craneal.
4. Infección VIH avanzada.
5. Insuficiencia cardíaca crónica.

MIR 02 (7457): ¿Cuál de las siguientes vacunas NO se incluye en las recomendaciones actuales de un paciente esplenectomizado?:

1. Vacuna neumocócica.
2. Vacuna meningocócica.
3. Vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo B.
4. Vacuna frente al virus de la gripe.
5. Vacuna frente a virus hepatitis A.*

MIR 10 (9490): Durante los últimos años, en los países desarrollados, se ha observado un descenso de la incidencia de meningitis e infecciones invasivas por neumococo. ¿Qué medida, de las enunciadas a continuación, ha sido más determinante?

1. Vacunación a los niños con vacuna conjugada antineumocócica (PCV7).*
2. Vacunación a los adultos con vacuna conjugada antineumocócica (PCV7).
3. Vacunación a los niños con vacuna polisacárida polivalente antineumocócica.
4. Vacunación a los adultos con vacuna polisacárida polivalente antineumocócica (PPV23).
5. La mejora en las condiciones de vida y un mejor uso de antibióticos.

La vacuna polisacárida polivalente se dispone desde 1983, y sólo se recomienda en niños de riesgo elevado a partir de los 2 años de edad y en sujetos de edad avanzada, no es una medida por tanto con un efecto poblacional a considerar, su protección es para determinados grupos de riesgo. Los datos de vigilancia indican que la rutina de la vacunación de los niños pequeños con PCV7 (hoy ya dispondríamos de la PCV13 ha causado disminuciones significativas en la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva, no sólo en la edad grupo objetivo, sino también entre los niños mayores y adultos.

3.6. Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

Revisaremos esta entidad, dado que el germen causal más frecuente es el neumococo, aunque están implicados más gérmenes que iremos viendo más adelante.

1. CONCEPTO

- El concepto de NAC sería la existencia de clínica de infección respiratoria aguda, acompañado de un infiltrado pulmonar de reciente aparición en la radiografía de tórax no atribuible a otra causa.
- La aspiración de secreciones orofaríngeas es el mecanismo más importante de infección.

2. ETIOLOGÍA

La Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR) clasifica la NAC según:

- se trate de forma ambulatoria (grupo 1),
- precise ingreso hospitalario (grupo 2),
- precise ingreso en UCI (grupo 3),
- afecte a mayores de 65 años o
- afecte a pacientes con EPOC,

...pero en todos los casos la etiología más frecuente es *S. pneumoniae*.

Puede ser útil el siguiente esquema etiológico:

NAC ambulatoria (grupo 1):

1. Neumococo
2. Atípica:
 - *Mycoplasma pneumoniae*: Causa casos esporádicos y epidemias cada 3-4 años.
 - *Chlamydia pneumoniae*.
 - *Coxiella* (Fiebre Q): más frecuente en determinadas zonas, por ejemplo en País Vasco, norte de Castilla y León y cornisa cantábrica.
3. Más raro: *Haemophilus influenzae* (ancianos o con enfermedades de base como EPOC), *Legionella pneumophila* (casos esporádicos y brotes epidémicos más frecuentes en verano, y en zona mediterránea), virus...

NAC que ingresan en hospital (grupo 2):

1. Neumococo
2. Atípica
3. *H. Influenzae*, *Legionella*, virus... (aumentan su frecuencia relativa en estos grupos de mayor gravedad)

NAC que ingresan en UCI (grupo 3):

1. Neumococo
2. *Legionella* (aumenta frecuencia)
3. *H. influenzae*

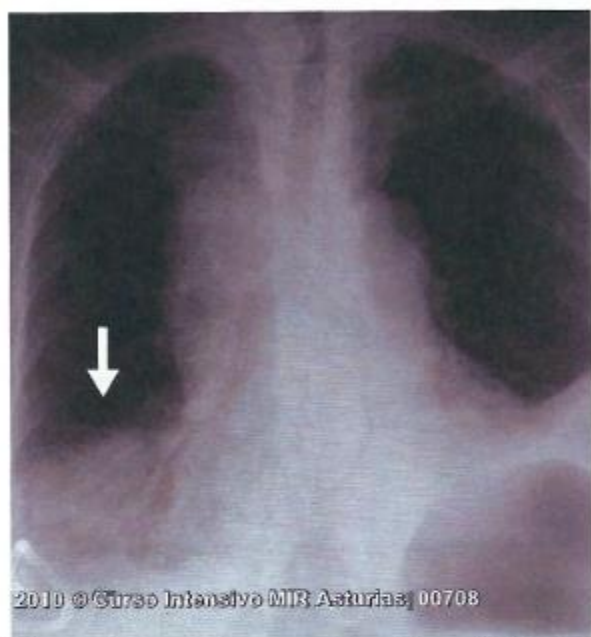
3. CLÍNICA

El diagnóstico sindrómico es el ya mencionado: clínica de infección respiratoria aguda, acompañada de un infiltrado pulmonar de reciente aparición en la radiografía de tórax, no atribuible a otra causa. En algunos casos puede ser útil la diferenciación entre cuadro típico y atípico.

	NEUMONÍA TÍPICA	NEUMONÍA ATÍPICA
Clínica	Comienzo brusco	Comienzo subagudo
	Fiebre > 37,8 °C	Fiebre baja o moderada
	Tos productiva con esputo purulento	Tos seca no productiva o con esputo mucoso
	Dolor costal	No dolor costal
	Frecuente leucocitosis	Raro leucocitosis
	Crepitantes y soplo tubárico	Auscultación normal, a veces algunos crepitantes y sibilancias
Rx	Patrón segmentario o lobar (condensación con broncograma aéreo)	Intersticial o infiltrados múltiples (Reticulo-nodulillar)
	Derrame pleural unilateral	Predominio en lóbulos inferiores
		Disociación clínico-radiológica (predominio de manifestaciones radiológicas sobre hallazgos auscultatorios)
Etiología	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Legionella</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Coxiella</i> <i>Legionella</i>

4. DIAGNÓSTICO

- Se recomienda Rx tórax en 2 proyecciones convencionales ante la sospecha de neumonía. Ningún patrón radiológico permite reconocer la etiología de una neumonía, los patrones clásicos (alveolar, bronconeumonía, intersticial) no son exclusivos de ningún agente, aunque puede ser de utilidad en muchas ocasiones.
- No obstante, ante una neumonía leve en paciente sin factores de riesgo, no está indicado realizar más exploraciones que una placa de tórax (SEPAR).
- El diagnóstico etiológico exige el aislamiento del germen o la detección de antígenos, no suele realizarse en pacientes ambulatorios; y en ambiente hospitalario, aplicando las técnicas adecuadas no se consigue en más del 50% de los casos.
 - En pacientes que no ingresan sólo se hace Rx
 - En pacientes que ingresan 2 hemocultivos (antes de iniciar tratamiento), detección antígeno urinario para neumococo y legionella, y estudio líquido pleural si derrame (Gram, cultivo, ag. Neumococo).
- Técnicas invasivas (aspiración transtraqueal, punción-aspiración transtorácica con aguja fina -PAAF-, y fibrobroncoscopia para lavado bronquioalveolar o cepillado telescópico) sólo están indicadas en NAC fulminantes o que no responden a tratamiento empírico
- Si hay enfermedad asociada (pulmonar o cardíaca) y en toda neumonía que ingrese en hospital hay que realizar estudios complementarios como hemograma, bioquímica básica, pulsioximetría y gasometría arterial.



RX de tórax AP, que muestra una condensación en el lóbulo inferior derecho con broncograma aéreo, compatible con neumonía del lóbulo inferior derecho.



Radiografía PA de tórax, que muestra un patrón intersticial bilateral sin cardiomegalia, compatible con neumonía atípica.



Radiografía PA de tórax que muestra un engrosamiento hilar bilateral asociado condensaciones de segmentos distales pulmonares con tamaño cardíaco normal en un paciente con una bronconeumonía atípica.

5. TRATAMIENTO

- Dadas las limitaciones de las pruebas microbiológicas, en la mayoría de casos la elección del tratamiento es empírica.
- Neumococo es la primera causa de NAC, pero también están implicados otros gérmenes como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella*...

- Un tratamiento empírico debe orientarse al neumococo, pero también cubrir el mayor espectro de posibles agentes implicados, así como tener en cuenta el patrón de resistencias locales, por lo que indicamos en primer lugar las recomendaciones de la SEPAR.

5.1. RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA (SEPAR):

- *Arch Bronconeumol*. 2005;41(5):272-289
- *Arch Bronconeumol* 2010; 46(10):543-558

Pacientes con NAC ambulatoria (grupo 1):

Duración del tratamiento de 5 a 7 días. Vía oral. Alternativas:

- Amoxicilina oral a altas dosis (1gr/8h, sola o asociada a clavulánico) + macrólido (azitromicina o claritromicina)
- Cefalosporina vía oral (Cefditoren de 3^og o Cefuroxima de 2^og) + macrólido (azitromicina o claritromicina)
- Levofloxacino o Moxifloxacino

Pacientes con NAC que requieren hospitalización (grupo 2):

Se ha de tratar *S. pneumoniae* por ser el más frecuente, pero ha de tenerse presente el mayor riesgo de bacilos gramnegativos (*Legionella*...). La duración del tratamiento, en general, debe ser de 7 a 10 días. El tratamiento se inicia vía intravenosa, excepto en el caso de las quinolonas que pueden iniciarse vía oral. En algunos pacientes tras 2-4 días de tratamiento puede pasarse a vía oral, lo que reduce estancia media hospitalaria.

- **Terapia combinada:** Cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) + macrólido (azitromicina o claritromicina) o Amoxicilina-clavulánico + macrólido.
- **Monoterapia:** Quinolona (levofloxacino) oral o intravenosa

Pacientes con cuadro muy grave que requiere ingreso en UVI (grupo 3):

- Cefalosporina de tercera generación IV a dosis alta combinada con macrólido iv (azitromicina o claritromicina) o levofloxacino iv.
- Si se sospecha *Pseudomonas*: Beta lactámico tipo piperacilina-tazobactam o un carbapenem (imipenem o meropenem) + quinolona (levofloxacino). (Ver tema *Pseudomonas*)
- Si se sospecha *S. aureus* meticilina-resistente: Vancomicina o Linezolid + Levofloxacino (hay que cubrir también neumococo y legionella)
- Si sospecha de aspiración: amoxicilina-clavulánico iv (con dosis altas de amoxicilina, 2 gr), y como alternativas ertapenem, clindamicina, piperacilina-tazobactam, moxifloxacino... (Ver tema anaerobios)

5.2. OTRAS RECOMENDACIONES

La Guía Fisterra se utiliza mucho en Atención Primaria en nuestro país, y es similar a la de la British Thoracic Society, recomienda:

Pacientes con sospecha de NAC y sin factores de riesgo:

- Amoxicilina oral 1 gramo cada ocho horas durante 8-10 días. Añadir al tratamiento con amoxicilina un macrólido (azitromicina 3-5 días o claritromicina 10 días) bien desde el inicio o bien a las 48-72 horas del mismo si persiste la fiebre, y también si hay sospecha de neumonía por gérmenes atípicos.
- Cefuroxima oral 500 mg cada 8-12 horas.
- En pacientes alérgicos a b-lactámicos: levofloxacino o moxifloxacino, 7 días.

En pacientes con factores de riesgo y/o sospecha de neumonía por gérmenes no habituales:

- Amoxicilina + ácido clavulánico (dosis altas)
- Levofloxacino o moxifloxacino 7 días.

En pacientes con sospecha de neumonía por aspiración:

- Amoxicilina + ácido clavulánico (dosis altas)

Como vemos, algunas guías de atención primaria siguen recomendando la Amoxicilina sólo a altas dosis como tratamiento empírico de la NAC, pero ya comentamos que aunque sea una pauta eficaz para neumococo, incluso para cepas resistentes, y por tanto útil para la mayoría de los casos, no cumpliría los requisitos de un tratamiento empírico en el sentido de que no cubriría agentes atípicos (mycoplasma) o legionella, por eso serían más completas (y más útiles para contestar preguntas) las recomendaciones SEPAR. Los expertos de estas guías se basan en estudios como un metaanálisis que encontró que no hay diferencias significativas en relación a la curación de pacientes con NAC no grave con la utilización de beta-lactámicos en comparación con los antibióticos con cobertura frente a gérmenes atípicos (fluorquinolonas, macrólidos) (Mills, 2005).

Al ir viendo y comentando preguntas veréis cómo al final se pueden ir contestando con los principios básicos que sabemos, y añadimos algo tremendo: en una reciente revisión Cochrane se concluye que no hay estudios suficientes de calidad para poder realizar recomendaciones en la elección del antibiótico adecuado en paciente ambulatorios con NAC (Bjerre, 2009).

En Harrison también aparece el neumococo como causa más frecuente de NAC en todos los grupos (pacientes ambulatorios, hospitalizados...). La actitud y diagnóstico son similares; pero el tratamiento sigue las recomendaciones de las Sociedades Torácicas y de Enfermedades Infecciosas Americana y Canadiense, y varía por el patrón de resistencias en esos países, por ejemplo hay mucha menos resistencia a macrólidos, que es una recomendación empírica. No son las pautas recomendadas en nuestro medio ni las que se están preguntando.

6. CRITERIOS HOSPITALIZACIÓN

Hay varias escalas pronósticas para estimar la probabilidad de muerte en pacientes con NAC y la necesidad de ingreso hospitalario. Las más utilizadas son:

- La de **Fine o PSI** (pneumonia severity index), que combinando 20 variables estratifica a los pacientes en 5 grupos de riesgo creciente: I y II se tratan de forma ambulatoria, III precisaría hospitalización en observación, y IV y V ingreso hospitalario.
- **CURB65**: acrónimo de *confusion, urea, respiratory rate, blood pressure* y *age* (>65). El más utilizado.

Factores clínicos	Puntos
Confusión	1
Urea > 19 mg/dL	1
Frecuencia respiratoria > 30 rpm	1
PAS < 90 mmHg o PAD ≤ 60 mmHg	1
Edad ≥ 65 años	1

- Con 0-1 puntos: Tratamiento ambulatorio
- Con 2 puntos: Tratamiento ambulatorio con supervisión estrecha u hospitalización corta estancia
- Con 3 ó más puntos: Hospitalizar

En general, reuniendo todas las recomendaciones, los criterios más consensuados son:

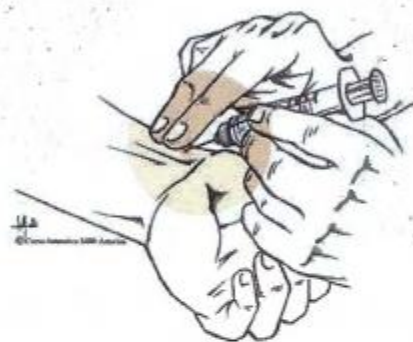
Dependientes del paciente:

- Edad avanzada
- Vivir en asilo o residencia
- Enfermedades asociadas (renal, cardíaca, hepática, pulmonar, diabetes, neoplasia, inmunodepresión)
- Imposibilidad de tratamiento oral
- Probable incumplimiento del tratamiento domiciliario

Dependientes del episodio de NAC y de los datos exploratorios:

- Afectación radiológica multilobular, cavitación.
- Posible etiología por gramnegativos, Staphylococcus aureus o anaerobios
- Complicaciones supurativas: empiema, artritis, meningitis, endocarditis

- Fracaso del tratamiento ambulatorio (ausencia de mejoría tras 48 h de tratamiento)
- Otras variables: Taquipnea (> 30 respiraciones por minuto), taquicardia (> 125 lpm), PA sistólica (< 90), hipoxemia (PaO₂ < 60 mmHg), pH arterial < 7,35, glucosa ≥ 250 mg/dl...



Para la gasometría se debe obtener sangre arterial.



Radiografía AP de tórax que muestra condensación con broncograma aéreo principalmente en el lóbulo superior derecho e inferior izquierdo en relación con una neumonía bilateral.

MIR 01 (7011): Hombre de 62 años diagnosticado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica desde hace 4 años que presenta un cuadro agudo febril (38,5°C), dolor de costado, esputo purulento y una radiografía de tórax donde existe una imagen de condensación con broncograma aéreo en lóbulo inferior derecho. ¿Cuál es el tratamiento antibiótico, de entre los siguientes, que debe utilizarse inicialmente de forma empírica?:

1. Amoxicilina.
2. Penicilina endovenosa.
3. Amoxicilina-clavulánico.*
4. Ciprofloxacino.
5. Eritromicina asociada a amoxicilina.

La pregunta es previa a la pauta SEPAR, no obstante sigue siendo válida la respuesta. Clásicamente, y aún hoy en muchas pautas, la amoxicilina-clavulánico ha sido el tratamiento patrón de las neumonías adquiridas en pacientes con enfermedad de base (EPOC, silicosis...) o de edad avanzada.

MIR 02 (7366): Hombre de 60 años con antecedentes de neumoconiosis, que acude a nuestra consulta por tos y fiebre de 48 h de duración. A la exploración se detectan estertores en la base izquierda, que se corresponde en la placa de tórax, con un nuevo infiltrado en lóbulo inferior izquierdo; también se observan lesiones de neumoconiosis simple. La pulsioximetría digital es normal y en los análisis: 14.000 leucocitos/ml. Se realiza un PPD que es positivo (15 mm) y en 3 baciloscopias de esputo no se observan bacilos ácido-alcohol resistentes. El paciente se trata con amoxicilina-clavulánico y desaparece la fiebre y mejora la tos a las 24 h. ¿Cuál es la actitud?:

1. Mantener dicho tratamiento 1 semana.
2. Mantener dicho tratamiento 2 semanas.
3. Administrar tratamiento tuberculostáticos convencional.
4. Mantener el tratamiento 2 semanas y administrar isoniazida durante 18 meses, si cultivo de Löwestein en esputo es positivo.
5. Mantener el tratamiento 2 semanas y administrar isoniazida durante 12 meses, si cultivo de Löwestein en esputo es negativo.*

Todo paciente con silicosis (neumoconiosis más frecuente) y Mantoux positivo, es candidato a profilaxis, siempre que se descarte enfermedad tuberculosa; al tener lesiones de neumoconiosis es difícil descartar por radiología, en este caso es muy útil la negatividad del cultivo. Además, en este paciente se añade un proceso neumónico agudo, con afectación de lóbulo inferior izquierdo, que responde a tratamiento con amoxicilina-clavulánico, siendo compatible con un cuadro por neumococo.

MIR 03 (7625): Paciente de 64 años, fumador, que acude a urgencias por un cuadro de 48 h. de evolución de fiebre y tos con expectoración mucopurulenta. La radiografía de tórax muestra una condensación alveolar en lóbulo inferior derecho y un pequeño infiltrado en el lóbulo inferior izquierdo. La gasometría arterial muestra un pH de 7,39, una pO₂ de 54 mmHg y una pCO₂ de 29 mmHg. ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas le parece más adecuada?:

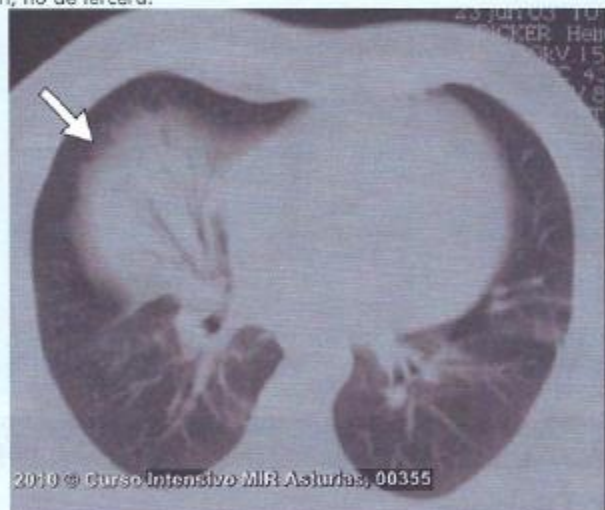
1. Claritromicina 500 mg IV/12h.
2. Iprofloxacina 200 mg IV/12h.
3. Amoxicilina-Ácido clavulánico 1g IV/8h.
4. Cirprofloxacino 200 mg EV/12h + Claritromicina 500 mg IV/12h.
5. Ceftriaxona 2g IV/24h + Claritromicina 500 mg IV/12h.*

No cabe duda que ante un paciente como el presente con una neumonía bilateral, con factores de riesgo (fumador), en la sexta década de la vida y con afectación importante de la oxigenación (la hipoxemia que se objetiva es de una PO₂ arterial <60 mmHg, lo cual representa un factor de gravedad añadido) nos obliga a pensar como primera posibilidad en una neumonía comunitaria grave.

MIR 07 (8665): Un paciente de 80 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica y diabetes tipo 2, presenta desde hace 3 días tos con expectoración purulenta, fiebre alta, dificultad respiratoria y dolor costal derecho. En la exploración presenta una presión arterial de 120/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 80 LPM, y respiratoria de 20 RPM. La temperatura es de 38°C; se encuentra algo confuso y parcialmente desorientado. Presenta crepitantes localizados en la base pulmonar derecho y la Rx de tórax muestra un infiltrado de pequeño tamaño en esa localización. ¿Cuál de las siguientes es la opción de tratamiento antibiótico más adecuada?:

1. Eritromicina IV más Cefuroxima IV, hospitalizado.
2. Amoxicilina-clavulánico IV más Gentamicina IV, hospitalizado.
3. Ceftriaxona IV más Claritromicina VO, hospitalizado.*
4. Telitromicina IV, hospitalizado.
5. Levofloxacino durante 7 días, ambulante.

Paciente con 80 años, insuficiencia renal crónica y diabetes, por tanto tiene criterios de ingreso hospitalario, descartando la opción 5. Si nos fijamos en las pautas recomendadas para este paciente, que se encuadraría en grupo 2, sólo la opción 3 es correcta, esta opción presentaría menos dudas con la pauta intravenosa de claritromicina, pero como hemos visto, en algunos casos podría darse vía oral. La opción 1 no sería correcta porque la eritromicina no se emplea ya en tratamiento de NAC, y además la cefuroxima es cefalosporina de segunda generación, no de tercera.



TC de tórax con ventana de pulmón, que muestra una condensación en el lóbulo medio con broncograma aéreo, compatible con una neumonía lobar.

MIR 2012 (9875): Hombre de 72 años, no fumador ni bebedor, diabético controlado con metformina. Acude al Servicio de Urgencias por presentar un cuadro de dos días de evolución de tos, expectoración purulenta y fiebre de 38,5°C. En la exploración física el paciente está consciente y orientado en tiempo y espacio, y presenta una TA 100/70 mmHg, una frecuencia cardíaca de 110 lpm y una frecuencia respiratoria de 30 rpm. La auscultación pulmonar pone de manifiesto la presencia de estertores crepitantes gruesos y un soplo tubárico en el campo anterosuperior derecho. El hemograma muestra la existencia de 18.000 leucocitos por mm³ con desviación a la izquierda. Las determinaciones bioquímicas de urgencia, incluida función renal e iones, son normales, a excepción de una glucemia de 180 mg/dL. ¿Cuál de las siguientes pautas terapéuticas le parece más correcta?:

1. Paracetamol 1 gramo por vía oral cada 8 horas y vigilancia en su domicilio.
2. Claritromicina oral, 1 gr cada 24 horas.
3. Ceftriaxona intravenosa, 1 gramo cada 24 horas asociada a azitromizina intravenosa, 500 mg/24 horas.*
4. Amoxicilina/ácido clavulánico oral, 875/125 mg cada 8 horas.
5. Ceftriaxona intravenosa, 1 gramo cada 8 horas asociada a tobramicina intravenosa, 6 mg/Kg cada 24 horas.

El paciente presenta signos de neumonía adquirida en la comunidad, con fiebre, tos, expectoración purulenta y auscultación de estertores crepitantes gruesos y soplo tubárico, y una analítica con leucocitosis y desviación izquierda. Por su edad (72 años) y ser diabético estaría indicado ingreso hospitalario. En este caso se recomienda iniciar tratamiento antibiótico empírico; de las pautas ofertadas, la combinación de ceftriaxona intravenosa y un macrólido, sería la más indicada por la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR), (respuesta 3 correcta), la ceftriaxona cubre la posibilidad de neumococo y la azitromicina la posibilidad de patógenos atípicos y legionella. El tratamiento sólo con macrólido (claritromicina) no se recomienda, por el alto nivel de resistencia de neumococo (respuesta 2 incorrecta). Así mismo, la amoxicilina/ácido clavulánico cubriría neumococo, pero no la posibilidad de una legionella o un patógeno atípico (mycoplasma...), (respuesta 4 incorrecta). La combinación de ceftriaxona y aminoglucósido no es pauta recomendada para una neumonía adquirida en la comunidad, la cefalosporina no es la más apropiada y los aminoglucósidos son más eficaces para estafilococos, poco para estreptococos (neumococo) (respuesta 5 incorrecta).

En el tema 5 veremos la neumonía nosocomial, o adquirida en el Hospital.

repeMIR

Tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad que precisa ingreso: cefalosporina de tercera generación más macrólido. (3+)

3.7. Exacerbación de un EPOC

Ver Respiratorio

Se define **exacerbación de un EPOC** como "cambio agudo en la situación clínica basal del paciente más allá de la variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, de la expectoración, expectoración purulenta, o cualquier combinación de estos 3 síntomas, y que precisa un cambio terapéutico".

- > GUÍA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA. Arch Bronconeumol. 2008; 44(5): 271-281 - SEPAR -
- > GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA EPOC (SEPAR, 2009)

En un 50-75% de las exacerbaciones de la EPOC el origen es infeccioso, sobre todo bacteriano (por orden: neumococo, haemophilus, moraxella ...) y con menos frecuencia vírico. Otras causas serían exposición a contaminantes, polvo...

Además de reforzar el tratamiento broncodilatador, considerar la administración de corticoides, etc... es necesaria la administración de antibióticos en las exacerbaciones que presenten al menos dos de los llamados criterios de Anthonisen (sospecha origen infeccioso):

- Disnea
- Aumento del volumen de la expectoración habitual.
- Purulencia.

El tratamiento de primera elección en sobreinfección de un EPOC es Amoxicilina-acido clavulánico vía oral 875/125 mg/8 h ó 2000/125 mg/12 h. Alternativas:

- Cefalosporinas tipo cefuroxima, cefpodoxima y cefditorén (la más activa)
- Quinolonas (Levofloxacino o moxifloxacino),
- Macrólidos (azitromicina, claritromicina).

Añadimos aquí este apartado por ser neumococo y haemophilus la causa más frecuente de exacerbación de un EPOC. Harrison y Ferreras ponen este orden (neumococo, haemophilus y moraxella), pero si lees otras guías y revisiones verás que en algunas sólo pone etiología bacteriana, y en más de una ponen al haemophilus por encima del neumococo, pero así son las cosas en medicina...

MIR 00 (6746): Señale cuál es el germen que con mayor frecuencia causa infecciones bronquiales agudas de origen bacteriano en pacientes con EPOC:

1. *Pseudomonas Aeruginosa*.
2. *Klebsiella Pneumoniae*.
3. *Mycoplasma Pneumoniae*.
4. *Chlamydia Pneumoniae*.
5. *Haemophilus Influenzae*.*

Al no incluir neumococo no ofrece dudas, en ese caso posiblemente sería neumococo la respuesta correcta según Harrison y Ferreras

3.8. Otros grupos de estreptococos

A. ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO D

La mayoría son gammahemolíticos:

- Enterococo (*S. faecalis*): Crece en medio con CINA
- No Enterococo (*S. bovis*): NO Crece en medio con CINA

a) ENTEROCOCO (*S. FAECALIS*):

Causa infecciones urinarias, sobre todo si hay anomalías de vías, y pueden complicarse con endocarditis. Alrededor de la mitad de pacientes con endocarditis por enterococo tienen antecedente de reciente exploración o intervención sobre tubo digestivo o aparato genitourinario.

El tratamiento es ampicilina que suele combinarse con un aminoglucósido (muy eficaz la gentamicina).

b) NO ENTEROCOCO (*S. BOVIS*):

S. Bovis se relaciona con endocarditis en pacientes con carcinoma colorrectal. Más de un 80% de pacientes con endocarditis por *S. bovis* son mayores de 60 años, y más de un tercio tiene alguna lesión premaligna o maligna del tubo digestivo (sobre todo cáncer de colon, o pólipos o adenoma vellosos). Muy sensibles a penicilina.

B. ESTREPTOCOCOS VIRIDANS

Alfahemolítico. Resistente a optoquina.

Incluyen varias especies (*S. salivarius*, *S. mutans*...). Colonizan bucofaringe. En ocasiones provocan faringitis y caries. Son la causa más frecuente de ENDOCARDITIS SUBAGUDA, afectando válvulas nativas.

C. ESTREPTOCOCOS ANAEROBIOS

Se estudiarán con los gérmenes anaerobios.

MIR 97 (FAMILIA) (5155): Mujer de 74 años que hace 6 meses presenta afectación del estado general con astenia, anorexia y adelgazamiento. Ocasionalmente ha observado deposiciones con sangre roja. En el último mes se añade febrícula y, en la última semana, disnea de esfuerzo y ortopnea. Examen físico: pulso arterial 120 lpm, T.A. 130/40 mmHg, estertores húmedos bibasales, soplo III/VI diastólico in disminuyendo a lo largo del borde parasternal izquierdo. Laboratorio: hematocrito 26%, leucocitos 12.200/mm³ (con 85% neutrófilos). Rx tórax: moderada cardiomegalia, líneas B de Kerley. Con más probabilidad la paciente tiene:

1. Divericulitis de colon.
2. Mixoma de aurícula izquierda.
3. Endocarditis valvular aórtica por *Streptococcus bovis*.
4. Colitis isquémica.
5. Enfermedad inflamatoria intestinal crónica.

MIR 10 (9406): Un hombre de 68 años es evaluado por presentar fiebre, pérdida de peso y disnea de esfuerzo. La exploración física revela un nuevo soplo diastólico aórtico y estigmas de embolismos periféricos. El ecocardiograma muestra una vegetación de 1 cm en la válvula aórtica y en dos de dos hemocultivos, se aísla *Streptococcus bovis* sensible a penicilina. Tras iniciar tratamiento de endocarditis, ¿cuál de las siguientes exploraciones nos podría ayudar en el diagnóstico?

1. Prueba de tolerancia a la glucosa.
2. Radiografía de tórax.
3. Endoscopia digestiva alta.
4. Colonoscopia.*
5. Ecografía abdominal.

MIR 10 (9501): Mujer de 35 años de edad que acude a urgencias por presentar orina turbio-hemática y síndrome miccional agudo. El laboratorio de microbiología informa en la tinción de Gram de la orina de cocos gram positivos en cadenas. A las 24 horas el cultivo indica la presencia del microorganismo *Enterococcus faecalis*. Si no dispone de antibiograma ¿qué antibiótico administraría?

1. Estreptomina.
2. Cefuroxima.
3. Colistina.
4. Quinupristina-dalfopristina.
5. Ampicilina.*



repeMIR

La endocarditis por *Streptococcus bovis* precisa una colonoscopia para descartar cáncer de colon. (3+)

Antes de comenzar con los bacilos Gram positivos aerobios, veamos un repaso microbiológico de cocos Gram positivos aerobios.

Estafilococos	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Coagulasa+</u>: <i>S. aureus</i> • <u>Coagulasa-</u>: <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>S. saprophyticus</i> (manitol +) ➤ <i>S. epidermidis</i> (manitol -)
Estreptococos	<ul style="list-style-type: none"> • <u>β-hemolíticos</u>: <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>S. pyogenes</i> (grupo A, sensible bacitracina) ➤ <i>S. agalactiae</i> (grupo B, resistente bacitracina) • <u>α-hemolíticos</u>: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Neumococo (sensible optoquina) ➤ <i>S. viridans</i> (resistente optoquina) • <u>γ-hemolíticos (grupo D)</u>: <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>S. faecalis</i> o enterococo (crece en CINA) ➤ <i>S. bovis</i> o no enterococo (no crece en CINA)

4. Difteria

4.1. Etiología

CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE, bacilo G+, aerobio e inmóvil. Tiene forma de porra (abultada en extremo) y se dispone formando "letras chinas". La difteria respiratoria está causada por cepas toxigénicas (tox+), pero la difteria cutánea (típica de climas tropicales) a cepas no toxigénicas. La toxina inhibe la síntesis proteica.

4.2. Epidemiología

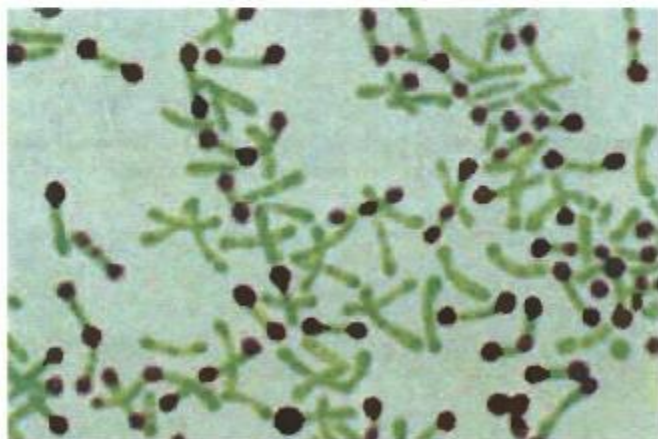
El principal reservorio es el hombre, enfermo y portador. La transmisión ocurre por gotitas de saliva, también por objetos contaminados, contacto mano-boca... La vacunación sistemática ha supuesto una importante disminución de la incidencia de difteria. En España no se diagnostica ningún caso desde 1987.

4.3. Clínica

La afectación clásica es la **faringoamigdal**, con dolor a la deglución y una **seudomembrana** gris que puede extenderse y obstruir vías aéreas. Pueden acontecer manifestaciones tóxicas: miocarditis y polineuritis.

4.4. Diagnóstico

- Cultivo en medio **Loeffler** (bastones G+ con forma de maza).



- **Anticuerpos fluorescentes.**

4.5. Tratamiento

Con el diagnóstico clínico, y antes de confirmación, debe tratarse con **ANTITOXINA DIFTERICA** y **ERITROMICINA**.

4.6. Profilaxis

- Aislamiento estricto del paciente hasta que 2 muestras (tomadas en intervalo de 48 horas, y después de suspender antibióticos) sean negativas, o bien 2 semanas si no se toman muestras. Es EDO.
- **Vacunación con toxoide diftérico.** La vacuna está constituida por el toxoide purificado obtenido al tratar la exotoxina diftérica. Existe la forma infantil D utilizada hasta los 6 años, y la forma adulta d, que se emplea en la dosis de los 6 y los 14 años. Ver Preventiva.

4.7. Otras corinebacterias

La mayoría forman parte de la flora normal y se comportan como oportunistas.

- **C. jeikeium** coloniza piel en hospitalizados produciendo diversas infecciones nosocomiales y endocarditis en portadores de prótesis. Se trata con vancomicina.
- Bacterias corineformes grupo D-2: Infecciones urinarias nosocomiales.
- **Arcanobacterium haemolyticum:** faringitis con exantema escarlatiniforme. Responde a eritromicina.
- **C. minutissimum:** eritrasma (ver Dermatología). Se trata con eritromicina.
- **C. ulcerans:** faringitis similar a difteria. Se trata con eritromicina.
- **Rhodococcus equi:** infecciones similares a tuberculosis en inmunodeprimidos celulares (Sida).
- **C. pseudodiphtheriticum:** neumonía en SIDA (raro).

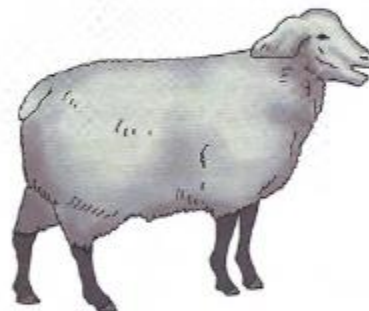
5. Carbunco

5.1. Etiología

El **Bacillus anthracis** es un bacilo G+ aerobio e inmóvil, encapsulado y de gran tamaño, (puede formar esporas centrales). Sus factores de virulencia son proteínas llamadas, en conjunto, **toxina del carbunco** y un **polipéptido capsular antifagocitario**.

5.2. Epidemiología

Se trata de una enzootia de ovejas, cabras y vacas.



Las esporas infectantes se adquieren por contacto con animales infectados, sobre todo herbívoros domésticos (vacas, ovejas). El hombre padece la enfermedad, pero no la transmite (zoonosis). También hay un carbunco llamado industrial, por exposición a pieles, lanas, crines, cuero...

5.3. Clínica

- El **carbunco cutáneo**, forma más frecuente, consiste en una **pústula que evoluciona a úlcera con escara necrótica** y rodeada de edema duro (pústula maligna), frecuente la linfadenitis. Suele localizarse en zonas expuestas.
- En algún caso hay complicaciones como meningitis hemorrágica, miocarditis, trombosis y fracaso renal.



Carbunco cutáneo



- El Carbunco o Anthrax pulmonar está causado por inhalación de esporas (enfermedad de los cardadores de la lana). También puede tener origen en guerra bacteriológica o bioterrorismo. Es muy grave y es característica la mediastinitis hemorrágica.
- El carbunco digestivo se debe a consumo de carne infectada, es muy raro.

5.4. Tratamiento

Bencilpenicilina parenteral hasta que remita el edema, para seguir después con penicilina oral 7-10 días. Si se sospecha manipulación genética de la bacteria o alta resistencia (bioterrorismo) puede estar indicado iniciar tratamiento con fármacos como ciprofloxacino o doxiciclina.

MIR 01 (7238): En relación a las vacunas contra agentes infecciosos bacterianos, señale cuál de las siguientes respuestas es cierta:

1. La mayor parte de las vacunas disponibles en la actualidad están basadas en la tecnología de ADN recombinante.
2. Disponemos de vacunas tanto para el *Mycobacterium Tuberculosis* como para el *Mycobacterium Leprosae*.
3. Disponemos de vacunas para la *Neisseria Meningitidis*, tanto para el serogrupo B como para C.
4. Disponemos de una vacuna contra el *Bacillus Anthracis*, que está basada en bacterias inactivadas y es útil en caso de guerra bacteriológica.*
5. En el caso de infecciones por agentes infecciosos intracelulares, se produce una respuesta secuencial en la que primero se inducen altos niveles de anticuerpos antimicrobianos y posteriormente se desarrolla una respuesta celular del linfocito T. Este hecho es la base del efecto "booster" de algunas vacunas.

6. Listeria monocytogenes

6.1. Caracterización

Bacilo G+ microaerófilo y móvil. Forma colonias lisas (no cápsula). Se ha aislado en el suelo, vegetales, aguas corrientes y residuales, y en multitud de animales. Forma parte de la flora digestiva de las personas sanas.

6.2. Epidemiología

La forma de transmisión más frecuente es a través de alimentos, sobre todo los casos esporádicos y los brotes epidémicos. Se han descrito epidemias por leche pasteurizada, ensalada de col, quesos blandos, paté, carnes... También es posible el contagio directo desde los animales, esto puede ocurrir en veterinarios y carniceros.

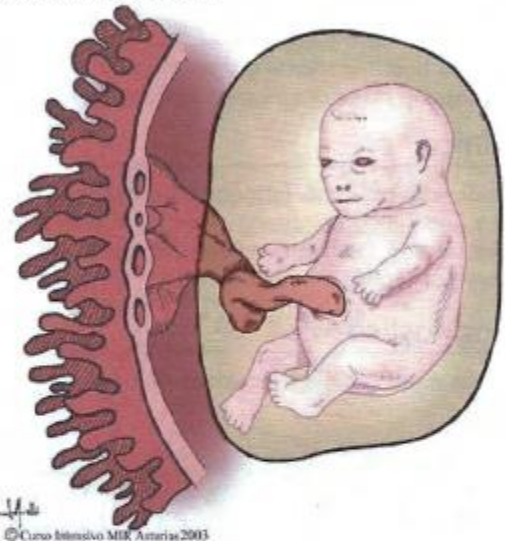


Afecta sobre todo a recién nacidos infectados por la madre, a ancianos y a inmunodeprimidos celulares (receptores de trasplantes, infectados por VIH).

6.3. Clínica

La forma más importante de listeriosis es la perinatal y su manifestación más frecuente la meningitis. En el recién nacido la transmisión ocurre a partir de la madre infectada, por vía transplacentaria o en el parto.

Vía transplacentaria: Se produce una sepsis, dificultad respiratoria y abscesos diseminados dando lugar al síndrome de granulomatosis infantisepticum.



La adquirida durante el parto se manifiesta 1-2 semanas después y la meningitis es la forma clínica más frecuente.



La listeriosis no asociada a gestación se ve en inmunodeficiencias, toma de corticoides, insuficiencia renal, tumores, hepatopatías y SIDA.

En inmunodeprimidos la manifestación clínica más frecuente es la bacteriemia sin foco evidente, y después la meningitis.

La meningitis no se diferencia de otras formas bacterianas y el diagnóstico depende de la identificación en el cultivo. Es especialmente frecuente en receptores de trasplantes.

6.4. Tratamiento

Se trata con penicilina o ampicilina. (Listeria es resistente a cefalosporinas).

MIR 00 (FAMILIA) (6660): ¿Cuál de los siguientes microorganismos no produce síndrome monocucleósico?:

1. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
2. *Toxoplasma Gondii*.
3. Virus de Epstein-Barr.
4. *Listeria Monocytogenes*.*
5. Citomegalovirus.

MIR 01 (7108): Paciente de 72 años diagnosticado de poliomiialgia reumática en tratamiento con corticoides desde hace 6 meses. Ingresa en el hospital por enfermedad aguda, observándose en los hemocultivos bacilos gram positivos. ¿Cuál de las siguientes enfermedades tiene el paciente?:

1. Candidiasis.
2. Listeriosis.*
3. Botulismo.
4. Meningococemia.
5. Tularemia.

MIR 02 (7468): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA**, en relación a Listeria?

1. Es un patógeno intracelular.
2. No está presente en la flora gastrointestinal normal en personas sanas.*
3. Causa enfermedad, con más frecuencia, en personas con trastorno de la inmunidad celular.
4. La contaminación de alimentos es relativamente común.
5. La listeriosis asociada a la gestación puede causar muerte fetal intraútero.

MIR 08 (8925): Un hombre de 35 años fue hospitalizado debido a cefaleas, fiebre y confusión. Siete meses antes había recibido un trasplante renal, después de lo cual había recibido fármacos inmunodepresores para evitar el rechazo. Se tomó una muestra de LCR en la que había un recuento de 56 células/mm³ con un 96% de leucocitos polimorfonucleares, concentración de glucosa de 40 mg/dl y concentración de proteínas 172 mg/dl. La tinción de Gram del LCR fue negativa para microorganismos, pero crecieron cocobacilos grampositivos en los hemocultivos y en los cultivos del LCR. ¿Cuál es la causa más probable de la meningitis de este paciente?

1. Neisseria meningitidis.
2. Streptococcus pneumoniae.
3. Streptococcus agalactiae.
4. Mycobacterium tuberculosis.
5. Listeria monocytogenes.*

Nota: Ver capítulo correspondiente a meningitis, es fundamental la microbiología para responder esta pregunta.

repeMIR

Listeria monocytogenes: bacilo Gram positivo. (3+)

7. Actinomicetos

Son bacterias que forman hifas ramificadas grampositivas.

Los actinomyces se desarrollan mejor en anaerobiosis (ver próximo capítulo).

7.1. Nocardia asteroides

A. CARACTERIZACION

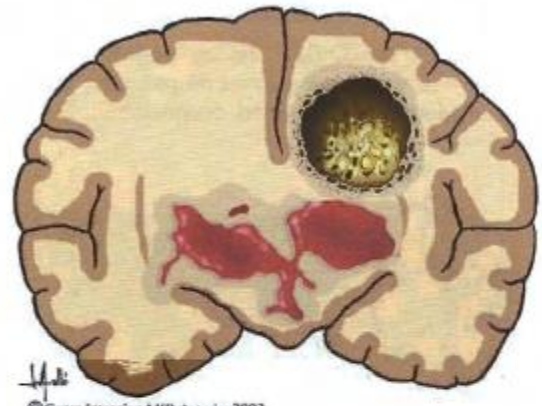
- Las hifas son ramificadas, grampositivas, aerobias y ácidorresistentes.
- Su identificación en cultivos establece el diagnóstico. (Son filamentos arrosariados y anaranjados).

B. CLINICA

La nocardiosis suele iniciarse en el pulmón. Las lesiones tienden a la necrosis y formación de abscesos. Hay cavitación, fiebre y tos productiva con esputo denso y purulento. Es frecuente la diseminación a cerebro, riñón... Afecta a inmunodeprimidos. La proteinosis alveolar es notable factor de riesgo. También SIDA, trasplante, cáncer y enfermedad pulmonar granulomatosa.



Nocardiosis: absceso pulmonar



©Curso Intensivo MIR Asturias 2003

Nocardiosis: absceso cerebral con hemorragia ventricular



TC craneal que muestra absceso cerebral por nocardiosis.



Nocardiosis: abscesos renales

C. TRATAMIENTO

Sulfisoxazol o cotrimoxazol. A veces es necesario el drenaje quirúrgico.

MIR 08 (8919): Paciente de 46 años con antecedentes de trasplante renal en tratamiento con azatioprina y corticoides. Consulta por cuadro de una semana de evolución de fiebre y tos productiva con esputo denso y blanquecino. En la Rx de tórax se observan dos nódulos pulmonares de 3 y 6 cm en lóbulo superior izquierdo y lóbulo inferior derecho respectivamente con cavitación central. En el cultivo de esputo se observan filamentos arrosariados grampositivos. ¿Cuál sería el tratamiento de elección?

1. Amoxicilina-Clavulánico.
2. Eritromicina.
3. Tetraciclina.
4. Trimetoprim-Sulfametoxazol.*
5. Levofloxacino.

8. *Erysipelothrix rhusiopathiae*

Causante del ERISPELOIDE, máculo-pápula autolimitada, adquirida por pinchazos con espinas de pescado, contacto con carnes... (considerada enfermedad ocupacional). Se trata con penicilina.



Erisipeloide, placa eritematosa sobreelevada (*E. rhusiopathiae*)

1. Clasificación de anaerobios

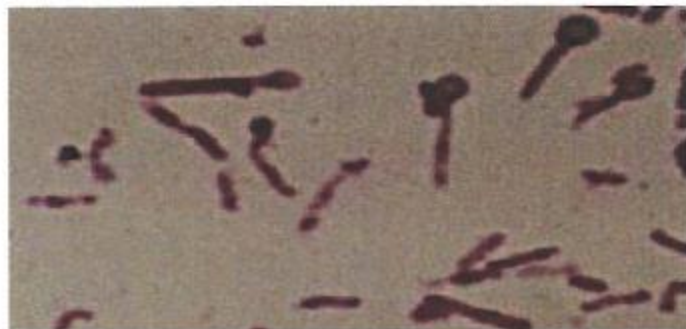
	COCOS	BACIOS
GRAM +	<i>Streptococcus anaerobius</i> (peptococcus, peptoestreptococcus)	a) ESPORULADOS: <i>Clostridium</i> . b) NO ESPORULADOS: <i>Actinomyces</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> .
GRAM -	<i>Veillonella</i> , <i>Acidaminococcus</i> , <i>Megaspora...</i>	a) Bacteroides: <i>B. melaninogenicus</i> , <i>B. fragilis</i> . b) Fusobacterium: <i>F. nucleatum</i> , <i>F. necrophorum</i>

Podemos hablar de anaerobios esporulados (*Clostridium*) y no esporulados (el resto).

2. Clostridium

2.1. Caracterización

Bacilos grampositivos, anaerobios, y capacidad de producir esporas (forma en palillo de tambor).



Muchas especies son comensales, localizándose con preferencia en colon y en tracto genital femenino, los más frecuentes son *C. ramosum* y *perfringens*.

Puede producir bacteriemia e infecciones invasivas (supurativas) si se dan condiciones favorables: enfermedad debilitante, perforación de víscera hueca, herida con bajo potencial redox (ausencia de oxígeno), traumatismos con necrosis, isquemia...

También son responsables de cuadros mediados por toxinas.

Por tanto veremos dos tipos de cuadros:

- a) Cuadros supurativos o invasivos (apartado 2.2.)
- b) Cuadros tóxicos (apartados 2.3, 2.4 y 2.5).

2.2. Cuadros invasivos

El responsable más frecuente de estos cuadros es el *C. PERFRINGENS*, también *C. aedematiens*, *septicum* e *histolyticum*. El cuadro más conocido es la **gangrena gaseosa**.

A. GANGRENA GASEOSA

a) ETIOLOGIA Y PATOGENIA:

Se debe a la **producción de histotoxinas** como la toxina alfa (lecitinasa que ataca a los fosfolípidos y también es hemolítica) o la m-toxina (producción de gas).

b) CLINICA:

Se trata de un cuadro rápidamente progresivo y grave, con celulitis (piel edematosa, vesiculosa y crepitante) y **MIONECROSIS** (músculo pálido, desvitalizado...), y todo ello acompañado de un síndrome general (fiebre, hipotensión, fracaso renal...)

c) TRATAMIENTO:

- Cirugía precoz es fundamental: escisión de zonas necróticas... incluso amputación.
- **Penicilina G** o Clindamicina. En discusión: oxígeno hiperbárico antitoxina.

B. OTROS CUADROS SUPURATIVOS

a) **Abscesos, miositis localizadas en heroinómanos...** La **celulitis-fascitis expansiva** es un cuadro grave de gangrena cutánea, sin mionecrosis, que se ve tras traumatismos, y también en pacientes con cánceres digestivos, tiene alta mortalidad. Todos estos cuadros precisan desbridamiento quirúrgico y antibióticos.



b) **Infecciones genitales en la mujer: Miometritis necrosante postparto.** Abscesos pélvicos y tuboováricos. La mayoría de las **sepsis** por clostridios acontecen tras aborto séptico.

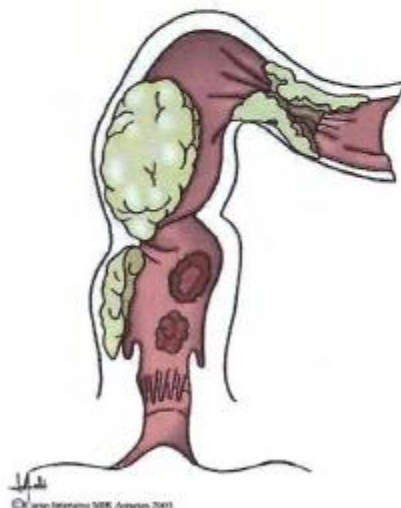
c) **Colecistitis enfisematosa:** *C. perfringens*; diabéticos.

d) **Enteritis necrótica:** Proceso ulcerativo agudo de intestino delgado. Se debe a toxina de *C. Perfringens*.

e) Abscesos abdominales:

Pueden formar parte de los anaerobios implicados en abscesos secundarios a perforación de víscera hueca, pero están más específicamente relacionados con infección genital en la mujer.

f) ***C. septicum* se asocia a neoplasias** hematológicas y digestivas, sobre todo cáncer de colon. Produce gangrena cutánea y sepsis con rápida evolución a shock séptico y alta mortalidad, destaca la taquicardia desproporcionada con la fiebre.



© Colección Anatomía MBR, Anatomía 2003



2.3. Cuadros digestivos por toxinas

A. INTOXICACION ALIMENTARIA

a) ETIOLOGIA:

Alimentos contaminados por esporas de *C. perfringens* productoras de una enterotoxina termolábil. Suelen ser carnes mal cocinadas y conservadas a temperatura ambiente o recalentadas (procesos que favorecen la germinación de esporas que hayan sobrevivido a una cocción insuficiente).

b) CLINICA:

- Incubación 6-12 h.
- Gastroenteritis aguda leve que dura unas 24 horas. Destaca el dolor abdominal. Raro la fiebre.
- Sólo precisa tratamiento sintomático.

c) PROFILAXIS:

Cocinar bien las carnes, manipulación higiénica y conservación en frío.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2006

Clínica



Incubación 6-12 h



Gastroenteritis aguda leve (24-h)



No fiebre



Dolor abdominal

Profilaxis



Cocinar bien las carnes



Higiene



Conservar en frío

© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

B. COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA

a) ETIOLOGIA:

- Toxinas del *C. difficile* que prolifera al alterarse la flora bacteriana como consecuencia del uso de antibióticos de amplio espectro, y también antineoplásicos.
- El fármaco con más riesgo específico es la clindamicina, aunque lo habitual es su aparición tras pautas de amplio espectro como cefalosporinas de tercera generación...
- También se ven en pacientes con estasis intestinal tras cirugía. En general suele ser un cuadro nosocomial.

b) CLINICA:

- Espectro clínico variable, desde cuadros de diarrea grave sin síntomas sistémicos, hasta cuadros con gran toxicidad sistémica y fiebre.
- La diarrea es característica, acuosa, voluminosa, maloliente y con ausencia de moco y sangre (hemorrágica en un 5%). La mayoría presentan dolor cólico abdominal, fiebre y leucocitosis
- Se forman pseudomembranas en la mucosa.
- Puede complicarse con megacolon o con perforación.



Megacolon

c) DIAGNOSTICO:

- Sospecha: Antecedente de toma de antibióticos de amplio espectro.
- Mejor método: Demostración de la citotoxina en heces (ELISA, aglutinación partículas látex...)
- Con endoscopia pueden visualizarse las lesiones y tomar muestras.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

d) TRATAMIENTO:

- Retirar antibiótico sospechoso.
- Tratamiento con Metronidazol o Vancomicina oral.
- No emplear opiáceos u otros antiperistálticos.
- Algunos pacientes recidivan al suspender el tratamiento.

MIR 00 (6812): Hombre de 60 años intervenido 15 días antes de cáncer de pulmón, que es dado de alta en tratamiento con levofloxacino por una neumonía nosocomial. 24 horas después del alta comienza con múltiples deposiciones líquidas, dolor cólico abdominal, que se alivia con la deposición y fiebre. A la exploración tiene 37,8 °C, el abdomen es blando y no tiene signos de irritación peritoneal. El hemograma, creatinina, iones y glucosa son normales. De las siguientes, ¿qué exploración dará el diagnóstico con mayor probabilidad?:

1. Coprocultivo.
2. Detección de toxina de Clostridium Difficile en heces.*
3. Estudio de huevos y parásitos en heces.
4. Sigmoidoscopia y biopsia.
5. Ecografía abdominal.

MIR 02 (7466): En lo referente a Clostridium difficile señale cuál de las siguientes afirmaciones es INCORRECTA:

1. Se trata de un Bacilo Gram positivo esporulado.
2. Es responsable de algunas diarreas asociadas al uso de antimicrobianos.
3. Sólo las cepas toxigénicas con patógenas.
4. Es responsable de la inmensa mayoría de las colitis pseudomembranosas.
5. Sólo causa enfermedad en pacientes previamente inmunodeprimidos.*

MIR 07 (8794): Paciente de 70 años de edad sin antecedentes de interés que ingresa en el hospital por una Neumonía Neumocócica. Es tratado con Ceftriaxona evolucionando satisfactoriamente. A los 7 días del ingreso comienza con fiebre, diarrea líquida maloliente, dolor cólico abdominal y leucocitosis. ¿Cuál, de los siguientes, le parece el diagnóstico más probable?:

1. Giardiasis.
2. Salmonellosis.
3. Infección por Clostridium Difficile.*
4. Adenoma veloso.
5. Adenocarcinoma de colon.

MIR 10 (9504): Un paciente de 52 años ingresa en el Hospital por neumonía grave. Con tratamiento antibiótico adecuado mejora del cuadro respiratorio. Tres 4 días de estancia en planta se complica su evolución clínica por la aparición de un proceso diarreico grave. ¿Cuál sería el microorganismo más frecuentemente responsable de este cuadro?

1. Salmonella entérica.
2. La propia bacteria causante de la neumonía que se ha hecho resistente al antibiótico.
3. Campylobacter jejuni.
4. Clostridium difficile.*
5. Yersinia enterocolitica.

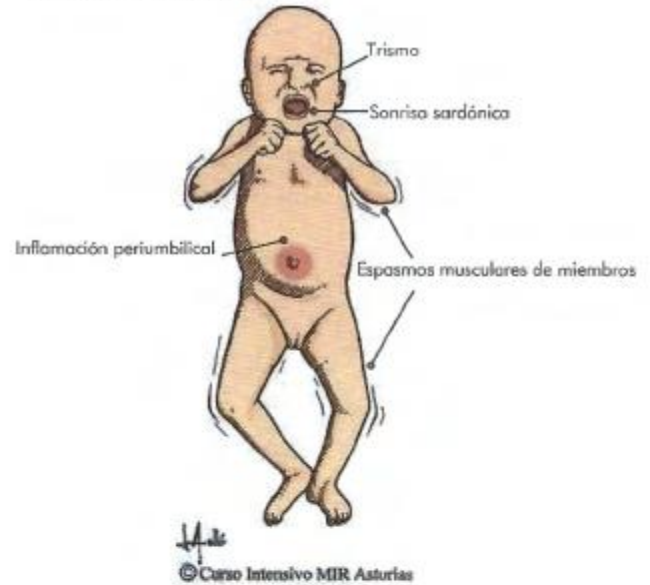
- En nuestro país el más frecuente es el tétanos generalizado (a partir de una herida...). Afecta con más frecuencia a ancianos no vacunados y a ADVP que se inyectan en malas condiciones higiénicas.



- Sufrir la enfermedad no implica inmunidad para toda la vida, se puede volver a padecer de nuevo.

C. CLINICA:

- Incubación variable (promedio de 8 días).
- El cuadro se inicia con trismus por contractura de maseteros, los espasmos y la rigidez afectan a la cara (risa sardónica), mandíbula, hay disfagia... para evolucionar, en pocas horas, al clásico cuadro de rigidez generalizada (opistótonos), hipertonia e hiperreflexia, e intensos espasmos, que pueden producir hematomas, fracturas vertebrales y crisis de asfixia.
- La hiperactividad simpática (disfunción autonómica) produce taquicardia, sudoración, arritmias, hipertensión, acidosis metabólica...



repeMIR

El empleo de antibióticos de amplio espectro facilita la aparición de colitis pseudomembranosa, causada por Clostridium difficile. Se trata con vancomicina oral o metronidazol. (9+)

Nota: Recordar para los conceptos repemir que iremos insertando en todos los capítulos que el número de preguntas incluye todas las del mismo concepto de la historia del MIR, aunque en los capítulos no se ponen habitualmente las previas al MIR 2000.

2.4. Tétanos

A. ETIOLOGIA:

La toxina tetánica es una tetanoespasmina plasmídica producida por C. Tetani. La puerta de entrada puede ser una herida, quemadura, cirugía..., y en condiciones de bajo potencial redox (anaerobiosis), pueden germinar las esporas y producir la toxina. Esta llega al SNC por vía intraaxonal retrógrada y vasos, e inhibe la liberación de neurotransmisores a nivel de interneuronas inhibitorias (GABA y glicina): exaltación motora e hiperactividad simpática.

B. EPIDEMIOLOGIA

- El tétanos neonatal, muy grave, se debe a infección del muñón del cordón umbilical. En países sin buenos programas de vacunación el tétanos neonatal es el más frecuente.



Trismus. Risa sardónica. Rigidez mandibular



Hipertonía + rigidez

Complicaciones:

Las derivadas de hiperactividad neurovegetativa, también neumonía, insuficiencia renal aguda, hipoxia... la mortalidad varía en función del grado de desarrollo de un país, disponibilidad de UCI... en España está en torno al 20%.

D. DIAGNOSTICO:

Clínico. LCR normal. El cultivo del germen en la herida tiene baja sensibilidad y especificidad, en menos de 30% de casos se puede detectar el germen, incluso a veces la puerta de entrada pasa desapercibida.

E. TRATAMIENTO:

- **Tratar la infección:** limpiar puerta de entrada, desbridar áreas necrosadas, quitar cuerpos extraños... complementar con tratamiento antibiótico (penicilina).
- **Tratamiento del cuadro tóxico:**
 - Sedación, analgésicos, aislamiento sensorial, apoyo ventilatorio si precisa (traqueostomía y ventilación mecánica)
 - Antitoxina (inmunoglobulina antitetánica humana).
 - Control de espasmos: benzodiazepinas, sulfato de magnesio, en estudio el baclofeno intratecal...
 - Disfunción autonómica: Bloqueadores adrenérgicos, clonidina...



MIR 08 (8920): Con respecto al Tétanos, ¿cuál de las siguientes frases es la correcta?:

1. El Tétanos aparece tras un período mínimo de incubación de 14 días.
2. La mortalidad del Tétanos es todavía en la actualidad, superior al 50%.
3. En el diagnóstico del Tétanos, es fundamental haber efectuado cultivos previos al inicio del tratamiento.
4. El Tétanos está caracterizado por una rigidez generalizada junto a crisis de espasmos musculares.*
5. En el tratamiento del Tétanos es fundamental mantener el estado de alerta del enfermo, con el fin de evitar aspiraciones.

F. PROFILAXIS:

La mejor profilaxis es estar correctamente vacunado, y además una adecuada actuación ante las heridas.

1. VACUNACIÓN INFANTIL

Las recomendaciones del Ministerio son 6 dosis:

- Primovacunación con DTPa, a los 2, 4 y 6 meses de edad.
- Primera dosis de recuerdo con DTPa, a los 18 meses de edad.

- Segunda dosis de recuerdo con dTpa, a los 6 años de edad.
 - Dosis en adolescentes (14 años) con Td
- DTPa: difteria, tétanos, pertusis acelular (tos ferina).
dTPa: vacuna con baja carga antigénica de difteria y tos ferina
Td: No contiene para tosferina, sólo tétanos y difteria tipo adulto (baja carga antigénica)

2. VACUNACIÓN ADULTOS

Recomendaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo (Documento febrero 2009), coincidentes con las de la OMS (Tetanus vaccine. WHO Position Paper. Weekly Epidemiological Record 2006; 81:198-208.)

Adultos no vacunados:

Primovacunación con 3 dosis: 1º dosis tan pronto como sea posible, la 2º al menos al mes de la primera, y la 3º al menos 6 meses tras la segunda.

Se administrarán dos dosis de recuerdo con un intervalo de 10 años entre dosis hasta completar el total de 5 dosis.

Adultos vacunados de forma incompleta:

Administrar las dosis de recuerdo necesarias hasta alcanzar un total de 5 dosis (incluyendo la primovacunación con 3 dosis, si se hubiera iniciado su vacunación ya de adultos)

No reiniciar pauta, contabilizar cualquier dosis puesta y completar hasta las 3 dosis, es decir "dosis puesta, dosis que cuenta".

Adultos vacunados correctamente (en infancia según calendario, o con las 5 dosis si se inició la vacunación de adultos): Administrar una única dosis de recuerdo en torno a los 65 años.

(Nota: Se suprimen por tanto los recuerdos decenales, la vacunación completa es suficientemente inmunógena, estos recuerdos no proporcionan protección adicional y sí más riesgos de efectos secundarios y consumo de recursos).

PAUTA COMPLETA DE VACUNACIÓN DEL ADULTO:

1ª dosis	2ª dosis	3ª dosis	1er recuerdo (4ª dosis)	2º recuerdo (5ª dosis)
Tan pronto como sea posible	Al menos 1 mes después de la 1ª	Al menos 6 meses después de la 2ª	10 años tras la 3ª dosis	10 años tras la 4ª dosis

VACUNACIÓN Y EMBARAZO

Para la profilaxis del tétanos neonatal es preciso que la mujer embarazada esté correctamente inmunizada. Si tiene pauta completa no se recomienda dosis adicional. Si no tiene pauta completa, se completará intentando evitar el primer trimestre de embarazo, se debe iniciar la vacunación 2 meses antes del parto, y se continúa la pauta (2ª dosis al mes -1 mes antes del parto- y 3ª dosis a los 6 meses).



G. PROFILAXIS ANTITETÁNICA DE LAS HERIDAS

Estado vacunal	Herida limpia	Herida tetanígena ¹
< 3 dosis o desconocido	Vacunar o completar vacunación (*)	Vacunar o completar vacunación + IGT
3 ó 4 dosis	Td si última dosis > 10 años.	Td si última dosis > 5 años. Nada (si hace más de 10 años de la última dosis, valorar dar una dosis en función del tipo de herida)
5 ó más dosis	Nada**	

Td: Vacuna antitetánica (toxoides tétanos-difteria tipo adulto)

IGT: Inmunoglobulina antitetánica

¹ Heridas tetanígenas: heridas o quemaduras con un importante grado de tejido desvitalizado, herida punzante (particularmente donde ha habido contacto con suelo o estiércol), las contaminadas con cuerpo extraño, fracturas con herida, mordeduras, congelación, aquellas que requieran intervención quirúrgica y que ésta se retrase más de 6 horas, y aquellas que se presenten en pacientes que tienen sepsis sistémica.

(*) Consideramos una pauta completa de vacunación la administración de 5 dosis.

(**) Ahora no hace falta administrar una dosis, aunque hayan pasado más de 10 años de la última, si la herida es limpia y la pauta de vacunación es completa. Se refuerza la idea de que la vacunación completa ofrece suficiente protección a largo plazo.

Notas IGT

- La IGT (gammaglobulina antitetánica, 250-500 UI) se inyecta lejos del toxoide para que no se anulen. Sólo es eficaz si se administra en las primeras 48-72 horas.

Notas VACUNA:

- No se deben administrar nuevas dosis hasta un año después de la primovacuna o de una dosis de recuerdo. Tampoco se debe acortar el intervalo mínimo de 4 semanas entre dosis debido a que disminuye la efectividad y aumentan las reacciones secundarias.
- Se deberá recomendar la vacunación a los enfermos del tétanos, ya que el padecimiento de la enfermedad no confiere inmunidad.

SITUACIONES ESPECIALES

En determinadas situaciones, con riesgo de menor protección, se administrará IGT con independencia de estar correctamente vacunado, ante una herida de riesgo si:

- **Inmunodepresión e infección por VIH**, por posible falta de respuesta inmunitaria a la vacuna.
- **Usuarios de drogas vía parenteral (UDVP)**, grupo de especial riesgo por la posible contaminación de la droga y su administración.
- **Heridas de alto riesgo**: Se consideran aquellas heridas tetanígenas contaminadas con gran cantidad de material que pueda contener esporas y/o que presente grandes zonas de tejido desvitalizado.

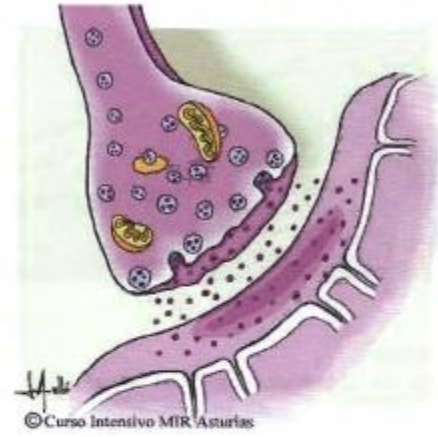
En UDVP y heridas de alto riesgo también está indicada una dosis de vacuna si hace más de 10 años desde la última dosis recibida.

En la historia del MIR se ha preguntado bastante la profilaxis del tétanos, si aquí no viene ninguna es por el motivo de no incluir preguntas previas al 2000 en los libros, pero tienes que tener en cuenta cuando veas preguntas que muchas serán obsoletas por el cambio de recomendaciones a partir del 1999.

2.5. Botulismo

A. ETIOLOGÍA:

Toxinas del *C. botulinum*. Se trata de las toxinas bacterianas más potentes que se conocen. Destacamos la A, B y E. Son neurotoxinas que bloquean la liberación de acetilcolina en sinapsis a nivel periférico, (la acetilcolina es neurotransmisor en ganglios simpáticos, placa neuromuscular y fibras parasimpáticas postganglionares).



©Curso Intensivo MIR Asturias

- **Botulismo alimentario**: se contrae al ingerir alimentos contaminados con las toxinas preformadas, casi siempre conservas caseras, también embutidos.

En España las conservas vegetales son las más frecuentes implicadas.



©Curso Intensivo MIR Asturias 2003

- **Botulismo de heridas**: contaminación de heridas por gérmenes a partir del suelo que producen toxina.

- **Botulismo del lactante**: se ingieren las esporas, que germinan y producen toxinas en el intestino. La miel contaminada es una frecuente fuente de esporas.

B. CLÍNICA:

Tras unas 24 horas se produce un cuadro de:

- > **FALLO PARASIMPÁTICO**: midriasis, boca seca, retención urinaria.
- > **PARALISIS MUSCULAR**: primero músculos tributarios de pares craneales (VI, III...) con diplopía, ptosis, alteraciones de la deglución..., extendiéndose al resto del organismo, y teniendo especial gravedad la parálisis de músculos respiratorios.

Al principio puede haber síntomas digestivos (diarrea).



Visión borrosa Confusión Midriasis Estreñimiento Retención urinaria

Efectos anticolinérgicos o de fallo parasimpático

C. DIAGNOSTICO:

Aislamiento de toxina en suero, heces... y alimentos ingeridos. El aislamiento del agente, y no de la toxina, no es diagnóstico. Puede orientar la afectación neuromuscular de un grupo familiar, el electromiograma...

D. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Guillain-Barré, miastenia, gastroenteritis, encefalitis, poliomielitis, hipocalcemia, hipermagnesemia, intoxicación por organofosforados, intoxicación por monóxido de carbono, por alcohol metílico...

- En el botulismo hay una parálisis descendente sin alteraciones de reflejos ni sensoriales. El comienzo agudo, con ausencia de fiebre y mantenimiento del nivel de conciencia nos orientan a botulismo. La analítica sanguínea y el estudio de LCR son normales en el botulismo.
- En el Guillain-Barre la parálisis es ascendente y se acompaña de alteraciones sensoriales y/o de reflejos. En el LCR hay aumento de proteínas.
- La miastenia puede descartarse con electromiografía y estudio de anticuerpos.

E. TRATAMIENTO:

- Hospitalizar y vigilancia estrecha (respiratoria...).
- Botulismo alimentario: Antitoxina equina (actualmente se emplea la trivalente A, B y E)
- Botulismo infantil: Inmunoglobulina de botulismo humano.

F. PROFILAXIS

La profilaxis se basa en el tratamiento adecuado de las conservas (acidificación, calor...) para la eliminación de esporas. Puede administrarse suero antitoxico si se tiene la seguridad de haber consumido un alimento con toxina, también existe una vacuna (toxoides) para personal que trabaja con el Clostridium y sus toxinas.

MIR 88 (2093): Tras una cena familiar, dos individuos del grupo mueren pasados unos días de fallo respiratorio, después de un cuadro clínico caracterizado principalmente por debilidad, diplopia y parálisis de pares craneales, ¿por qué microorganismos cree que puede estar originado?

1. Clostridium perfringens
2. Escherichia coli
3. Salmonella typhi
4. Estafilococo
5. Clostridium botulinum*

MIR 95 (4125): Un hombre de 35 años se presenta con náuseas, vómitos y sequedad importante de la boca que dificulta la deglución. A la exploración está consciente, afebril y con pupilas dilatadas y no reactivas. La punción lumbar es normal. El diagnóstico más probable es:

1. Síndrome de Guillain-Barré.
2. Intoxicación por atropina.
3. Botulismo*.
4. Miastenia gravis.
5. Poliomieltitis.

repeMIR

Botulismo: náuseas, vómitos, sequedad de boca, midriasis arreactiva, debilidad muscular, afección de pares craneales y retención urinaria. Causada por Clostridium botulinum. (5+)

3. Actinomyces israelii

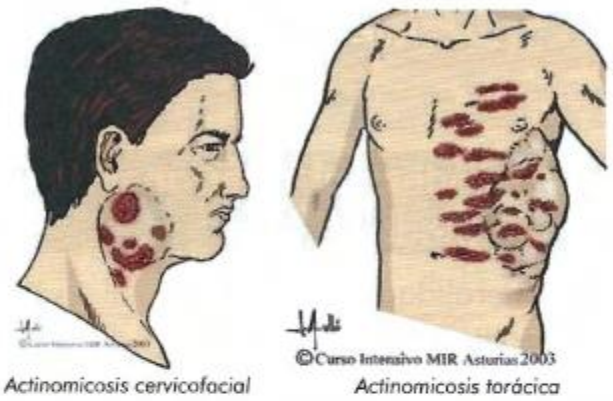
3.1. Caracterización

Actinomiceto. Forma hifas ramificadas grampositivas. **Anaerobio.** Son comensales y en determinadas circunstancias (alteración de barreras, mala higiene, abscesos dentarios) causan las actinomicosis.

3.2. Actinomicosis

A. FORMAS

Cervicofacial (la más frecuente, sobre todo en localización submandibular), **torácica**, **abdominal** y **generalizada**. En mujeres con DIU mayor frecuencia de actinomicosis pelviana. La actinomicosis es la forma más frecuente de infección anaerobia del hueso.



B. CLINICA

Lesiones supuradas crónicas y recidivantes, con tendencia a dar fistulas. El pus tiene unos granos amarillos característicos.



Granos de azufre (actinomicosis)

C. DIAGNOSTICO

Cultivo. Estudio histológico.

D. TRATAMIENTO

Penicilina V. (A veces precisa aspiración o drenaje de abscesos).

MIR 06 (8399): ¿Cuál es la forma más habitual de presentación clínica de la Actinomicosis?:

1. Absceso submandibular.*
2. Absceso torácico.
3. Absceso cerebral.
4. Absceso intraperitoneal.
5. Absceso retroperitoneal.

MIR 2012 (9878): Hombre de 72 años de edad. Antecedentes: Ex fumador importante. Hipertenso. Diabetes Mellitus tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales. Infección dentaria que precisó extracción de pieza dental 1 año antes del episodio actual. Ingresa en el Servicio de Infecciosas por presentar fiebre y tumefacción en ángulo de la mandíbula; refería haber presentado tumefacción en dicha localización en varias ocasiones en el último año, por lo que había acudido al dentista y había recibido varias pautas de tratamiento antibiótico con amoxicilina, con disminución de la tumefacción mientras tomaba el tratamiento antibiótico y reaparición posterior. ¿Qué etiología le sugiere el cuadro clínico del paciente?:

1. Osteomielitis mandibular por Candida.
2. Tuberculosis ósea.
3. Actinomicosis.*
4. Celulitis facial.
5. Carcinoma epidermoide.

Pregunta del área de enfermedades infecciosas y también cirugía máxilofacial. Ante la sospecha de infección post-manipulación dental crónica o recurrente, debe sospecharse la posibilidad de actinomicosis. La localización en ángulo submandibular es muy sugestivo de actinomicosis, el antecedente de infección dentaria también contribuye a esta sospecha, Harrison dice "hay que pensar en actinomicosis ante cualquier masa patológica o infección recurrente de la cabeza o cuello, y ésta afecta sobre todo al ángulo del maxilar inferior" (respuesta 3 correcta). El tratamiento de un cuadro grave precisaría penicilina IV 2-6 semanas para continuar con amoxicilina o penicilina oral hasta completar de 6 a 12 meses, la respuesta parcial a amoxicilina también nos ayuda a descartar otras opciones. La osteomielitis por candida es muy rara, aparece de forma simultánea o como manifestación tardía de una candidiasis sistémica diseminada, y no respondería ni siquiera parcialmente al antibiótico (respuesta 1 incorrecta). La extracción del diente causal descartaría una celulitis odontogénica facial (respuesta 4 incorrecta). La tuberculosis sería extraordinariamente rara en esa localización y no respondería al tratamiento con amoxicilina (respuesta 2 incorrecta). Así mismo, un carcinoma tampoco disminuiría la tumefac-



repeMIR

La actinomicosis puede presentarse como absceso submandibular o cervicofacial. (3+)

4. Infecciones por otros anaerobios no esporulados

4.1. Generalidades

EPIDEMIOLOGÍA

Cientos de especies de anaerobios, la mayoría no esporulados, forman parte de la flora comensal de piel, boca, colon (mil anaerobios por cada aerobio) y tracto genital femenino.

En localizaciones supradiaphragmáticas (boca, senos) predominan los estreptococos anaerobios y *B. melaninogenicus*. En infradiaphragma *B. fragilis* y *Fusobacterium*.

Guardan un equilibrio con nosotros, sus huéspedes. Causan enfermedad si éste se altera y se crean condiciones propicias: traumatismos, necrosis, cuerpos extraños, inmunodepresión, neoplasias, perforación de vísceras... Su patogenidad está mediada por el micromedio anaerobio que se crea y su cápsula, que dificultan la fagocitosis, la producción de enzimas líticas como colagenasa, proteasas, heparinasa y b- lactamasas, y la liberación de toxinas como la ya estudiada endotoxina.

CLÍNICA

En general producen infecciones necróticas, con aspecto pútrido, malolientes, con producción de gas, bullas hemorrágicas, falta de respuesta a antibióticos habituales... Como complicaciones generales, pueden causar, entre otras: tromboflebitis supuradas, metástasis sépticas a otros órganos y shock séptico mediado por endotoxina.

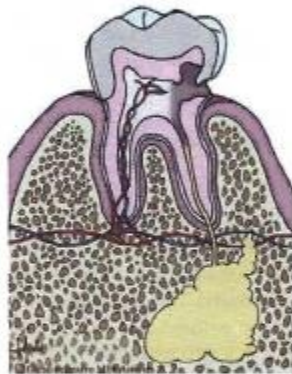
DIAGNÓSTICO

Cultivo. Hay que ser cuidadoso con la toma de muestras, mueren en contacto con oxígeno.

4.2. Cuadros clínicos

A. INFECCIONES DE CABEZA Y CUELLO

En general estreptococos anaerobios y *B. melaninogenicus*. Están implicados en caries, infecciones dentales, gingivitis y flemones. También pueden ser causa de sinusitis, otitis crónicas supuradas y abscesos cerebrales (por contigüidad desde senos).



Absceso dental

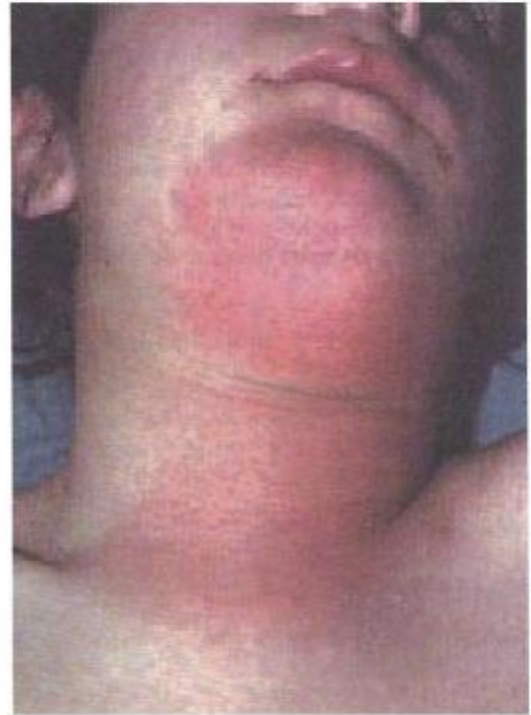
Hay dos cuadros específicos:

a) ANGINA DE VINCENT (AMIGDALITIS FUSOESPIRILAR):

Causada por *Fusobacterium necrophorum* asociado a una espiroqueta (*borrelia vincenti*). Las amígdalas aparecen edematosas y cubiertas por membranas exudativas. Hay un cuadro general grave.

b) ANGINA DE LUDWIG:

Celulitis del suelo de la boca. De origen periodóntico, cursa con intenso edema, dolor y necrosis. La radiología nos permite ver infiltración de partes blandas y gas subcutáneo. El diagnóstico es clínico.



MIR 07 (8691): La angina de Ludwig:

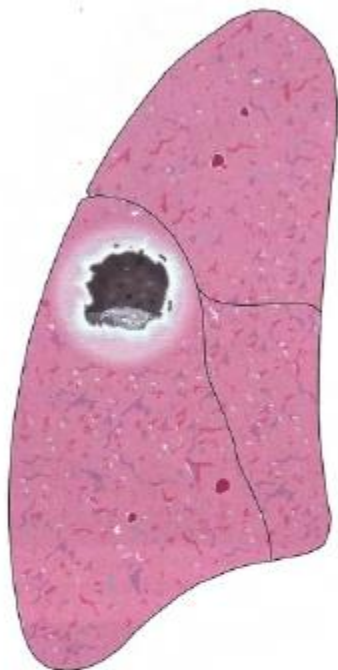
1. Es una forma de amigdalitis abscesificada.
2. Asocia edema de labio con parálisis facial y tumefacción parotídea.
3. Debe ser tratada exclusivamente con antiinflamatorios no esteroideos.
4. Se produce habitualmente en pacientes inmunodeprimidos, siendo su etiología micótica.
5. Es una forma grave de infección que afecta al suelo de la boca y la región submandibular.*

c) SEPSIS POSTANGINOSA O ENFERMEDAD DE LEMIERRE

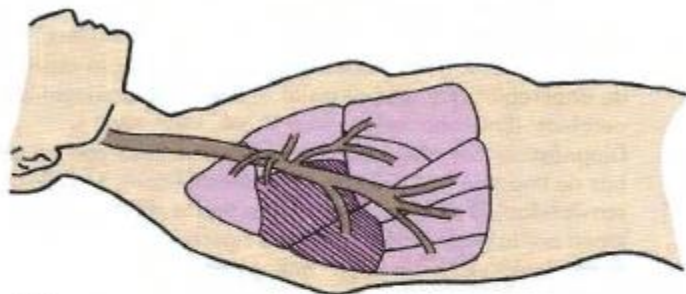
Producida por *Fusobacterium necrophorum*. Tras faringoamigdalitis se produce tromboflebitis séptica de la vena yugular interna y abscesos metastáticos. Afecta pacientes sanos

B. NEUMONIA POR ASPIRACION

- Los gérmenes provienen de la flora anaerobia oral.
- La neumonía se produce por broncoaspiración.
- Grupos de alto riesgo (por favorecer aspiración) son: disminución del nivel de conciencia, etilismo, accidentes cerebrovasculares y las alteraciones de la deglución por enfermedades neuromusculares o esclerodermia.
- La neumonía se caracteriza por la formación de abscesos cavitados. Los anaerobios son la causa más frecuente de abscesos pulmonares. Hay necrosis, destrucción del tejido pulmonar y empiema.

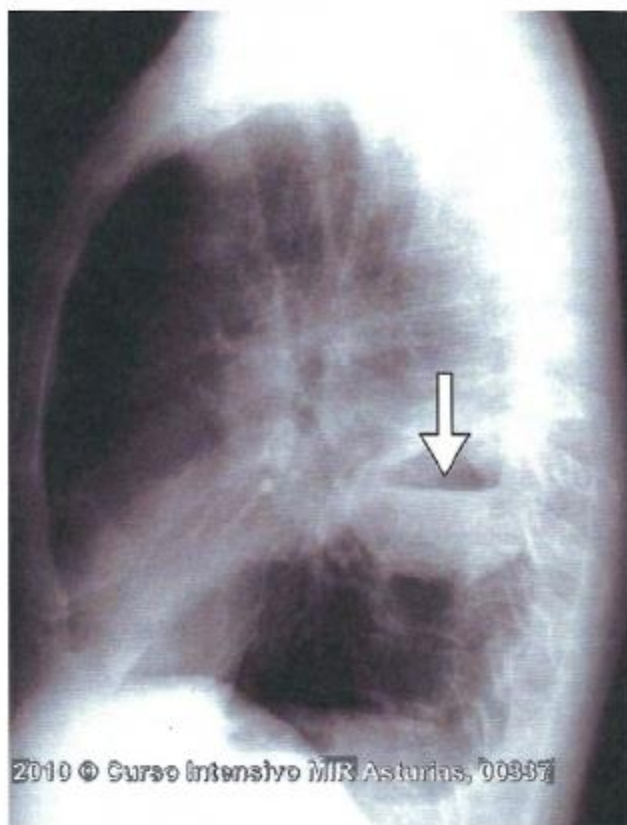


- Se afectan segmentos basales: segmentos superiores de lóbulos inferiores y segmentos posteriores de lóbulos superiores.



© Curso Intensivo MIR Asturias

- Clínica: Cursa con fiebre, afectación general (pérdida de peso), tos, expectoración fétida y acropaquias.
- También pueden causar neumonía necrotizante: condensación con pequeñas cavitaciones y empiema.



Radiografía lateral de tórax, que muestra una masa con nivel hidroaéreo en el lóbulo inferior izquierdo, sugestiva de absceso pulmonar.



Radiografía PA de tórax, que muestra una condensación pulmonar localizada en el lóbulo inferior derecho con nivel hidroaéreo en su interior, compatible con neumonía y absceso pulmonar (neumonía necrotizante).

- Diagnóstico por hemocultivo y cultivo líquido pleural. Justificadas técnicas invasivas (la más específica es la punción transparietal). La fibrobroncoscopia tiene baja morbilidad y se ha convertido en el método invasivo estándar. El cultivo de esputo no es útil.
- En fumadores con absceso pulmonar es obligado broncoscopia para descartar neoplasia obstructiva bronquial
- Tratamiento: Antibióticos (ver más adelante). Se realiza en ocasiones aspiración broncoscópica. La lobectomía se indica si hay hemorragia grave, sospecha de neoplasia o síntomas crónicos.

MIR 99 (6441): ¿Cuáles son los gérmenes más habitualmente responsables de un absceso pulmonar de origen extrahospitalario?

1. Gram negativos.
2. *S. pneumoniae*.
3. *Legionella* sp.
4. Anaerobios.*
5. *Ps. aeruginosa*.



Radiografía PA de tórax, que muestra una masa con nivel hidroaéreo en el lóbulo inferior izquierdo, sugestiva de absceso pulmonar.

repeMIR

Los anaerobios son los agentes causales más frecuentes de abscesos pulmonares. (3+)

C. INFECCIONES INTRAABDOMINALES.

Los anaerobios son la principal causa de **peritonitis secundarias** y **abscesos**. También infecciones pélvicas, endometritis y anexitis.

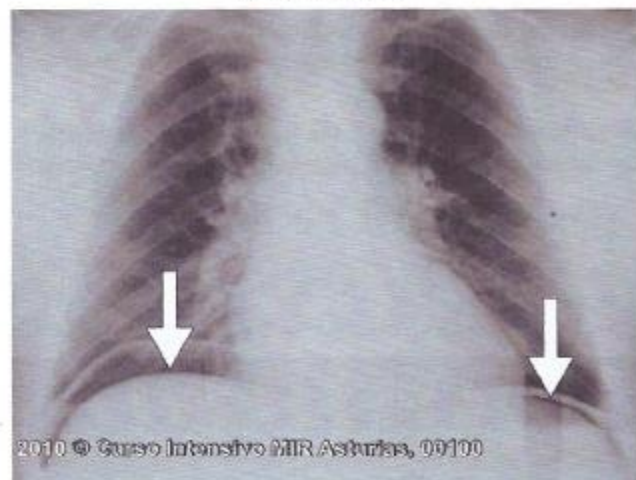
- **Principal desencadenante:** Perforación de víscera hueca.
- **Etiología:** Flora mixta: **Anaerobios (B. Fragilis es la especie de anaerobios que más se aísla) + Bacilos Gramnegativos aerobios (Enterobacterias como E. coli, klebsiella...).**
- **Diagnóstico:** Los abscesos pueden evidenciarse con pruebas de imagen: **ECOGRAFIA (80% sensibilidad), TAC (90% sensibilidad).** También observamos signos de neumoperitoneo por la perforación de víscera hueca.
- **Tratamiento:** **Combinación anti-gramnegativos aerobios (cefalosporina 3ª generación + aminoglucósido) + fármaco anti-anaerobios (metronidazol o clindamicina), también ertapenem.**



ECO de abdomen, que muestra una masa hipocogénica hepática sin flujo en su interior, compatible con un absceso hepático.



TC de abdomen que muestra una masa con centro hipodenso y aire en su interior situada en fosa ilíaca derecha compatible con un absceso por apendicitis aguda.



Radiografía PA de tórax, que muestra la presencia de una densidad aérea infradiaphragmática bilateral, compatible con neumoperitoneo.



Radiografía en decúbito lateral de tórax, que muestra un nivel aéreo adyacente al hígado, compatible con neumoperitoneo.

REPASO

SINOPSIS INFECCIONES INTRAABDOMINALES

Peritonitis primarias: No hay perforación de víscera ni evidencia de inoculación externa

- Asociada a ascitis por hipertensión portal (cirrosis): Bacilos Gram negativos (E. coli), es la llamada peritonitis bacteriana espontánea.
- Asociada a síndrome nefrótico y hematoma: Neumococo

Tratamiento: Cefalosporinas 3ª g.

Peritonitis secundarias (infección generalizada de peritoneo) y abscesos (infección localizada): Se producen tras perforación de víscera hueca. Flora mixta, sobre todo anaerobios, también gram negativos aerobios y enterococo.

Tratamiento: Cefalosporinas 3ª g + Metronidazol, también ertapenem.

D. OTRAS INFECCIONES POR ANAEROBIOS NO ESPORULADOS

- Artritis (Fusobacterium)
- **Gangrena sinérgica de Meleney:** Infección de herida quirúrgica (cocos anaerobios y S. aureus)
- **Gangrena de Fourier:** Celulitis por anaerobios en escroto y periné.
- El germen más frecuente en la bacteriemia por anaerobios es B. fragilis.

MIR 01 (7104): ¿En cuál de los siguientes procesos infecciosos es **excepcional** que los microorganismos **anaerobios** estén implicados como agentes etiológicos?:

1. Infecciones maxilofaciales.
2. Abscesos cerebrales.
3. Infecciones del tracto genital femenino.
4. **Infecciones urinarias.***
5. Infecciones de tejidos blandos.

1. Caracterización

1.1. Clasificación

GÉNERO NEISSERIA

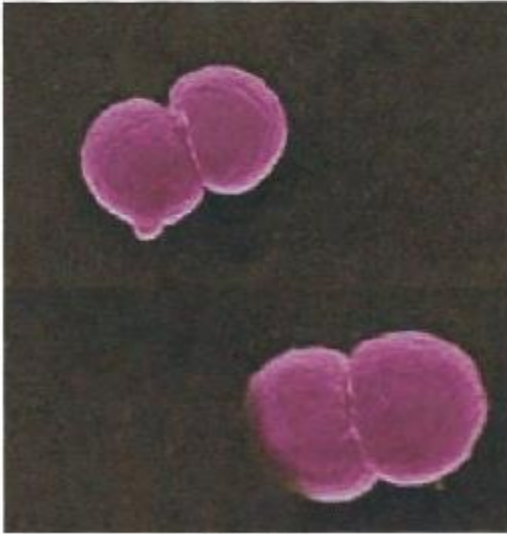
- A) N. gonorrhoeae
- B) N. meningitidis

GÉNERO MORAXELLA

- A) M. lacunata
- B) M. catarrhalis

1.2. Caracterización Neisserias

- Cocos Gram -, inmóviles, oxidasa +
- Suele agruparse en parejas y a veces estos diplococos son intracelulares.
- Gonococo es maltosa - y Meningococo maltosa +



Neisserias

2. Infecciones por N. Gonorrhoeae

2.1. Características específicas

Se tipifican por la estructura antigénica de la proteína I de membrana externa (factor importante para penetrar mucosas). Se fijan a las mucosas por pili y por una proteína II, llamada OPA. En los pili reside la variación antigénica y la variación de fase.

- La variación antigénica permite eludir la respuesta por anticuerpos del huésped frente a pilina.
- La variación de fase pil+ a pil- permite fijarse primero y diseminarse después. Producen enzimas, factores de resistencia a antibióticos, sustancias antifagocíticas...

2.2. Epidemiología

- Propagación es por contacto sexual. El ser humano es su único huésped.



- La gonorrea es muy contagiosa (30 % de probabilidad con una sola exposición).
- Dos tercios de los infectados no tienen síntomas, son portadores. El estado de portador asintomático es más frecuente en mujeres, de ahí que la incidencia sea mayor en hombres, pero la prevalencia es mayor en mujeres.

2.3. Cuadros clínicos

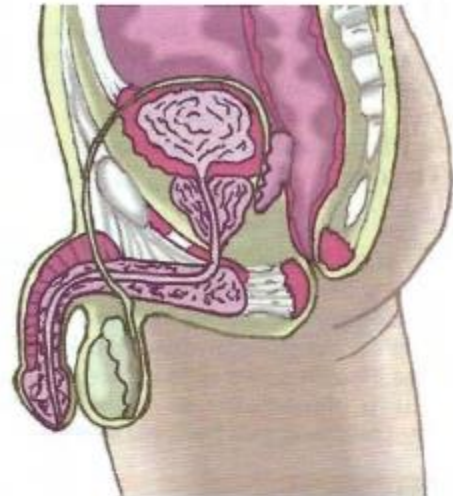
A. GONORREA

- Incubación: 2-10 días
- En el varón se produce uretritis. Cuando hay síntomas: secreción purulenta, disuria y enrojecimiento e irritación del meato.



Uretritis (secreción purulenta, enrojecimiento meato)

- Puede complicarse con epididimitis, prostatitis (menos frecuente), abscesos periuretrales...



Epididimitis

- En la mujer se produce una **cervicitis mucopurulenta (=endocervicitis exudativa)**, con disuria, exudado vaginal purulento, y hemorragia por el cuello uterino.



Cervicitis mucopurulenta

- Puede complicarse con salpingitis, endometritis, enfermedad inflamatoria pélvica, perihepatitis de Fitz-Hugh-Curtis y bartolinitis. La endometritis cursa con hemorragia menstrual anormal.
- La afectación anorrectal puede ser asintomática o manifestarse por secreción, prurito y tenesmo.
- También posible la faringitis (con frecuencia asintomática).
- Oftalmía neonatal en RN si se contamina en el canal del parto. Para prevenir se usa la profilaxis con eritromicina o tetraciclina tópicas.

B. INFECCION DISEMINADA

a) Epidemiología

Dos tercios de los pacientes con una infección sistémica por gonococo son mujeres jóvenes. Es frecuente que los síntomas se inicien en período menstrual, y lo más frecuente es que sean portadoras, sin síntomas genitourinarios. Los pacientes con déficits de los últimos factores de complemento son más susceptibles a gonocemia.

b) Clínica

La clínica de la infección diseminada consiste en fiebre, tenosinovitis, artralgias y lesiones cutáneas (petequiales, papulosas, pustulosas y hemorrágicas). Los síntomas articulares afectan a varias articulaciones, y puede evolucionar a una **artritis séptica**. Recordar que en algunos países es la primera causa de artritis infecciosa mono u oligoarticular en adultos jóvenes (15-40 años), en nuestro país sería más frecuente el estafilococo.



Lesiones pustulosas cutáneas en una gonocemia

MIR 95 (FAMILIA) (3958): ¿Cuál es el diagnóstico más probable en una mujer de 26 años, con fiebre elevada, poliartalgias, tenosinovitis, petequias y pústulas cutáneas?:

- Artritis reumatoide.
- Infección gonocócica diseminada*.**
- Sepsis meningocócica.
- Endocarditis bacteriana.
- Fiebre reumática aguda.



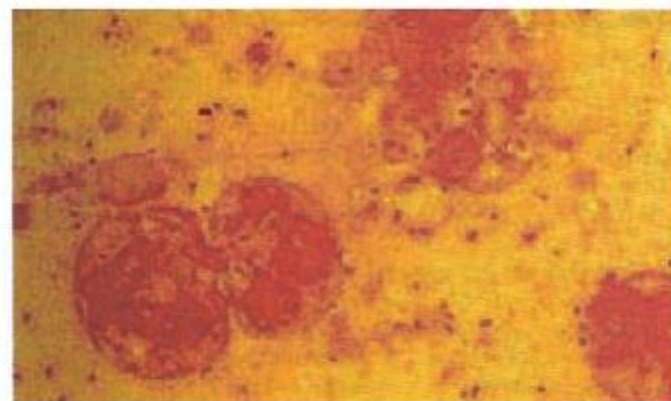
repeMIR

Infección gonocócica diseminada: fiebre, poliartalgias, tenosinovitis, petequias y lesiones cutáneas pustulosas. (3+)

2.4. Diagnóstico

A. GONORREA

- Tinción Gram** del exudado uretral o endocervical. Es diagnóstico encontrar **diplococos gram - intracelulares** en los leucocitos (no es diagnóstico si son extracelulares). Su sensibilidad alcanza hasta el 96% en el varón. En la mujer la sensibilidad es menor (en torno al 50%).



- Debe confirmarse mediante **cultivo de Thayer-Martin** para muestras de uretra, ano y faringe.



- Si no se demuestra gonococo en una uretritis-cervicitis se permite el diagnóstico de uretritis-cervicitis no gonocócica.
- A los pacientes con gonorrea se les debe solicitar serología de lúes y recomendar realizar VIH.
- Es importante la identificación y tratamiento de las parejas de pacientes con gonorrea.

B. GONOCOCEMIA

El diagnóstico se establece por el aislamiento del gonococo, en las primeras 24 horas a partir de hemocultivo, luego aumenta la rentabilidad del cultivo de líquido sinovial. No obstante, el aislamiento de gonococos de líquido sinovial o lesiones cutáneas no supera el 50% de casos en una gonococemia, por lo que deben obtenerse muestras de mucosas potencialmente infectadas (más rentable).

2.5. Tratamiento

Directrices actuales del CDC:

Las infecciones gonocócicas uretral, endocervical, rectal o faríngea no complicadas, pueden tratarse con:

- Ceftriaxona 125 mg IM monodosis ó Cefixima oral 400 mg monodosis

Más

(si no se descarta infección concomitante por Chlamydia)

- Azitromicina, 1 g oral monodosis ó Doxiciclina, 100 mg oral 2 veces/día, 7 días

Alternativas:

- Cefizoxima IM monodosis
- Cefotaxima IM monodosis,
- Espectinomina IM monodosis

En un 25% de varones con uretritis gonocócica, y hasta en un 30-50% de mujeres con cervicitis gonocócica, existe infección simultánea por clamidias. La uretritis postgonocócica hace referencia a la uretritis que aparece dos o tres semanas tras el tratamiento de una uretritis gonocócica con una pauta monodosis sólo dirigida frente a gonococo. El tratamiento concomitante con doxiciclina o azitromicina está dirigido a la posible coinfección por clamidias.

- En infección diseminada son de elección la ceftriaxona IV ó IM o la cefotaxima IV

MIR 97 (FAMILIA) (4989): Un varón de 27 años acude a Urgencias por dolor y signos inflamatorios en la rodilla derecha. No presentaba fiebre y el resto de la exploración era normal. Se practicó una artrocentesis. El análisis del líquido articular mostró: 52.000 células, 80% polimorfonucleares, glucosa 27 mg/dl. En la tinción de Gram se observaron cocos Gram negativos. El tratamiento de elección inicial en este caso sería:

1. Ceftriaxona*.
2. Cloxacilina.
3. Drenaje articular más cloxacilina.
4. Gentamicina.
5. Vancomicina.

MIR 00 (FAMILIA) (6538): En relación con la artritis gonocócica, ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA?:

1. La infección gonocócica diseminada suele cursar con artritis, tenosinovitis y dermatitis.
2. La mayoría de los pacientes con enfermedad gonocócica diseminada tienen síntomas genitourinarios simultáneamente.*
3. Las deficiencias de las proteínas de la secuencia final del complemento (C5-C9) confieren un riesgo elevado de presentar artritis gonocócica.
4. En pacientes con artritis gonocócica la tasa de aislamiento en cultivo de *Neisseria gonorrhoeae* es mayor en localizaciones genitourinarias que en el líquido sinovial.
5. El tratamiento antibiótico empírico de elección de la artritis gonocócica es una cefalosporina de tercera generación.

MIR 00 (6811): Ante un hombre de 25 años con signos y síntomas de uretritis, en el que no se ha podido excluir una infección por *Neisseria Gonorrhoeae*, el tratamiento más adecuado es:

1. Doxiciclina durante 7 días.
2. Ceftriaxona 1 gramo intramuscular en dosis única.
3. Ciprofloxacino durante 2 semanas.
4. Ceftriaxona 125 mgr intramuscular en dosis única más Doxiciclina durante 7 días.*
5. Penicilina Benzatina 2,4 Millones de Unidades intramuscular.

MIR 04 (7893): Varón de 30 años de edad, sexualmente activo que presenta disuria y secreción uretral purulenta. En la tinción de esta última se observan diplococos gramnegativos intracelulares. ¿Cuál cree que sería el tratamiento de elección?:

1. Penicilina benzatina.
2. Doxiciclina.
3. Azitromicina.
4. Ceftriaxona.*
5. Ampicilina.

MIR 08 (8926): Cual es el procedimiento más adecuado para llegar al diagnóstico etiológico de una artritis de rodilla que se acompaña de fiebre, dolor muscular e inflamación migratoria en otras articulaciones junto a lesiones vesículo-pustulosas de la piel en una mujer joven y previamente sana:

1. Cultivo del líquido sinovial.
2. Cultivo de sangre.
3. Cultivo de endocervix.
4. Biopsia cutánea.
5. Determinación de auto anticuerpos.

Para el diagnóstico etiológico de una artritis lo mejor es siempre el estudio y cultivo de líquido sinovial, pero si la sospecha de artritis gonocócica es muy alta, recordar que tenemos más posibilidades de encontrar el germen en mucosas potencialmente infectadas que en el propio líquido sinovial. Fijarse también en que no preguntan lo primero a hacer, sino la mejor para llegar al diagnóstico etiológico en este caso.

MIR 2012 (9918): ¿Cuál es el tratamiento antibiótico ambulatorio de elección en la enfermedad inflamatoria pélvica leve/moderada?:

1. Clindamicina y gentamicina.
2. Metronidazol.
3. Azitromicina.
4. Amoxicilina-clavulánico y doxiciclina.
5. Ceftriaxona y doxiciclina.*

La mejor opción, entre otras, es Ceftriaxona (dosis única) u otra cefalosporina de tercera generación + Doxiciclina 100mg/12horas durante 14 días (respuesta 5 correcta).

3. El síndrome de uretritis

3.1. Concepto

Sospechamos un síndrome de uretritis o cervicitis purulenta en presencia de uno de los siguientes:

- Clínica (exudado mucopurulento)
- Demostrando leucocituria en una muestra uretral o endocervical (10 o más leucocitos por campo)
- Prueba de la leucocitoesterasa positiva en contexto clínico (si no disponemos de microscopio).

Dos posibilidades etiológicas a tener en cuenta:

- Gonorrea (visto en el apartado anterior)
- Enfermedad no gonocócica (hoy en día más prevalente), con predominio de *C. trachomatis*.

Hay alto grado de solapamiento entre estas dos formas, con un diagnóstico diferencial difícil, por eso muchos autores prefieren el término de síndrome de uretritis aguda, sin especificar tipo.

Otras etiologías son muy raras (enterobacterias, virus herpes y citomegalovirus, hongos...)

3.2. Uretritis-cervicitis no gonocócicas

Chlamydia trachomatis, sobre todo cepas D a K, es la principal causa de uretritis y cervicitis no gonocócicas. También están implicados otros gérmenes como *mycoplasma hominis*, *mycoplasma genitalium*, *ureaplasma urealyticum*...

A. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- Incubación mayor, más de 1 semana.
- Clínica similar, menos síntomas, secreción más mucoide u opalina. La enfermedad no gonocócica es la primera causa de piuria estéril.

- **Complicaciones:** Mismas complicaciones locales. No hay bacteriemia, pero sí desencadenan artritis reactivas (Sd. Reiter).
- Hoy la etiología no gonocócica es más frecuente en nuestro medio que la gonocócica, así que *C. trachomatis* sería la causa global más frecuente de uretritis, cervicitis, y también epididimitis en el varón, salpingitis, endometritis y enfermedad inflamatoria pélvica en la mujer...
- Anotar que es la primera causa de **epididimitis** en varones jóvenes sexualmente activos, (en mayores de 40 años son los coliformes y pseudomonas los principales responsables).

B. DIAGNOSTICO DE INFECCIONES POR CLAMIDIAS

Una muestra con piuria y tinción Gram negativa para gonococo nos da un **diagnóstico de sospecha** y ya podríamos tratar en poblaciones de alto riesgo.

Para confirmar el diagnóstico tenemos:

- **Cultivo** (en determinadas líneas celulares), a pesar de ser el más específico tiene variable sensibilidad, alto coste y exige condiciones técnicas especiales. No se suele hacer.
- **Pruebas de detección de antígeno de clamidia:** Inmunofluorescencia y PCR. Son técnicas sensibles y específicas.
- Los **raspados y tinción Giemsa o Papanicolaou** en busca de inclusiones no son útiles (poco sensibles y muy inespecíficas) excepto para conjuntivitis, aunque también se han sustituido por **tinción directa con anticuerpos fluorescentes**.
- Las pruebas de **detección de anticuerpos** en los pacientes tienen poco valor.

C. TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR CLAMIDIAS

- El tratamiento de una uretritis debe ser empírico como luego veremos y dirigido a las dos posibilidades (gonococo y etiología no gonocócica), dado el alto grado de coincidencia de estos agentes.
- Como **tratamiento específico de clamidias:**
 - **Azitromicina** 1 g monodosis.
 - **Tetraciclina (doxiciclina).**
 - También es útil la ofloxacina.
 - Las infecciones neonatales se tratan con **eritromicina**.

En ocasiones se plantean dudas diagnósticas entre enfermedad de transmisión sexual e infección urinaria con urinocultivos negativos (por bajo recuento de *E. coli* o por infección estafilocócica). Un 30% de mujeres con síndrome uretral tienen orina estéril, incluso algunas sin piuria. Como orientación en el diagnóstico diferencial ver cuadro:

	Uretritis por Clamidias, gonococo o herpes	Bajo recuento <i>E. Coli</i> Infección estafilocócica de vejiga o uretra
Inicio	Gradual	Brusco
Hematuria	-	+
Dolor suprapúbico	-	+
Duración síntomas	> 7 días	< 3 días
Antecedentes	Cambio pareja sexual	Infecciones anteriores de vías urinarias

3.3. Diagnóstico diferencial gonorrea - uretritis no gonocócica (UNG)

	GONORREA	U.N.G.
Etiología	<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>C. trachomatis</i> , <i>Mycopl. hominis</i> , <i>Ureoplasma</i> ,
Epidemiología	Países en desarrollo. Clases sociales bajas	Causa más frecuente hoy en nuestro medio.
Clinica	Con frecuencia asintomática Uretritis: secreción purulenta, color amarillo-verdoso, meato urinario enrojecido Cervicitis: exudación, disuria, cuello sangra con facilidad	Más frecuente asintomática. La secreción es de consistencia mucoide, se produce en cantidad escasa y su color tiende al opalino o a ser transparente.
Incubación	2 – 10 días (en gral < 1 sem)	7 – 20 días (en gral > 1 sem)
Complic. Locales	Epididimitis, cervicitis, salpingitis, EIP, proctitis, etc...	Lo mismo, y hoy en día con la causa más frecuente.
Complic. Sistémicas	Gonococemia (Artritis + lesiones cutáneas)	NO bacteriemia SÍ Sd de Reiter
Diagnóstico	Tinción Gram (diplococos intracelulares) Cultivo Thayer-Martin	Tinciones específicas para inclusiones intracitoplasmáticas. Cultivo para Clamidia. Detección antígenos mediante inmunofluorescencia o PCR En la práctica, por exclusión, ante Uretritis con dgo. de gonococo negativo.
Tratamiento	Ceftriaxona IM o cefixima oral monodosis más Azitromicina oral monodosis o doxiciclina oral 7 días	Azitromicina monodosis. Tetraciclina (doxiciclina)

3.4. Conducta ante uretritis

- Toma de muestras de uretra, faringe y ano. Examinar exudado uretral antes de la micción.
- Solicitar serología para sífilis.
- La etiología no gonocócica (clamidias, mycoplasma...) es más frecuente hoy en día que el gonococo. No obstante, dada la dificultad en el diagnóstico diferencial, y el alto grado de solapamiento, se prefiere el diagnóstico genérico de uretritis y el tratamiento empírico (visto en el apartado 2.5).
- La pareja sexual debe ser tratada.
- Si hay recurrencia por mal cumplimiento se vuelve a reinstaurar terapéutica.
- No es preciso efectuar cultivos postratamiento.

MIR 99 (FAMILIA) (6052): ¿Cuál es la principal causa de epididimitis en varones heterosexuales activos menores de 35 años?

1. *Chlamydia trachomatis*.*
2. *Neisseria gonorrhoeae*.
3. *Ureaplasma urealyticum*.
4. *Escherichia coli*.
5. *Pseudomonas aeruginosa*.



El tratamiento empírico de la uretritis se realiza con ceftriaxona + doxiciclina 7 días o monodosis azitromicina. Específicamente las infecciones gonocócicas (uretritis y otras) con ceftriaxona, si es uretritis no gonocócica con doxiciclina o monodosis azitromicina. (8+)

4. Infecciones por N. Meningitidis

4.1. Epidemiología

a) El **reservorio y fuente de infección son exclusivamente humanos**. El hábitat es la orofaringe. Se transmiten de persona a persona de forma directa a través de secreciones nasofaríngeas. No suelen causar enfermedad porque son lisados por complemento si pasan a la sangre.



b) La **transmisión es por portadores sanos**. La prueba es que en epidemias la mayoría de los casos son primarios, siendo excepcional la transmisión "caso a caso". La exposición al meningococo no determina enfermedad, pero el estado de portador reciente sería el factor de riesgo indispensable para el desarrollo de enfermedad.

c) La **prevalencia de portadores** está en torno al 5-10%, pero sube mucho si hay un brote epidémico, o en grupos de poblaciones donde haya un caso, pudiendo incluso llegar al 100% de los contactos. La mayoría de los portadores lo son durante unas semanas o meses. Hay situaciones que favorecen el estado de portador: adultos jóvenes, hacinamiento, amigdalectomía, infección respiratoria de vías altas, tabaquismo...

d) La enfermedad se presenta de forma endémica (casos esporádicos), con una incidencia de 1-2 casos por 100.000 habitantes y año. Puede haber brotes epidémicos (incidencia de 10 ó más casos por 100.000 habitantes y año), y también en la historia se conocen "ondas hiperendémicas".

El meningococo está rodeado de una cápsula de lipopolisacáridos (LPS), principales determinantes de patogenicidad y también permiten su clasificación en serogrupos. Los más importantes:

- **Serotipo B:** Responsable más frecuente de casos esporádicos.
- **Serogrupos C y A:** Responsables más frecuentes de epidemias. En nuestro medio el C, muy raro el A.
- **Serotipo Y y W-135:** En general pacientes de mayor edad y cuadros con neumonía.

En España hay enfermedad endémica (casos esporádicos), sobre todo por serotipo B. Ha habido épocas en que ha predominado el C por brotes epidémicos, pero desde la introducción de la vacunación contra el C, se ha minimizado su incidencia.

e) La tasa más alta de enfermedad ocurre a finales de Invierno y principios de Primavera (1º trimestre del año). Los **casos esporádicos** son más frecuentes en niños de 6 meses a 3 años. Si hay un **brote epidémico** se afecta cualquier edad (desplazamiento hacia niños mayores y adultos jóvenes).

f) Se considera "**CASO**" de **Enfermedad meningocócica** a todo proceso patológico en un individuo en cuya sangre o LCR se aislen meningococos, o a un cuadro clínico febril sugestivo con petequias.

- **Caso primario o índice:** no relación con otro caso anterior, o tras 31 días de la hospitalización de un caso con el que tuvo relación.
- **Caso coprimario:** aparece en un contacto íntimo en las primeras 24 horas de hospitalización del caso primario.
- **Caso secundario:** aparece en un contacto íntimo, después de las 24 horas y antes de los 31 días de hospitalización del caso primario
- **Contacto íntimo:** persona que duerme y come en el mismo sitio, convivencia en escuelas y guarderías.

MIR 02 (7428): En un niño de 8 años previamente sano, la **causa más frecuente de meningitis bacteriana** es:

1. H. Influenzae.
2. S. Pneumoniae.
3. **N. Meningitidis.***
4. S. Aureus.
5. Estreptococos del grupo B.

4.2. Patogenia

a) El principal factor patogénico son los **lipopolisacáridos** capsulares, su componente lipídico A ó endotoxina, puede liberar citocinas, activar el complemento... produciendo vasculitis, colapso, hipotensión, hemorragias...

b) La aparición de enfermedad clínica depende de una susceptibilidad inmunitaria individual. Algunas situaciones predisponen a mayor riesgo de enfermar: contactos domiciliarios, poblaciones cerradas, alcohólicos, asplenia y **déficit de los últimos factores del complemento y properdina**.

c) El **déficit de las últimas fracciones de complemento** se asocia a recurrencia de enfermedad meningocócica, aunque suelen padecer enfermedad menos grave, a la afectación en edades mayores, y con tendencia a serogrupos más infrecuentes (W-135, X, Y, Z). Estos déficits se heredan de forma autosómica recesiva.

En el caso de **déficit de properdina**, el trastorno se hereda ligado al sexo, hay alteraciones en la activación de la vía alternativa y más del 50% de los varones padecen enfermedad meningocócica con una evolución fulminante y alta mortalidad, la edad de comienzo de la enfermedad suele ser segunda o tercera década.

También son importantes el factor C3b (producido por la activación clásica y alternativa del C) y la IgG₂ antimeningocócica que cooperan para una opsonización eficaz y por tanto la fagocitosis.

d) Los factores que se asocian a mayor mortalidad en el momento del diagnóstico son:

- Shock
- Exantema purpúrico o con equimosis
- Coma
- Ausencia de meningitis
- Edad > 60 años
- Recuento leucocitario bajo o normal
- Bajas concentraciones de antitrombina o de proteínas S y C
- Niveles elevados de PAI- (inhibidor del activador del plasminógeno 1)
- Trombocitopenia
- VSG baja

MIR 00 (FAMILIA) (6559): Un niño de 14 años previamente sano, presenta cefalea y desorientación progresiva de 24 horas de evolución. Una hermana de 12 años de edad, había sido tratada 2 años antes de meningitis meningocócica. El examen físico revela una temperatura de 39,5°C, tiene rigidez de nuca y está somnoliento. En las pruebas de laboratorio destacan 18.000 leucocitos/ μ L, con un 70% de neutrófilos y 12% de cayados. La creatinina, glucosa, electrolitos y bioquímica hepática son normales. El LCR muestra 380 leucocitos/ μ L, con 98% de neutrófilos, glucosa de 19 mg/dL y proteínas de 165 mg/dL. En la tinción de Gram del LCR se observan diplococos gram negativos y en el cultivo se aísla Neisseria meningitidis. El paciente responde adecuadamente al tratamiento con penicilina. ¿Qué exploración diagnóstica consideraría más indicada en este momento?

1. Niveles de inmunoglobulinas.
2. Properdina sérica.
3. Nivel de complemento hemolítico total.*
4. Estudios de la función de los neutrófilos.
5. Anticuerpos séricos a los polisacáridos específicos del meningococo.

MIR 02 (7296): En la meningitis meningocócica es FALSO que:

1. Los brotes epidémicos suelen estar causados por los serotipos A y C.
2. Las cepas de meningococo serotipo Y se asocian con neumonía.
3. El déficit de los últimos componentes del complemento, de C5 a C8 y de properdina son factores predisponentes.
4. Los pacientes con un sistema de complemento normal tienen menor mortalidad.*
5. La mortalidad de la meningitis aislada es menor que la de la sepsis meningocócica sin meningitis.

4.3. Cuadros clínicos

Las manifestaciones clínicas son independientes del serogrupo causante del cuadro.

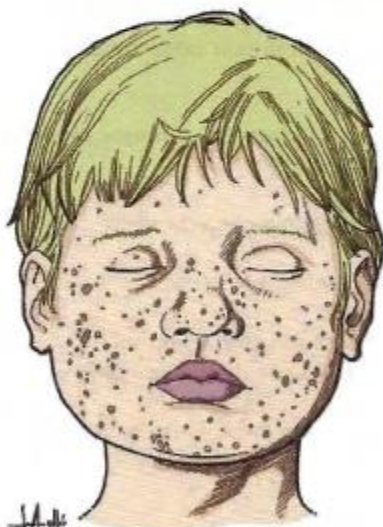
La incubación suele oscilar entre 2 y 10 días. La infección nasofaríngea puede dar síntomas respiratorios o dolor de garganta la semana previa. La enfermedad meningocócica (invasión de la sangre) presenta diferentes síndromes:

- Meningitis (en torno a un 55%)
- Meningitis + Meningococemia (30%)
- Meningococemia fulminante (15%)

Son muy raras otras manifestaciones como meningococemia crónica (fiebre intermitente, exantema y artralgias), neumonía, conjuntivitis...

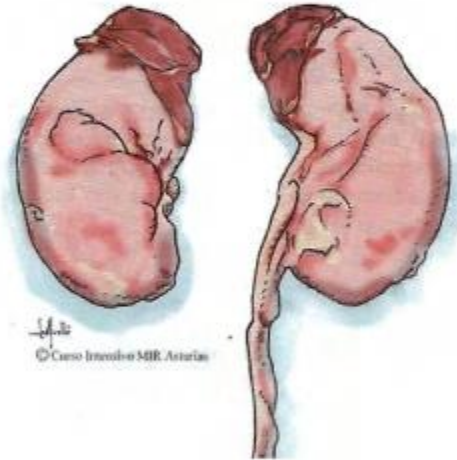
A. MENINGOCOCEMIA

Tras unos pródromos inespecíficos de fiebre, tos y molestias de garganta se inicia, de forma brusca, un cuadro de fiebre en picos, postración, artralgias... El signo más característico es la erupción cutánea (75%): máculas eritematosas que se convierten en petequias, y en casos graves en púrpura.



©Curso Intensivo MIR Asturias

La MENINGOCOCEMIA FULMINANTE o Síndrome de Waterhouse-Friderichsen es un cuadro brusco de vasculitis, shock y CID (microtrombosis, hemorragias, lesiones purpúricas extensas...) e insuficiencia de suprarrenales. El LCR suele ser normal, de hecho la ausencia de meningitis en caso de meningococemia es dato de mal pronóstico. Hay una forma encefalítica con desarrollo rápido de coma. Se suelen demostrar niveles altos de endotoxina circulante. Hay alta mortalidad.



Necrosis suprarrenal por sepsis meningocócica

B. MENINGITIS

Meningococo es primera causa de meningitis purulenta en niños después del período neonatal y en jóvenes, hasta los 20-30 años, con un pico al año de edad. En la adolescencia también hay un aumento de incidencia. La meningitis es la manifestación más frecuente de la enfermedad meningocócica.

Un cuadro prodrómico de infección de vías respiratorias altas precede a la clínica típica de meningitis aguda:

- Pico febril brusco (39-40°)
- Sensación de enfermedad, postración.
- Clínica de irritación meníngea:
 - cefalea
 - rigidez de nuca (signo clave de irritación meníngea)
 - signo de Kerning (con la cadera flexionada 90°, dolor y dificultad para extender la rodilla)
 - signo de Brudzinski (la flexión pasiva del cuello induce la flexión de muslos y piernas)
 - vómitos proyectivos sin náuseas
- Afectación cutánea (típico de meningococo):
 - Exantema macular eritematoso, precede a las demás.
 - Petequias.
 - Púrpura: predomina en extremidades, se puede aislar el meningococo.



Rigidez de nuca (signo de Brudzinski).

En los lactantes pueden no aparecer signos meníngeos, a veces sólo fiebre, llanto inexplicable y rechazo de las tomas. Ante un lactante con fiebre alta y sin foco evidente debemos descartar por su gravedad esta enfermedad.

4.4. Complicaciones

a) De enfermedad meningocócica: Artritis séptica, CID...

b) De meningitis: Alteraciones de pares craneales, déficits neurológicos,...



Alto

© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

4.5. Diagnóstico

Meningococemia: Cultivo (el más definitivo) o detección de antígenos o DNA en muestras de sangre, lesiones cutáneas y líquido cefalorraquídeo. No tienen valor los cultivos de faringe.

Meningitis:

- **Examen LCR**. Este se caracteriza por ser hipertenso, turbio, rico en proteínas y polimorfonucleares y pobre en glucosa. Ver siguiente apartado sobre meningitis.
- La tinción Gram permite hacer diagnóstico diferencial entre varios gérmenes (neumococo, haemophilus, etc...)
- El cultivo es positivo en un 80% de los casos.

4.6. Tratamiento

- El tratamiento es urgente por la posible evolución en pocas horas a un shock con fracaso multiorgánico. En el apartado 5 de revisión de meningitis hablaremos de este tema.

- En España, el número de cepas resistentes a penicilina se ha incrementado rápidamente, por lo que el tratamiento de elección son las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona). Si la cepa es sensible, la penicilina entonces sigue constituyendo una buena elección.
- En alérgicos a beta-lactámicos la alternativa es el cloranfenicol, también aztreonam.
- Aunque supone un tema controvertido, actualmente suele administrarse corticoides formando parte del tratamiento empírico de toda meningitis en niños.

4.7. Profilaxis

Se recomienda aislamiento respiratorio durante las primeras 24 horas, aunque el valor de ese aislamiento no está demostrado, ya que la transmisión es por portadores sanos.

VACUNA

- **Existen 2 tipos de vacunas**:
 - **Vacunas conjugadas**: Producen niveles protectores de anticuerpos en el 90-100% de los casos.
 - Contra el meningococo C (desde 1999), es la utilizada en el calendario vacunal.
 - Conjugada tetravalente (A, C, Y y W135), autorizada en algunos países desde 2005.
 - **Vacuna de polisacáridos**: Disponibles desde hace muchos años. No se recomiendan de forma sistemática, dado que la duración de su protección es corta (entre 3 y 5 años), y la eficacia es escasa en la población considerada de mayor riesgo (menores de 2 años). Hay bivalente (A + C), trivalente (A + C + W) y tetravalente (A + C + Y + W135).
 - Hay una vacuna frente a serotipo B, constituida por 3 proteínas recombinantes y vesículas de membrana externa de meningococo B, autorizada en 2013 para mayores de 2 meses, todavía no suficientemente evaluada, podría ser útil en lugares de elevada incidencia o brotes epidémicos, pero en población general su utilidad sería relativamente baja. De momento, a la espera de más datos, sólo se recomienda de uso hospitalario, no forma parte del calendario vacunal.
- **Indicaciones**:
 - **Niños**: Vacunación sistemática contra Meningococo C con la vacuna conjugada: 3 dosis. El Consejo Interterritorial (2014) recomienda: 4 meses / 12 meses / 12 años.
 - También se recomienda la administración de una única dosis de vacuna conjugada frente a meningococo C a todos los mayores de un año y menores de 20 años, que no hayan recibido una dosis de esta vacuna con anterioridad.
 - **Adultos y niños que no hayan sido vacunados porque en su momento no estaba incluida en el calendario vacunal**: vacunación de grupos de riesgo (con vacuna conjugada o de polisacáridos):
 - Pacientes con déficit de properdina y fracciones terminales del complemento (C5-C9).
 - Asplenia anatómica y/o funcional.
 - Enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias hematológicas.
 - Inmunodeficiencias primarias de tipo humoral o combinadas.
 - Viajeros a países de alta endemia de meningitis (el tipo de vacuna, conjugada o polisacárida, dependerá del serotipo prevalente en el país de destino).
 - Vacunación de contactos de casos esporádicos causados por algún serogrupo contenido en la vacuna, además de la quimioprofilaxis.
 - Vacunación en caso de epidemia por algún serogrupo contenido en la vacuna, según indicación de las autoridades sanitarias.

PROFILAXIS

- Debe realizarse quimioprofilaxis de los contactos directos - íntimos (familiares y en la escuela o guardería) de los casos esporádicos de enfermedad meningocócica.
- La quimioprofilaxis elimina el estado de portador y por tanto previene la extensión a contactos, ya que la transmisión es por portadores sanos, evitando la enfermedad en los que sean susceptibles.
- La quimioprofilaxis se hace con rifampicina a contactos cercanos durante 2 días, y se iniciará preferiblemente en las primeras 24 horas, y nunca si han pasado 15 días del contacto. Como alternativas: monodosis ceftriaxona, monodosis ciprofloxacino, menos utilizados ofloxacino (quinolonas no en niños), azitromicina...



- La consideración de contactos estrechos puede variar según determinen las autoridades sanitarias ante un caso o un brote. En el siguiente cuadro anotamos las indicaciones de quimioprofilaxis contra enfermedad meningocócica publicadas en España por el PAPPS, y que son las más consensuadas:

- Personas que viven en el domicilio del caso.
- Personas que hayan pernoctado en la misma habitación del caso en los 10 días previos a su hospitalización.
- Personas que no viven en el mismo domicilio que el caso, pero que han tenido contactos próximos y repetidos en los últimos 10 días, durante más de 4 horas consecutivas al día.
- Personas que han tenido contacto directo con las secreciones nasofaríngeas del enfermo los 10 días previos a su hospitalización hasta 24 horas después de iniciado el tratamiento antibiótico.
- En guarderías y centros de preescolares (hasta 5 años de edad):
 - Un caso en un aula: todos los niños y personal del aula (valorar otros posibles contactos).
 - Dos casos en aulas distintas: todos los niños y personal de la guardería o del centro preescolar. No se considerarán como contactos a los compañeros de autobús escolar, recreos u otras actividades limitadas en el tiempo.
- En centros escolares (primaria, secundaria y bachillerato):
 - Si sólo hay un caso en el centro se considerarán los contactos íntimos del caso y no el resto del aula.
 - Si hay más de un caso en la misma aula: todos los alumnos y profesores del aula.
 - Si hay más de dos casos en la misma aula todos los alumnos y profesores.
 - Dos casos en aulas distintas: todos los alumnos y profesores de ambas aulas (valorar otros posibles contactos).
 - Tres o más casos en el plazo de un mes, en al menos 2 aulas: todos los alumnos y personal del centro
- En mujeres embarazadas la rifampicina es un fármaco contraindicado a no ser que su utilización sea fundamental (tuberculosis activa...), y para la quimioprofilaxis meningocócica se prefiere utilizar Ceftriaxona en una dosis. La espiramicina puede ser alternativa.

- Cuando se comprueba que la enfermedad está causada por un meningococo de un serogrupo frente al que exista vacuna (A, C, Y, W-135), además de la quimioprofilaxis, y como una medida de protección a más largo plazo, está indicada la vacunación de los contactos con el mismo criterio que la quimioprofilaxis, si no han recibido vacuna antes. Para los casos debidos a serogrupo C, se usará de preferencia la vacuna conjugada frente a serogrupo C. Para los casos debidos a serogrupo A, se usará la vacuna polisacárida (bivalente o tetravalente). No obstante la vacunación en ningún caso sustituye a la quimioprofilaxis, ya que tarda unas 2 semanas en producir una respuesta protectora.

ACTUACIÓN ANTE UN CASO ESPORÁDICO:

- Notificación: Declaración obligatoria urgente. La enfermedad meningocócica es una EDO.
- Identificación del serogrupo causante
- Identificación de los contactos estrechos del caso
- Profilaxis de los contactos estrechos del caso
- Vigilancia clínica de los contactos estrechos (durante los 10 días siguientes al ingreso hospitalario del caso, con el objetivo de hacer un diagnóstico precoz y mejorar el pronóstico).

MIR 00 (6896): Son indicaciones de profilaxis antibiótica todas las siguientes, EXCEPTO una:

1. Procedimiento estomatológico en un niño que presenta una comunicación interventricular.
2. Gastroenteritis recidivante.*
3. Urodismofias con infecciones urinarias recurrentes.
4. Contacto inmediato con meningitis meningocócica.
5. Otitis aguda recurrente.

MIR 04 (7943): En la quimioprofilaxis de la enfermedad meningocócica, ¿cuál es el fármaco alternativo a la Rifampicina en el niño?:

1. Ceftriaxona.*
2. Amoxicilina-clavulánico.
3. Eritromicina.
4. Cotrimoxazol.
5. Vancomicina.

MIR 08 (9019): En el caso de la enfermedad meningocócica, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?:

1. En el momento actual hay varias vacunas autorizadas frente a la meningitis B de gran eficacia.
2. La transmisión del meningococo no se produce de persona a persona.
3. Existen vacunas conjugadas frente a la meningitis C de gran eficacia.*
4. Las vacunas más inmunogénicas son las polisacáridicas no conjugadas.
5. Las tasas de incidencia de enfermedad meningocócica son similares en las distintas partes del mundo.



repeMIR

Ante un caso de meningitis meningocócica hay que hacer quimioprofilaxis con rifampicina a los convivientes con el caso afecto. (5+)

5. Revisión meningitis. Absceso cerebral



© Caso Inmune MIR, Anaya 2001

5.1. Epidemiología y tipos

A. MENINGITIS VIRAL, ASEPTICA O LINFOCITARIA BENIGNA

- Son más frecuentes las meningitis víricas o linfocitarias benignas que las bacterianas.
- La mayor parte están producidas por virus Echo-Coxsackie (enterovirus), les siguen el virus de la parotiditis y el virus del herpes.
- Son frecuentes a finales del verano, hay fiebre, síntomas meníngeos, y pueden asociarse a erupciones maculopapulares o herpangina.
- **LCR:** pleocitosis linfocitaria (100-200 / microl), proteínas normales o ligeramente aumentadas, glucosa normal y cultivos para bacterias negativos.
- **Diagnóstico:** amplificación en LCR de ADN o ARN utilizando PCR (reacción en cadena de la polimerasa).
- Para el estudio de otras meningitis asépticas no virales (Síndrome de Behçet, enfermedad de Lyme...) y para el estudio de encefalitis ver NEUROLOGÍA.

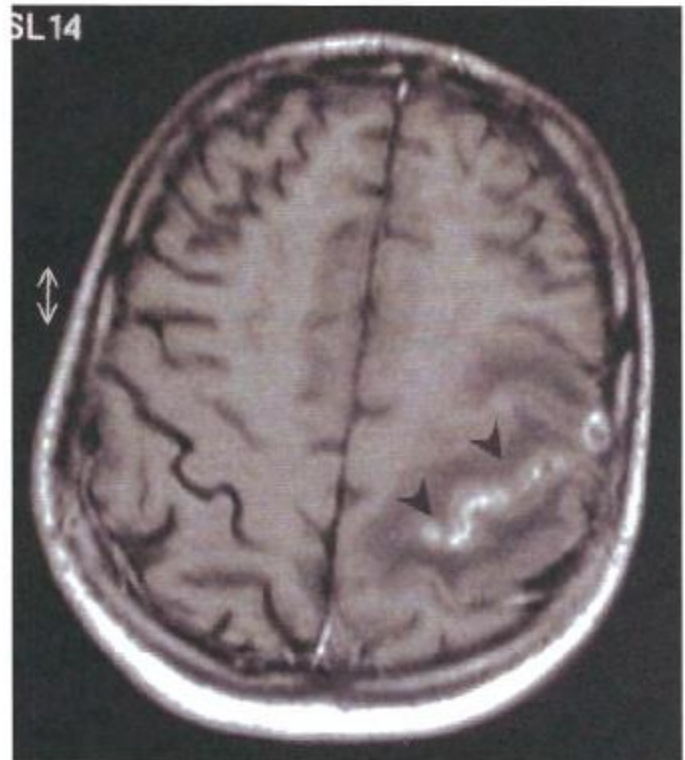
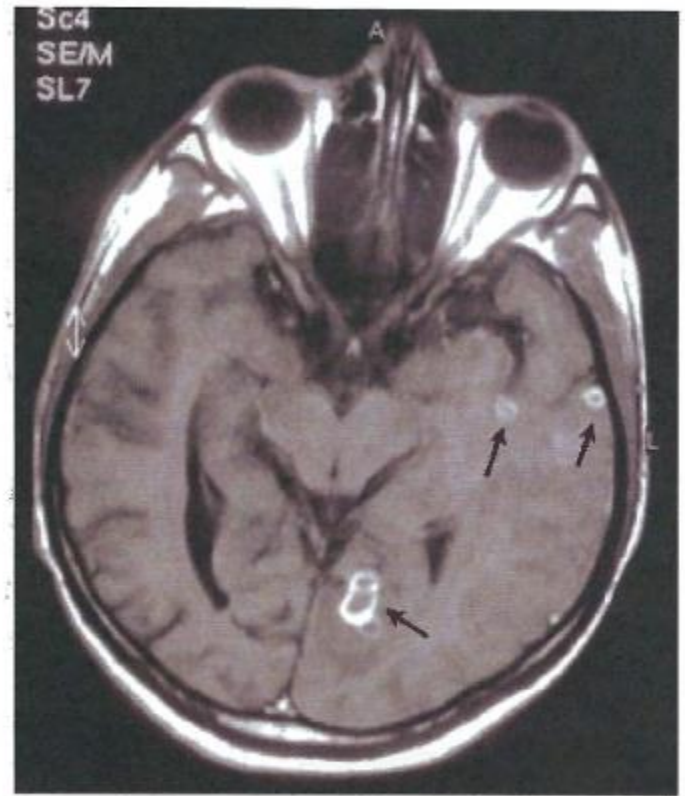
B. MENINGITIS BACTERIANAS

- Las meningitis bacterianas en menores de 3 meses de vida se deben a:
 1. S. agalactiae (si no se hace profilaxis es primera causa)
 2. E. coli (cepa k1).
 3. En tercer lugar Listeria monocytogenes.
- El meningococo es el principal agente de meningitis bacteriana entre los 3 meses y 20 años, serotipo B de casos esporádicos y endémicos, y C de epidémicos, predominando antes de los 3 años. La incidencia máxima se da en finales de invierno y principios de primavera.
- Neumococo sería la segunda causa de meningitis bacteriana en niños y jóvenes y la primera causa en mayores de 20 años, con frecuencia en relación a infecciones área ORL, TCE (fistula LCR), asplenia...
- Otras bacterias implicadas:
 - Gramnegativos (E. coli...): cirugía, traumatismos y pacientes inmunodeprimidos hospitalizados.
 - S. aureus: heridas penetrantes, neurocirugía.
 - S. epidermidis: en relación con válvulas.
 - Listeria: neonatos, trasplantados, alcohólicos e inmunodeprimidos celulares.
- **LCR:** Aspecto turbio e hipertenso, celularidad importante (> 90% PMN), proteínas altas y glucosa baja. En la meningitis por listeria la monocitosis es habitual es los estadios finales, aunque puede observarse inicialmente en los pacientes inmunocomprometidos o en los pacientes con encefalitis.

C. MENINGITIS TUBERCULOSA

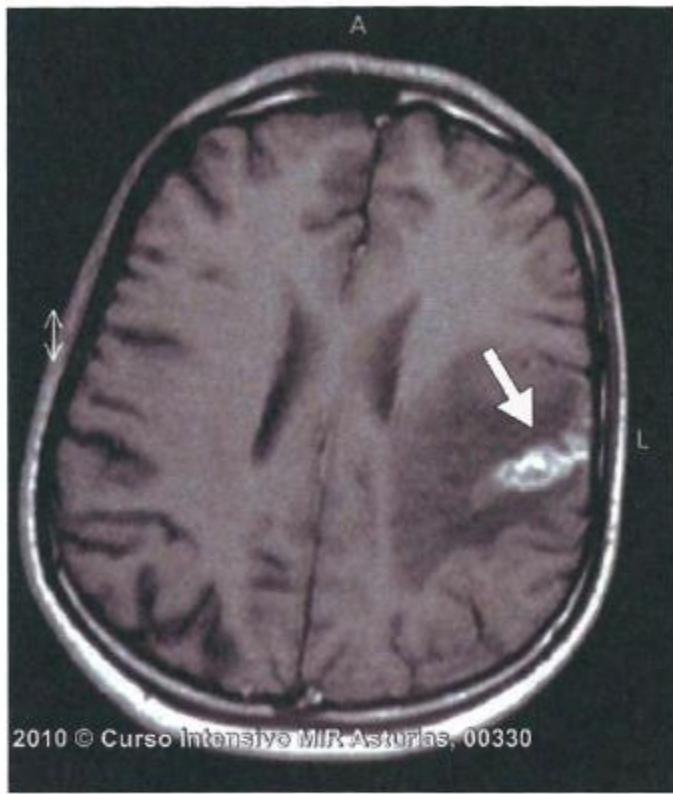
Ver Tuberculosis (Respiratorio)

- Es una de las manifestaciones extrapulmonares de la TBC.
- Es más frecuente en niños < 5 años y en adultos VIH.
- En un 50-80% de los casos se aprecian signos de antigua lesión o un patrón miliar en la Rx tórax.
- Mucha variabilidad en el cuadro clínico. Los síntomas más frecuentes son fiebre, cefalea, apatía y confusión. Curso agudo o con más frecuencia subagudo.
 - Síndrome meníngeo (frecuentemente incompleto: lo más frecuente es la cefalea progresiva)
 - Alteración del nivel de conciencia
 - **Diplopia:** Por paresia de pares craneales, la más frecuente la del VI par por hipertensión intracraneal.
 - Convulsiones (en el 50% de casos)
 - Síntomas focales hemisféricos o medulares.
 - Otras alteraciones como **SIADH**
- Las pruebas de imagen pueden evidenciar engrosamiento de cisternas basales o epéndimo. Los tuberculomas son más raros, y dan clínica focal.



Resonancia magnética cerebral, cortes axiales potenciados en T1 tras la administración de gadolinio iv. Se aprecian varias lesiones nodulares con captación anular (flechas) correspondientes a tuberculomas. Existe realce meníngeo (puntas de flecha) indicativo de afectación meníngea por la tuberculosis.

- **LCR:** aumento de proteínas (entre 100 a 800 mg/dl), glucosa disminuida (inferior a 40 mg/dl), linfocitosis (100-600/microl) y ADA aumentada. Sólo en el 20% tinción de Ziehl-Neelsen muestra BAAR, por lo que esta suele ser negativa.
- Quedan secuelas neurológicas hasta en el 25% de los casos tratados.



2010 © Curso Intensivo MIR Asturias, 00330

RNM cerebral potenciada en T1 con contraste intravenoso, que muestra una captación dural en un surco del lóbulo frontal asociada a edema vasogénico, compatible con tuberculosis.

5.2. Diagnóstico y actitud

- El tratamiento de una meningitis es muy urgente. Ante la sospecha de meningitis bacteriana se toman hemocultivos y se inicia tratamiento antibiótico empírico. Incluso en un medio extrahospitalario, con la sospecha de enfermedad meningocócica (fiebre brusca y petequias) se debe administrar antibiótico y enviar al Hospital.
- Nunca retrasar un tratamiento antibiótico por demora en la realización de la punción o de cualquier otra prueba diagnóstica.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

- El diagnóstico se confirma con el estudio del LCR.



- Si hay focalidad neurológica, edema de papila o se sospecha que el foco de infección es una sinusitis u otomastoiditis crónica con colesteatoma, se realiza primero RM ó TAC. No obstante ante la evidencia de meningitis bacteriana aguda, sin datos clínicos de hipertensión intracraneal, no está justificado el retrasar el estudio del LCR por esperar una prueba de imagen, e insistimos, en ningún caso demorar la administración de tratamiento antibiótico empírico.
- La tinción Gram es + en 75% de casos de meningitis bacteriana. El cultivo es + en el 80%.
- Las técnicas de aglutinación con látex para detectar antígenos son altamente específicas, de ahí su utilidad sobre todo en pacientes previamente tratados con antibióticos y en los que la tinción Gram y el cultivo son negativos. El problema es su variable sensibilidad.
- El hemocultivo puede llegar al 60% de positividad.

	ASPECTO	CELULARIDAD (cél/μl ó mm ³)	PROTEINAS	GLUCOSA	TINCION GRAM
NORMAL	Claro	PMN: 0 Linfocitos: 0-3	< 40 mg/dl	50-60% de glucemia (50-100 mg/dl)	Negativa
BACTERIANA	Turbio. Hipertenso	> 1000 (1000-20000) 90% PMN	100-300 mg/dl	Baja (< 40% de glucemia)	Positiva 75%
VIRICA	Claro	10-500 linfocitos (en primeras horas PMN)	Normal o ligeramente altas (< 150 mg/dl)	Normal (baja en CMV y parotiditis)	Negativa
TUBERCULOSA	Claro-fibrinoide	100-600 Linfocitos	100-800 mg/dl	Baja	Tinción Ziehl-Neelsen (+ sólo en 20% casos) ADA elevada Cloruros disminuidos

TINCION GRAM EN BACTERIANAS	SOSPECHA... (Apoyo epidemiológico)
Diplococos -	MENINGOCOCO (Niños en gral. y adultos jóvenes)
Diplococos +	NEUMOCOCO (Adultos, infecciones ORL, TCE...)
Cocos + en cadenas	ESTREPTOCOCCOS (<i>S. agalactiae</i> en RN sin profilaxis)
Bacilos +	LISTERIA (RN, trasplantados, alcohólicos)
Bacilos -	E.COLI, coliformes.... (Meningitis nosocomiales e inmunodeprimidos.)

	Aspecto	Glucosa	Células	Proteínas
Normal	Claro	Normal	1-3 linfo./mm ³	< 40mg
Meningitis Bacteriana	Turbio	↓ ↓ ↓	> 1000 (90%) PMN	↑
Meningitis Virica	Claro	Normal	Linfocitos	Normal
Meningitis Tuberculosa	Claro con fibrina	↓ ↓	Linfocitos	↑ ↑

5.3. Tratamiento empírico

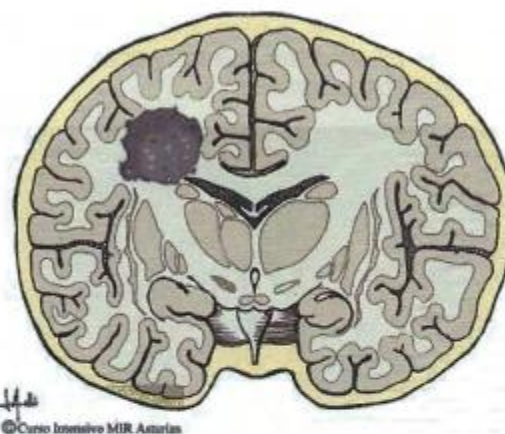
- En general se emplean cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona). En alérgicos a penicilinas el cloranfenicol es alternativa.
- En general el tratamiento dura unos 7-10 días. Sólo si hay complicaciones tipo empiema ventricular... habría que prolongarlo y hacer drenaje.

RN y < 3 meses (1)	Cefotaxima + Ampicilina
Niños > 3 meses y Adultos < 50 años (2)	Cefotaxima o ceftriaxona + Vancomicina
Adultos > 50 años, alcohólicos y personas debilitadas (1)	Cefotaxima o ceftriaxona + Vancomicina + Ampicilina
Forma intrahospitalaria, tras TCE o neurocirugía...	Ceftazidima + Vancomicina

(1) En recién nacidos, ancianos e inmunodeprimidos asociamos ampicilina para cubrir la posibilidad de *Listeria*.

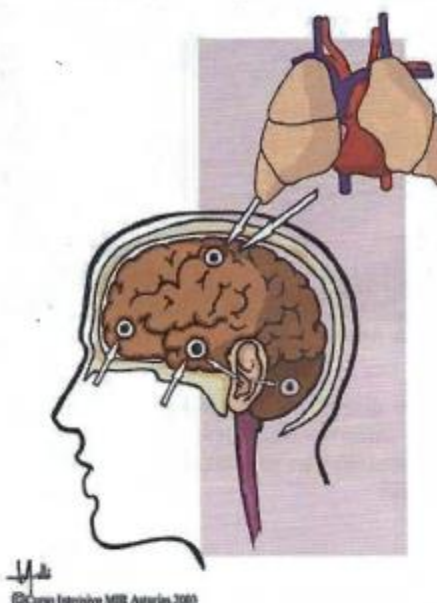
(2) En niños inmunocompetentes y adultos añadimos vancomicina por la aparición de neumococos resistentes a penicilina y cefalosporinas

5.4. Absceso cerebral



Los abscesos cerebrales pueden tener varios orígenes:

- Por extensión regional (60%):** otitis y mastoiditis (lo más frecuente) a fosa craneal media y sinusitis a fosa craneal anterior
- Metastásicos o embólicos** a partir de focos sépticos primarios (20%), p.e. bronquiectasias, absceso pulmonar, abdominal, endocarditis...
- Secundarios a cirugía previa o heridas penetrantes (8%).**
- Otro grupo lo constituyen los abscesos hematógenos en pacientes portadores de **cardiopatía congénita con desviación derecha-izquierda** o anomalías arteriovenosas pulmonares. Este grupo representa un 2% del total, pero si consideramos exclusivamente a pacientes menores de 10 años de edad, el porcentaje se eleva hasta el 30%.



Los abscesos por contigüidad suelen ser únicos, los producidos por diseminación hematógena suelen ser múltiples y se localizan con mayor frecuencia en el territorio de la arteria cerebral media, que irriga ganglios basales, tálamo, cápsula interna y a gran parte de los lóbulos frontales.

A. ETIOLOGIA

Los gérmenes más frecuentes son los aerobios (*estreptococos aerobios*), seguidos de bacterias anaerobias, aunque en muchos casos se trata de infecciones mixtas.

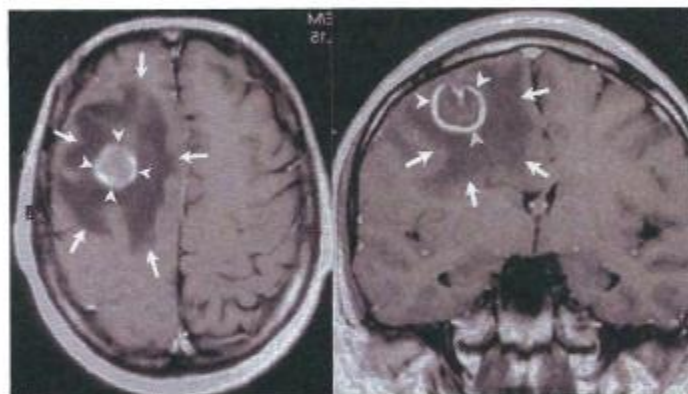
Si existen heridas penetrantes y en ADVP sospechar *S. aureus*. En inmunodeprimidos suelen asociarse gramnegativos, sospechar también *aspergillus* y *Nocardia*. En pacientes con SIDA la causa más frecuente es *Toxoplasma*.

B. CLINICA

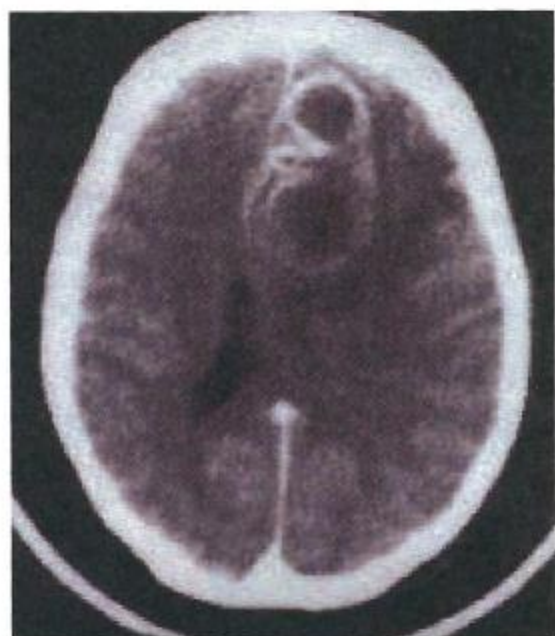
Los síntomas de presentación por orden de frecuencia son: cefalea, alteración de la conciencia, fiebre, focalidad neurológica, convulsiones, náuseas y vómitos.

C. DIAGNOSTICO

Para el diagnóstico son fundamentales las pruebas de imagen. La tomografía computarizada (CT) con contraste da una imagen característica, aunque no patognomónica: zona hipodensa rodeada de anillo hipercaptante, que corresponde a la cápsula, y de una zona de edema perilesional.



Absceso cerebral frontal derecho



Absceso cerebral de localización frontal. Captación de contraste en anillo

RMN: Más sensible que el TAC en fases precoces, más definición, más útil en lesiones múltiples, edema asociado...Es el procedimiento de elección en la evaluación de un paciente con sospecha de absceso

D. TRATAMIENTO

- Las dos bases del tratamiento de los abscesos cerebrales son:
 - la cirugía, que tiene función diagnóstica y terapéutica (punción-aspiración para drenaje o resección en bloque) y
 - los antibióticos: Ceftriaxona o cefotaxima + metronidazol vía iv durante 6-8 semanas. Si hay antecedente de herida penetrante o neurocirugía: Ceftazidima + vancomicina ó meropenem + vancomicina
- Son importantes las medidas para disminuir el edema cerebral (dexametasona con o sin manitol) y controlar las convulsiones (difenilhidantoína o valproato).
- La punción lumbar para obtener LCR está contraindicada si se sospecha absceso cerebral, es muy peligrosa incluso en ausencia de papiledema, y los hallazgos que proporciona no justifican el riesgo, ya que suele mostrar ligera pleocitosis con proteinorraquia y suele ser estéril.
- (Ver NEUROLOGIA para estudio de absceso subdural, extradural...)



RM potenciada en T1 con contraste que muestra una masa con captación en anillo y con necrosis central compatible con absceso central.

MIR 94 (3720): Una mujer de 34 años acude al Servicio de Urgencia, porque desde hace 18 horas tiene cefalea, vómitos y fotofobia. En la exploración la 1ª es de 38,5° C, y tiene rigidez de nuca. La papila es normal y en la punción lumbar el líquido cefalorraquídeo es de aspecto turbio. ¿Cuál es la conducta clínica más apropiada en este momento?

- Iniciar el tratamiento antibiótico empírico inmediatamente.*
- Administrar tratamiento sintomático únicamente, hasta no disponer de alguna información microbiológica.
- Realizar TAC craneal.
- Debe esperarse a los resultados del análisis de células y proteínas del LCR.
- Poner 40 mg. de prednisona I.V. para evitar secuelas cicatriciales.

MIR 97 (5228): Varón de 22 años con cefalea frontal intensa, de 3 horas de duración, acompañada de vómitos, somnolencia y fotofobia, con buen estado general. Exploración: Temperatura axilar de 37,8°C y rigidez de nuca. LCR claro con 300 linfocitos por mmc. Como antecedentes existía un cuadro gripal 10 días antes. El Diagnóstico más probable será:

- Tumor cerebral.
- Meningitis meningocócica.
- Meningitis vírica.
- Jaqueca.
- Sarcoidosis.

MIR 00 (FAMILIA) (6528): Una joven de 18 años con historia de anorexia y depresión leve en los últimos meses acude a un servicio de urgencias por cefalea y fiebre de cuatro días de evolución, por lo que fue tratada con un antibiótico que no recuerda. El examen neurológico evidenció leve rigidez de nuca, el escáner craneal fue normal. La punción lumbar mostró un LCR con 550 leucocitos por mm³, proteinorraquia de 350 mg/dl y glucorraquia de 8 mg/dl. Señale el diagnóstico menos probable, entre los siguientes:

- Meningitis tuberculosa.
- Meningitis por neumococo.
- Meningitis por meningococo "decapitada".
- Meningitis viral*
- Meningitis por *Hemophilus influenzae*.

Nota: La glucorraquia es clave para contestar esta pregunta.

MIR 00 (FAMILIA) (6555): Un paciente de 67 años presenta cefalea, confusión y fiebre de 38°C, desde hace 2 semanas. En la exploración se aprecia rigidez de nuca y parálisis del VI par craneal del lado izquierdo. El TAC craneal muestra un aumento de densidad en cisternas basales. El LCR presenta 300 células (80% linfocitos), glucosa 20 mg/dL, proteínas 200 mg/dL. La tinción de gram no muestra gérmenes y el Zhiel es negativo. ¿Cuál es su diagnóstico?

- Meningitis meningocócica.
- Meningitis neumocócica.
- Meningitis tuberculosa.*
- Meningoencefalitis herpética.
- Meningitis por Criptococo.

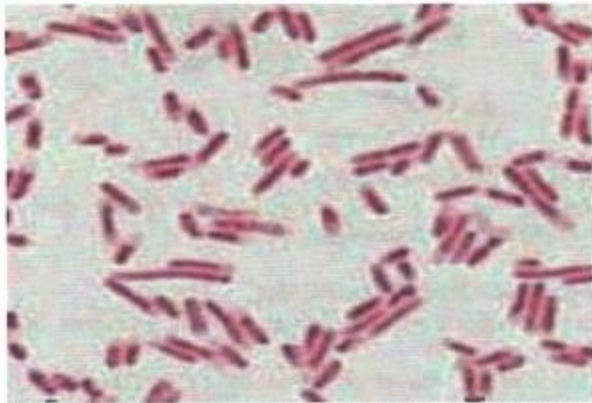
1. Generalidades

1.1. Microbiología

- Bacilos gramnegativos aerobios o anaerobios facultativos.
- Metabolismo fermentativo (fermentan glucosa)
- Oxidasa negativos
- Catalasa positivos
- Reducen nitratos a nitritos.
- No exigentes nutricionalmente (crecen en medios de cultivo ordinarios).
- Móviles por flagelos peritricos, excepto Klebsiella y Shigella (inmóviles). Los flagelos peritricos son varios dispuestos rodeando la bacteria. E. coli y vibrios tienen flagelos polares.
- No capsulados (excepto Klebsiella y E. coli en determinadas circunstancias)

Esquema útil en la diferenciación microbiológica de bacilos gram-negativos aerobios:

GRAM- AEROBIOS	Fermentación Azúcares	Metabolismo oxidativo
Bacilos entéricos o enterobacterias	+	-
Bacilos no entéricos (Pseudomonas-Haemophilus...)	-	+
Familia Vibrionaceae	+	+



Los bacilos gramnegativos aparecen como bastones de color rojo en la tinción Gram

ANTIGENOS

- Antígeno capsular K
- Antígeno somático O. El lipopolisacárido de la membrana externa tiene dos fracciones: el polisacárido corresponde al antígeno O. La parte interna o lípido A es la endotoxina.
- Ag. flagelar H: especies móviles
- Ag. F: lo tienen las cepas fimbriadas
- Antígeno de virulencia Vi

1.2. Clasificación clínica familia enterobacteriaceae

ENTEROBACTERIAS COMENSALES

Escherichia coli
Klebsiella
Proteus
Enterobacter
Citrobacter
Serratia
Morganella
Providencia
Hafnia...

ENTEROBACTERIAS PATOGENAS

Salmonella
Shigella
Yersinia

1.3. Diagnóstico

CULTIVO

- Medios no selectivos: Agar sangre
- Medios selectivos-diferenciales:
 - Agar McConkey, agar EMB: diferencian bacterias que fermentan lactosa de las que no.
 - Agar SS: Específico para Salmonellas y Shigellas.



IDENTIFICACIÓN METABÓLICA

Pruebas que detectan la presencia de determinados enzimas. Vemos algunos ejemplos ilustrativos de su utilidad en la clínica:

Fermentación lactosa

- Lactosa +: E. coli, klebsiella, enterobacter (comensales)
- Lactosa -: Salmonella, Shigella, Yersinia (patógenas)

Presencia de ureasa

- Ureasa +: Proteus, klebsiella, Serratia
- Ureasa -: El resto

Indol (utilización de triptófano):

- Indol +: Proteus vulgaris
- Indol -: Proteus mirabilis

Producción de SH₂:

- SH₂ +: Salmonella
- SH₂ -: Shigella

TIPIFICACIÓN POR SEROLOGÍA

Suele hacerse según antígeno O.

También se pueden hacer análisis de ácidos nucleicos, detectar toxinas por bioensayos y sondas DNA...

2. Enterobacterias comensales

Bacilos entéricos que colonizan el intestino (comensales), forman la flora aerobia del colon. Las enterobacterias son en general muy frecuentes en el medio ambiente y en el intestino de muchos animales.

En determinadas circunstancias (pacientes debilitados, inmunodeprimidos...) pueden causar infecciones oportunistas, generalmente infección urinaria (más frecuente en pacientes con sondajes o anomalías de vías), pero también pueden producir neumonías, meningitis y sepsis; de hecho constituyen la primera causa de infección nosocomial, (más adelante, en el apartado 3 revisamos infecciones nosocomiales).

- E. coli y otras enterobacterias son la primera causa de neumonía adquirida en el hospital (nosocomial).
- E. coli y otras enterobacterias son la primera causa de peritonitis primaria o espontánea en pacientes con cirrosis e hipertensión portal. Recordar que la peritonitis primaria asociada a síndrome nefrótico es más frecuente por S. pneumoniae. En las peritonitis secundarias (por perforación de víscera hueca) encontramos flora mixta (enterobacterias, anaerobios y enterococo faecalis).
- Enterobacter causa brotes epidémicos hospitalarios, (tendencia a contaminar sueros venosos glucosados).
- Serratia, aunque clasificada como enterobacteria, coloniza con más frecuencia tracto respiratorio y urinario que gastrointestinal. Frecuente en UCI, unidad de quemados... (contamina respiradores mecánicos).

TRATAMIENTO

- En general las enterobacterias responden a cefalosporinas, aminoglucósidos y quinolonas.
- El tratamiento empírico, esperando resultados de un antibiograma, suele hacerse con cefalosporinas de 3ª o 4ª generación, asociadas a aminoglucósidos.
- Son muy eficaces carbapenemes y monobactámicos, suelen reservarse para infecciones graves.

Además de ser patógenos hospitalarios oportunistas, se han relacionado con algunas infecciones producidas en la Comunidad, veremos los cuadros más importantes de E. coli, Klebsiella y Proteus.

2.1. Escherichia Coli

Es la más frecuente, supone el 80% de la flora aerobia del intestino.



E. coli es móvil por cilios y flagelos

A. CUADROS CLINICOS NO HOSPITALARIOS

a) INFECCIONES URINARIAS

E. coli es la primera causa de infecciones urinarias agudas: cistitis, pielonefritis, bacteriuria asintomática..... (Ver Nefrología)



© Curso Intensivo MIR Asturias 2005

b) GASTROENTERITIS

La transmisión es fecal-oral, por contaminación del agua y alimentos. A diferencia de las cepas comensales, hay cepas que se comportan como patógenos obligados:

- Cepas ENTEROTOXIPATOGENAS:
 - Poseen toxinas de codificación plasmídica responsables de gastroenteritis aguda. El componente A de la toxina facilita la adherencia a células intestinales y el B penetra activando la adenilciclasa y produce un aumento de AMPc con vertido acuoso y de electrolitos a la luz. Esta toxina es similar a la cólerica.
 - Aparecen en países en vías de desarrollo y causan gastroenteritis infantiles hasta los 3 años de edad, luego éstos desarrollan inmunidad.

- Son las responsables de la típica **diarrea del viajero**, cuadro de 1- 3 días de incubación y que a veces causa importante deshidratación, afecta a personas de países desarrollados que viajan a estas zonas endémicas.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

- Cepas ENTEROPATOGENAS:

- Lesionan la mucosa (adherencia y borramiento de microvellosidades). No actúan por toxinas.
- Causan diarrea acuosa con rápida deshidratación en lactantes, sobre todo en algunos países endémicos.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2003

- Cepas ENTEROINVASORAS:

Destrucción de la mucosa causando un cuadro disentérico (mismo plásmido que shigelas).

- Cepas ENTEROHEMORRAGICAS:

- Colitis hemorrágica sin fiebre. Son no invasoras (**test de Sereny negativo**).
- Relacionadas con el consumo de carne picada de vaca poco cocinada y otros alimentos, sobre todo en relación a comida rápida (hamburguesas...).
- Pueden causar Sd. Hemolítico-Urémico (anemia hemolítica microangiopática), sobre todo en niños y ancianos, predominando el serotipo 0157:H7.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

SD. HEMOLITICO-UREMICO
(Ver Hematología)

CAUSA

- BGN: Cepas E.coli enterohemorrágicas y S. dysenteriae.
- En niños: origen intestinal.
 - En embarazadas: postparto.

MANIFESTACIONES

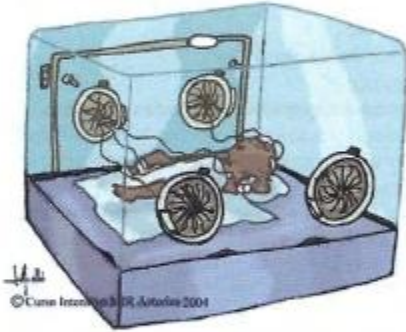
- Anemia hemolítica microangiopática
- Trombopenia por consumo
- I. Renal (oliguria, ↑ creatinina, hematuria)
- HTA
- Coagulación normal.
- No hay tratamiento específico.

Tratamiento Gastroenteritis:

Reposición de agua y electrolitos. No esenciales los antibióticos (quinolonas, azitromicina), aunque algunos autores los recomiendan en la profilaxis de la diarrea del viajero en casos especiales.

c) INFECCIONES EN NEONATOS

E. coli es la primera causa de sepsis y meningitis en neonatos (cuando se hace profilaxis de St. beta - hemolíticos del grupo B). Las cepas que producen mayor número de meningitis en R.N. son las K1.



MIR 97 (5269): ¿Cuáles son los microorganismos más frecuentes involucrados en la peritonitis bacteriana aguda espontánea del paciente cirrótico?

1. Estreptococo viridans.
2. Estafilococo epidermidis.
3. Bacilos Gram negativos.
4. Cocos Gram positivos.
5. Anaerobios.

En adultos la peritonitis bacteriana aguda espontánea o primaria aparece generalmente coincidiendo con una cirrosis hepática, y siempre en pacientes con ascitis. Un 10% de las cirrosis hepáticas se complican con peritonitis espontánea. También se ha descrito este cuadro en hepatitis víricas graves, en ascitis por insuficiencia cardíaca y en niños con síndrome nefrótico. En las peritonitis primarias los gérmenes implicados son casi siempre bacilos Gram negativos, sobre todo Escherichia coli; con mucha menos frecuencia cocos Gram positivos como estreptococos, enterococos o neumococo. Casi siempre son peritonitis monomicrobianas y es excepcional aislar anaerobios. En cambio, en la peritonitis secundaria, lo característico es hallar una flora mixta donde están implicados bacilos Gram negativos y anaerobios.

MIR 97 (5259): ¿Cuál de los siguientes microorganismos causantes de gastroenteritis NO está relacionado con la aparición de artritis reactiva?

1. Escherichia coli.*
2. Shigella flexneri.
3. Salmonella enteritidis.
4. Yersinia enterocolitica.
5. Campylobacter jejuni.

Las artritis reactivas se relacionan con enterobacterias invasivas.

MIR 01 (7105): ¿Cuál es el patógeno involucrado más frecuentemente en la "diarrea del viajero"?

1. Salmonella.
2. Giardia Lamblia.
3. Campylobacter.
4. Entamoeba Hystolítica.
5. Escherichia Coli.*

MIR 02 (7422): Niña de 3 años que presenta afectación brusca del estado general dentro del contexto de un cuadro febril con diarrea mucosanguinolenta. A la exploración aparece pálida y somnolienta, la auscultación cardiopulmonar es normal, el abdomen doloroso y el resto del examen físico sólo revela la presencia de petequias puntiformes diseminadas. La orina es hematórica y se constata hipertensión arterial. El hemograma muestra Hb 7g/dl, 17.000 leucocitos con neutrofilia, 37.000 plaquetas con normalidad de las pruebas de coagulación. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

1. Sepsis por Salmonella.
2. Púrpura de Schönlen-Henoch.
3. Glomerulonefritis aguda post-infecciosa.
4. Síndrome hemolítico-urémico.*
5. Coagulación intravascular diseminada.

MIR 03 (7729): Uno de los siguientes microorganismos NO tiene su hábitat natural en la boca ni en la nasofaringe. Señálelo:

1. Estreptococo del grupo "Viridans".
2. Haemophilus Influenzae.
3. Moraxella Catarrhalis.
4. Bacteroides.
5. Escherichia Coli.*

MIR 05 (8249): ¿Cuál es el agente causal de infección urinaria más frecuente en una mujer sin enfermedades generales o locales de base?

1. Proteus Mirabilis.
2. Klebsiella Pneumoniae.
3. Corynebacterium Urealepticum.
4. Escherichia Coli.*
5. Staphylococcus Saprophyticus.

MIR 06 (8292): Mujer de 73 años que empieza con cuadro de escalofríos, fiebre de 39°C, ictericia y dolor en hipocondrio derecho. Ecografía: vía biliar dilatada y cálculo en colédoco. Se hacen hemocultivos y se inicia tratamiento antibiótico. ¿Qué germen es el MENOS necesario que quede cubierto por los antibióticos en espera del resultado del cultivo?

1. Estafilococo aureus.*
2. Escherichia coli.
3. Bacteroides.
4. Enterococo.
5. Klebsiella.

MIR 09 (9266): Un niño de tres años de edad ingresa en el hospital por un síndrome hemolítico-urémico (SHU) aparecido después de tres días de diarrea sanguinolenta sin fiebre. ¿Cuál es el agente causal más probable de este síndrome diarreico asociado al SHU?

1. Rotavirus.
2. Yersinia Enterocolitica O3.
3. Giardia histestinalis.
4. Escherichia Coli O157:H7.*
5. Ascaris Lumbricoides.

MIR 11 (9732): Gestante de 27 años, 30 semanas de gestación. Acude a Urgencias por notar desde ayer dolor en región lumbar izquierda y disuria. No tiene sensación febril. Refiere infecciones del tracto urinario (ITU) reiteradas. En el análisis de orina se observan: Hb 3+, leucocitos 3+, nitritos 2+. Sedimento: 15-20 leucocitos/campo y 5-10 hemafes/campo. Ante la conveniencia de instaurar un tratamiento antibiótico empírico, ¿cuál de los siguientes microorganismos es el responsable más frecuente de ITU en las gestantes?

1. Escherichia coli.*
2. Enterococcus faecalis.
3. Streptococcus agalactiae.
4. Proteus mirabilis.
5. Staphylococcus saprophyticus.



repeMIR

E. coli es la causa más frecuente de infecciones urinarias agudas (4) y el germen más frecuente implicado en la diarrea del viajero (2). (6+)



repeMIR

E. coli O157 H7 produce diarrea mucohemorrágica en niños y puede desencadenar un síndrome hemolítico-urémico (HTA, insuficiencia renal, anemia hemolítica micro-angiopática, trombopenia por consumo, coagulación normal). (4+)

2.2. Neumonía por Klebsiella Pneumoniae

Klebsiella pneumoniae puede causar una neumonía extrahospitalaria. Frecuente en alcohólicos, diabéticos y EPOC



- Produce necrosis. Forma abscesos y empiema y abomba las cisuras ("Neumonía pesada"). Afectación característica del lóbulo superior derecho.
- Expectoración sanguinolenta marrón-oscuro (en "jalea de grosella").



Neumonía por *Klebsiella pneumoniae*

TRATAMIENTO:

- Carbapenem
- Fluoroquinolonas
- Cefalosporina 4^o generación

2.3. Infecciones urinarias por Proteus

Proteus es una enterobacteria muy móvil (muchos flagelos), lactosa negativo y ureasa positivo. *Proteus mirabilis* es indol negativo, el resto (*Proteus vulgaris*...) son indol positivos.

P. mirabilis es responsable de la mayoría de las infecciones por *Proteus*. La infección urinaria es más frecuente en pacientes con patología obstructiva o sondajes permanentes.

Proteus desdobra la urea y al alcalinizar la orina facilita la formación de cálculos coraliformes de fosfato amónico magnésico (estruvita), que pueden producir obstrucción (dilatación sistema pielo-calicial) e insuficiencia renal.



TRATAMIENTO

- *P. mirabilis* es sensible a cefalosporinas de cuarta generación (cefepima), imipenem, TMP-SMZ y quinolonas, y resistente a tetraciclinas.
- Según Harrison, cuando *Proteus* se asocia a cálculos, sólo se puede erradicar eliminando los mismos.

MIR 03 (7727): Hombre de 20 años con clínica de infección urinaria. En el urocultivo se aísla una cepa con fenotipo sensible de *Proteus Mirabilis*. Señale el antimicrobiano **MENOS** apropiado para tratar esta infección:

1. Trimetoprim-sulfametoxazol.
2. Cefuroxima.
3. Ciprofloxacino.
4. Amoxicilina/ácido clavulánico.
5. Nitrofurantoina.*

Esta bacteria produce grandes cantidades de ureasa, la cual hidroliza la urea a amoníaco y a su vez alcaliniza la orina. Este hecho conduce a la precipitación de compuestos orgánicos e inorgánicos y a la formación de cristales de estruvita (fosfato amónico-magnésico) y de carbonato-apatita, originando cálculos coraliformes. La detección de *proteus* obliga a investigar la presencia de cálculos. Una infección urinaria por *Proteus* en un varón joven nos debe hacer sospechar cálculos o alguna anomalía u obstrucción de la vía urinaria.

Tenemos dos razones para evitar nitrofurantoina, por un lado los antisépticos urinarios se utilizan en infecciones urinarias de vías bajas, pero no en infecciones complicadas o de vías altas. Además, de cuantos antimicrobianos se ofertan la Nitrofurantoina reduce su actividad a pH alcalino, por lo que su utilización no es aconsejable ante este caso clínico.

MIR 06 (8379): Una mujer de 42 años de edad con antecedentes de múltiples infecciones urinarias de repetición presenta en la actualidad fiebre de 38°C, leucocitosis y dolor lumbar difuso. En la exploración radiológica presenta una litiasis coraliforme izquierda (estruvita). ¿Cuál es el germen que con mayor probabilidad crecerá en el cultivo de orina? :

1. *Escherichia coli*.
2. *Citrobacter freundii*.
3. *Clamidia trachomatis*.
4. *Streptococcus sp.*
5. *Proteus mirabilis*.*

MIR 07 (8632): Un hombre de 66 años, diagnosticado de hiperplasia benigna de próstata, presenta un cuadro de fiebre con escalofríos. El examen de orina muestra que su pH es 8,5. El sedimento urinario contiene cristales de estruvita (MgNH4PO4). Señale la respuesta correcta:

1. Padece una acidosis tubular que le impide acidificar la orina.
2. El pH urinario, normal en este paciente, descarta una infección.
3. Cualquier proceso infeccioso bacteriano urinario, eleva el pH.
4. Debe sospecharse una infección urinaria por gérmenes que degradan la urea.*
5. El pH básico y la presencia de cristales triples, sugieren infección por candidas.

MIR 09 (9160): Una paciente de 52 años de edad ingresa por fiebre de 38,5°C con leucocitosis 16.000 10⁹/L y dolor difuso, en hemiabdomen izquierdo. En un estudio radiológico se observa una litiasis pseudocoraliforme izquierda y en el TAC abdominal se evidencian cavidades dilatadas a nivel calicial de riñon ipsilateral. Al realizar un urocultivo, ¿cuál es el germen más frecuente que esperamos encontrar? :

1. *Escherichia Coli*.
2. *Citrobacter Freimdii*.
3. *Proteus Mirabilis*.*
4. *Salmonella Typhi*.
5. *Chlamidya Trachomatis*.

MIR 10 (9408): Una mujer de 40 años ingresa en el servicio de urgencias con fiebre de 38°C y dolor lumbar derecho. En la analítica destacan 25.000 leucocitos/mm³ con desviación a la izquierda y en la ecografía abdominal se evidencia una litiasis coraliforme. Al realizar un urocultivo ¿cuál es el microorganismo que esperamos encontrar? :

1. *Escherichia coli*.
2. *Enterococcus faecalis*.
3. *Salmonella typhi*.
4. *Candida albicans*.
5. *Proteus mirabilis*.*

repeMIR

Proteus mirabilis produce cálculos coraliformes de estruvita al alcalinizar la orina (por ureasa). (7+)

3. Revisión infecciones nosocomiales

3.1. Definición

Infecciones adquiridas en el hospital, es decir, que no existían ni estaban incubándose al ingreso. Se considera desde un punto de vista práctico que son nosocomiales las infecciones que se manifiestan después de las 48 horas de un ingreso hospitalario, y también hasta los 10 días después del alta hospitalaria.



Durante la década de los 90, por iniciativa de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, se realizaron estudios nacionales de prevalencia anual (proyecto EPINE), englobando una amplia representación de los hospitales españoles.

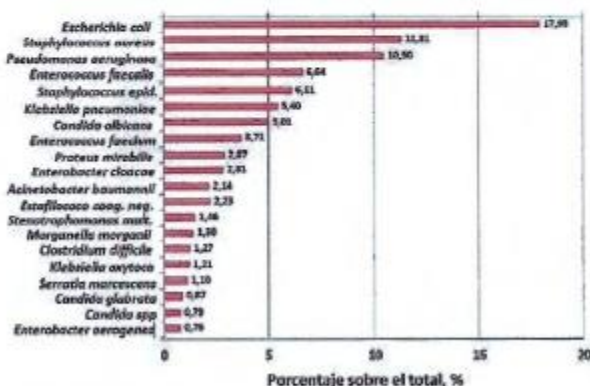
3.2. Etiología y epidemiología

- En primer lugar Bacilos Gram negativos: *E. Coli*, *Pseudomonas*, *klebsiella*, *proteus*, *acinetobacter*...
- En segundo lugar cocos Gram positivos: *S. aureus* (siendo cada vez más frecuentes las cepas resistentes a metilicina), *S. epidermidis* y *enterococos*.
- *Candida* es también muy frecuente, cada vez más, y se asocia sobre todo a catéteres vasculares centrales (nutrición parenteral).

Las etiologías pueden variar según tipo de hospital, área específica... Los agentes etiológicos responsables también han variado a lo largo de los años.

Según última revisión publicada de EPINE, que hace referencia al año 2012, esta sería la distribución porcentual de los patógenos más frecuentes asociados a infecciones nosocomiales en España agregando resultados de 1990 a 2012, y como vemos globalmente predominarían bacilos Gram-.

Los patógenos más prevalentes en las infecciones nosocomiales Distribución porcentual %. EPINE-EPPS 2012



Fuente: Estudio EPINE (Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, 2013)

Recientemente han preguntado por el *Acinetobacter baumannii*, se trata de un cocobacilo gramnegativo, su hábitat es la piel, aunque puede colonizar aparato digestivo y respiratorio, es frecuente en ambiente hospitalario y en pacientes colonizados, se disemina sobre todo a través de las manos del personal sanitario. Respecto a su tratamiento es importante destacar que no es sensible a todos los beta-lactámicos, y suele presentar un patrón de multirresistencia (frecuente en gramnegativos que causan infección nosocomial).

Los factores de riesgo más importantes de infección nosocomial en conjunto han sido, por orden:

1. Intubación
2. Catéter vascular central
3. Catéter urinario
4. Catéter vascular periférico

Transmisión: El mecanismo clásico más frecuente es a través de las manos del personal (contagio directo), el contagio indirecto por fmites, secreciones y la vía aérea son menos importantes.

Dentro del hospital hay **zonas de especial riesgo:** UCI (alrededor del 30% del total), unidad de neonatología, unidad de quemados y unidad de hemodiálisis.

3.3. Localización

Hace años las infecciones urinarias eran las más frecuentes. Desde marzo de 2003 se constata que las infecciones respiratorias (neumonías, bronquitis...) han pasado a ocupar el primer lugar como infecciones nosocomiales más frecuentes, seguidas de las urinarias, y éstas con una frecuencia muy parecida a las quirúrgicas. Un factor que puede estar influyendo en la reducción de las tasas de infección urinaria es el empleo ya generalizado de sistemas cerrados de drenaje urinario

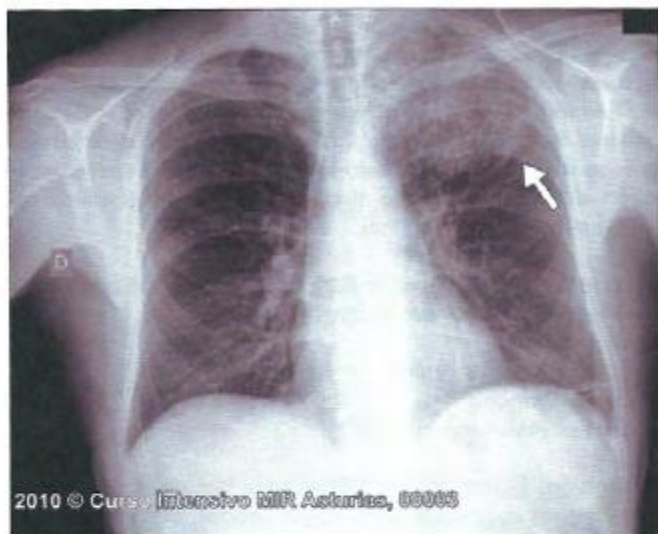
La novedad más importante del último informe EPINE 2012 (publicado en 2013) es que las infecciones quirúrgicas se han convertido en la causa más frecuente de infección nosocomial, seguidas de respiratorias y urinarias, pero este orden suele oscilar cada año...

Según el estudio EPINE, la tasa de infección nosocomial en España se ha venido reduciendo. En esta reducción influyen muchos factores, que van desde el tamaño de los hospitales (los hospitales mayores presentan tasas más altas de infección nosocomial) hasta la duración de las estancias (las estancias hospitalarias más cortas se asocian a tasas más bajas de infección), aumento de intervenciones endoscópicas y menos invasivas...

3.4. Infecciones más importantes

NEUMONÍA NOSOCOMIAL:

- **Criterio diagnóstico:** "Presencia de un infiltrado de nueva aparición en la radiografía de tórax, junto con fiebre y secreciones traqueobronquiales purulentas, o leucocitosis" (SEPAR). En pacientes que requieren ventilación mecánica estos criterios son poco específicos, ya que otras entidades no infecciosas pueden simular el mismo cuadro (embolismo, neumonitis química por aspiración, hemorragia pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva...) por lo que se requieren otras evidencias (confirmación microbiológica e histológica).
- **Factores asociados:** Mayor riesgo en pacientes de UCI, sobre todo intubados, también pacientes con alteración del nivel de conciencia y con enfermedad pulmonar crónica. La toma de antiácidos es factor de riesgo por favorecer la colonización gástrica.
- El **mecanismo** principal es la aspiración.
- **Etiología:** Los gérmenes más frecuentemente implicados son los bacilos gramnegativos aerobios, sobre todo *pseudomonas* y *enterobacterias*.



Radiografía PA de tórax donde vemos un aumento de densidad en lóbulo superior izquierdo con signo de alveolograma aéreo en su interior y tendencia a la consolidación, sin pérdida de volumen, compatible con neumonía del lóbulo superior izquierdo.

- **Diagnóstico etiológico:** Ante la sospecha de neumonía nosocomial es preciso obtener al menos dos hemocultivos seriados y cultivo de líquido pleural si se evidencia su presencia. En los pacientes ventilados mecánicamente, siempre será aconsejable obtener muestras mediante aspirado endotraqueal o fibrobroncoscopia.
- **Tratamiento:** Depende del germen, aunque inicialmente muchas veces es preciso tratamiento empírico según la gravedad de la neumonía, factores de riesgo del paciente y sospecha de germen. Ver Respiratorio.

INFECCIONES URINARIAS:

- **Criterio diagnóstico:** Urocultivo positivo para más de 10⁵ UFC/mL (En paciente sondado siempre se recoge la muestra del catéter vesical)
- **Factores asociados:** sondajes prolongados, sexo femenino y ausencia de tratamiento con antibióticos.
- **Etiología:** Bacilos gramnegativos: *E. coli*, *Pseudomona*, (dentro de los G+ el enterococo). (Ver Nefrología)

INFECCIONES QUIRÚRGICAS:

- Los pacientes quirúrgicos tienen 3 veces más riesgo de tener infección nosocomial que los no quirúrgicos.
- En pacientes quirúrgicos la infección nosocomial más frecuente es la superficial o de herida quirúrgica (más frecuente que quirúrgicas profundas, de órgano...)

Infección de herida quirúrgica:

- **Criterio diagnóstico:** Pus en la incisión y fiebre.



- **Factores asociados:** Tipo de herida (limpia, contaminada...), comorbilidad del paciente (ASA III y IV), tipo de intervención (más en neoplasias digestivas, traumatismos y trasplantados), duración de la intervención y estancia hospitalaria prolongada.
- **Clasificación de las heridas según NRC (National Research Council):**
 - **Cirugía limpia:** No se aborda ninguna superficie o cavidad colonizada o infectada (a excepción de piel), y no se actúa sobre tejidos inflamados.
 - **Cirugía limpia-contaminada:** Se abordan cavidades colonizadas, pero sin infección activa ni inflamación.
 - **Cirugía contaminada:** Se produce contaminación del campo quirúrgico (ocurre una perforación de víscera hueca...)
 - **Cirugía sucia:** Se abordan infecciones preexistentes (cirugía de una peritonitis...)
- **Etiología:**
 - Globalmente *S. aureus*, porque la infección de herida quirúrgica es la más frecuente.
 - **Según proceso quirúrgico:**
 - Piel y procesos de cirugía limpia: *S. aureus*
 - Cirugía gastrointestinal y de vías urinarias: Enterobacterias (*E. coli*)
 - Ginecología: Enterobacterias y estreptococos.

BACTERIEMIA

- Implica hemocultivos + sin manifestaciones clínicas
- El **origen** es:
 - **secundaria** a un foco específico en el 70% de casos (infección quirúrgica, abdominal, urinaria, neumonía...).
 - **primaria** en el 30% (no se identifica foco infeccioso), suele estar asociada a dispositivo intravascular.
- **Gérmenes:** *S. epidermidis*, *S. aureus*, bacilos gramnegativos, enterococos, *Candida* (asociada a nutrición parenteral).

3.5. Prevención de la infección nosocomial

- El correcto lavado de manos del personal parece ser una de las medidas más eficaces en varios estudios, así como las precauciones de barrera en los contactos con los pacientes (uso de guantes, no tocar heridas con las manos en las curas...).



Contagio intrahospitalario

- Vigilar situaciones predisponentes y alertar al personal de enfermería sobre los mismos (apósitos sucios, posturas que favorecen la aspiración de secreciones, fallos de aislamiento...)
- Aplicación racional de instrumentos invasivos, retirándolos lo antes posible cuando no sean necesarios clínicamente.
- Es importante limitar la profilaxis antibiótica quirúrgica al período perioperatorio.

- Limitar el espectro del tratamiento antibiótico una vez aislado el germen patógeno.
- Medidas específicas: Utilizar sistemas cerrados de drenaje urinario, asepsia en la colocación de catéteres endovasculares...



Sistema cerrado de drenaje urinario

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN QUIRÚRGICA (O POSTOPERATORIA):

- Medidas de asepsia quirúrgicas para evitar la contaminación exógena (esterilización instrumentos, lavado quirúrgico de manos...).
- Preparación del paciente para evitar la contaminación por gérmenes del propio paciente: preparación general (tratar desnutrición, control de glucemia en diabéticos...), antibioterapia profiláctica, antisepsia cutánea, técnica quirúrgica correcta.
- **Antibioterapia profiláctica:**
 - Indicada en cirugía limpia con colocación de prótesis u otros factores, y en cirugía contaminada. Controvertido su uso en cirugía limpia no protésica (una mastectomía...)
 - Pauta como monodosis a dosis elevadas en el momento de inducir la anestesia (se valorarán más dosis si la intervención se alarga...). Los antibióticos más empleados son cefalosporinas de 1ª y 2ª generación y amoxicilina-clavulánico
 - Si hay infección el tratamiento dependerá de localización... muchas veces será empírico.

En resumen:

- Gérmenes más frecuentes: Bacilos Gram - (E. coli y pseudomonas) seguidos de Cocos Gram + (S. aureus, epidermidis y enterococos)
- Localización por orden: Recientemente quirúrgicas, seguidas de respiratorias (neumonías y otras) y urinarias.

MIR 02 (7459): En las últimas décadas existe un interés muy especial en la vigilancia y el control de las infecciones nosocomiales dada su incidencia, lo cual ha motivado que se dicten normas por las que los médicos pueden contribuir al control de estas infecciones. Entre las siguientes normas, una de ellas es **FALSA**:

1. Retirar los aparatos invasivos con prontitud cuando dejen de ser clínicamente necesarios.
2. Limitar la profilaxis antimicrobiana quirúrgica al período perioperatorio.
3. Dictar rápidamente las precauciones de aislamiento adecuadas en los pacientes infectados.
4. Ampliar el espectro del tratamiento antibiótico una vez aislado el germen patógeno.*
5. Alertar al personal de enfermería sobre las situaciones que favorecen la infección.

MIR 06 (8300): Las infecciones quirúrgicas forman parte de las más frecuentes infecciones nosocomiales, provocando un incremento notable de la morbilidad y de los costos asistenciales y sociales de los pacientes. Hay algunas medidas que consiguen reducir estas infecciones. Indique cuál es la más eficiente, es decir la que con un menor costo consigue una mayor reducción de las infecciones y que por ello figura en primer lugar en la mayoría de los textos actuales, tanto para médicos generales como para médicos especialistas:

1. Nutrir al enfermo adecuadamente, ingresándolo para un mejor control en el hospital tres días antes de la intervención.
2. Darle antibióticos profilácticos de bajo coste.
3. Evitar las transfusiones.
4. Reducir todo lo posible la estancia preoperatoria del enfermo, ingresándolo el mismo día de la intervención o, todo lo más, la tarde anterior.*
5. Elegir a un cirujano rápido.

MIR 06 (8404): Los bacilos gram-negativos se implican con mayor frecuencia que los cocos gram-positivos en una de las siguientes infecciones:

1. Artritis séptica.
2. Neumonía nosocomial.*
3. Infección asociada a catéter.
4. Meningitis extrahospitalaria.
5. Endocarditis sobre válvula protésica.

MIR 06 (8410): Una mujer de 87 años con Enfermedad de Alzheimer que lleva una semana encamada por una infección de vías respiratorias tiene una úlcera por presión de estadio III de 10 x 12 x 2 cm de profundidad en el sacro. La herida está cubierta de tejido necrótico y exudado abundante amarillo verdoso y con mal olor. La piel circundante es eritematosa y caliente. ¿Cuál de los siguientes es el tratamiento inicial más apropiado?:

1. Cultivos, debridación química y antibióticos tópicos.
2. Cultivos, hemocultivos y antibióticos locales.
3. Cultivos, hemocultivos, debridación quirúrgica y antibióticos locales.
4. Hemocultivos, debridación química y antibióticos intravenosos.
5. Hemocultivos, debridación quirúrgica y antibióticos intravenosos.*

MIR 07 (8600): Los gérmenes que con mayor frecuencia infectan las heridas quirúrgicas limpias son:

1. Género Staphylococcus.*
2. Enterobacteriáceas.
3. Bacteroides sp.
4. Pseudomona aeruginosa.
5. Streptococcus sp.

MIR 08 (8921): La pauta más consensuada para administrar antibióticos de forma profiláctica en cirugía es:

1. Cada 8 h. el día antes y el día de la intervención
2. Cada 12 h. el día antes y el día de la intervención.
3. Monodosis en el momento de la inducción anestésica.*
4. Tres dosis postoperatorias.
5. Monodosis intraoperatoria.

Los agentes antibacterianos se administran de modo profiláctico en cirugía mediante una pauta de monodosis en el momento de la inducción anestésica. El objetivo de esta práctica es minimizar la presencia de bacterias en la zona quirúrgica, procedentes del entorno, de la piel de los integrantes de equipo y de la propia microbiota del paciente y por ello (salvo en cirugía colorrectal) se dirige frente a cocos grampositivos)

MIR 11 (9733): Acinetobacter baumannii es un microorganismo asociado a infección nosocomial que se caracteriza por:

1. Ser un bacilo Gram positivo fermentador de azúcares.
2. Ser un parásito obligado de células de riñón humanas.
3. Su facilidad para mantenerse y diseminarse en el hospital exclusivamente a través de las conducciones de aire.
4. Ser sensible a todos los antibióticos beta-lactámicos.
5. Su facilidad para adquirir resistencia a los antibióticos unido a su capacidad de generar infecciones en pacientes inmunocomprometidos.*

A priori la pregunta nos puede resultar difícil, por no tratarse de un agente de los más frecuentes, pero tenemos herramientas para intentarlo. Acinetobacter es un cocobacilo gramnegativo, como la mayoría de agentes que producen infección nosocomial, excepto estafilococos, enterococo y hongos (opción 1 falsa). Su hábitat es la piel, aunque puede colonizar aparato digestivo y respiratorio, difícilmente causaría infección nosocomial si fuera parásito obligado de células renales (opción 2 falsa). Las opciones 3 y 4 son muy categóricas, no se mantiene y disemina "exclusivamente" por conducciones de aire, se mantiene en pacientes colonizados y en el ambiente hospitalario, se disemina sobre todo a través de las manos del personal sanitario, y no es sensible a todos los beta-lactámicos, sino que como la mayoría de estos agentes propios de infección nosocomial suele presentar un patrón de multirresistencia (opción 5 correcta).

MIR 2012 (9982): Durante el postoperatorio de una cirugía programada por adenocarcinoma de colon, un paciente portador de catéter venoso central presenta fiebre y escalofríos. La exploración es normal con excepción de signos inflamatorios en la zona de tunelización del catéter central. En los hemocultivos se identifican cocos Gram positivos. Señale cuál sería el patógeno más probable:

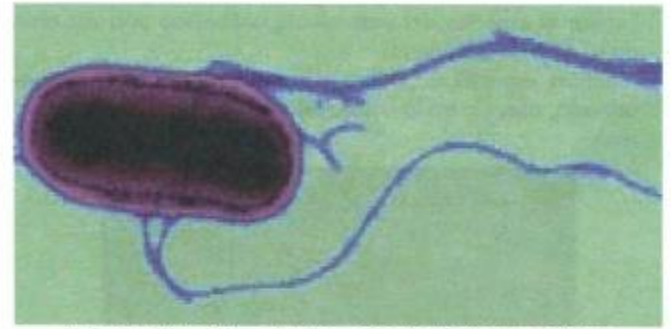
1. Staphylococcus aureus.*
2. Streptococcus pneumoniae.
3. Meningococo.
4. Streptococcus viridans.
5. Streptococcus pyogenes.

Nos presentan un caso de infección de la zona de tunelización de un catéter central. La causa más frecuente de infección relacionada con dispositivos protésicos y especialmente catéteres intravasculares son los estafilococos (coagulasa negativos y *S. aureus*). Las infecciones por *S. aureus* tienden a presentarse poco después de la implantación, y son frecuentes las manifestaciones generales (fiebre, escalofríos) y locales (signos inflamatorios en la zona) (respuesta 1 correcta). El tratamiento consiste básicamente en retirar el catéter. El meningococo es un coco Gram negativo y además no relacionado con esta clínica (respuesta 3 incorrecta). Los estreptococos con cocos gram positivos, pero no son gérmenes habituales productores de infecciones en dispositivos intravasculares (respuestas 2, 4 y 5 incorrectas).

MIR 2012 (9980): Paciente politraumatizado ingresado en la UCI que presenta neumonía asociada a ventilación mecánica. El hemocultivo es positivo a Acinetobacter baumannii resistente a carbapenem y ampicilina/sulbactam. ¿Cuál de los siguientes antibióticos sería de elección?

1. Cefepima.
2. Vancomicina.
3. Linezolid.
4. Amikacina.
5. Colistina.*

Ver capítulo de antibióticos. El *Acinetobacter baumannii* es un germen gram negativo, productor frecuente de infecciones hospitalarias y de difícil tratamiento, por su capacidad para adquirir resistencias. La vancomicina y el linezolid no son útiles en gram negativos, sólo frente a gram positivos, por lo que no serían útiles en este caso (respuestas 2 y 3 incorrectas). La resistencia que presenta a beta-lactámicos, como nos indican en el enunciado, invalidaría la opción de tratamiento con cefepima (respuesta 1 incorrecta). *A. baumannii* produce muchas beta-lactamasas, y si presenta resistencia a carbapenem, resultará seguramente resistente a la mayoría de beta-lactámicos. La amikacina es un aminoglucósido, puede usarse para diferentes gérmenes gram positivos y gram negativos, y podría ser una alternativa, pero casi siempre se emplea en asociación y no sería primera indicación para este agente (respuesta 4 incorrecta). La colistina es una polimixina, específica para gérmenes gram negativos, y muy eficaz para este agente, considerándose el tratamiento de primera línea (respuesta 5 correcta)



Salmonellas: BG-, móviles, cápsula, latosa negativos

4.1. Clasificación

La mayor parte de los serotipos o serovariantes que nos interesan pertenecen a la subespecie enterica de *S. enterica*. Así, por ejemplo: *S. typhimurium* tendría como nombre completo: *S. enterica subespecie enterica serovariante typhimurium*.

Según la adaptación al ser humano:

- a) Parasitadores exclusivos del hombre:
S. typhi, *S. paratyphi* (A, B y C)
- b) Parasitadores de animales: Rara vez afectan al hombre
- c) Parásitos de animales y hombre:
S. typhimurium, *S. enteritidis*.

4.2. Cuadros clínicos

- a) Salmonelosis no tífica: Salmonelas que no se han adaptado a ninguna especie en concreto y pueden parasitar al hombre y a diferentes animales. Predominan en países desarrollados (ver apartado 5)
- b) Fiebre tifoidea: Salmonelas que parasitan específicamente al hombre. Predominan en países en desarrollo (ver apartado 6).

5. Salmonelosis no tífica

5.1. Etiología

Las más frecuentes son *S. typhimurium* y *S. enteritidis*.

5.2. Epidemiología

- Su reservorio es animal (numerosas especies, en nuestro medio destacamos las aves de corral).

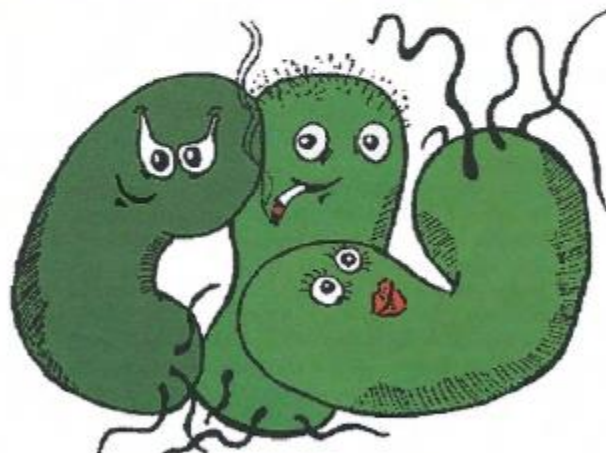


- **Transmisión por alimentos y bebidas contaminados, sobre todo en su envasado o elaboración.** Influye la manipulación, la mala conservación (rotura cadena del frío)...
- En España la mayor parte de los brotes se relacionan con el huevo (mahonesa...) y también cremas pasteleras, productos lácteos, ensaladas...
- La mayoría de los cuadros se producen en verano. En los niños la enfermedad suele ser más sintomática.
- No hay estado de portador crónico, aunque tras un cuadro agudo el paciente elimina unas semanas bacilos por las heces (portador convaleciente).

repeMIR

Los Bacilos Gramnegativos aerobios comensales (*E. coli*...) son la causa más frecuente de peritonitis espontánea en cirróticos y de neumonía nosocomial. (4+)

4. Generalidades salmonella





Reservorio animal
(aves de corral)

Brotos relacionados con
huevo, mahonesa, productos
lácteos...



Mayoría de los cuadros
en verano



En niños la enfermedad
es más sintomática

5.3. Clínica y patogenia

A. GASTROENTERITIS

- Proceso agudo de fiebre, dolor cólico y diarrea (color verdoso). Las salmonelas son invasoras y producen lesiones en la mucosa intestinal (infiltrado leucocitos, hemorragias...). Son la primera causa de diarrea por mecanismo invasivo.
- Incubación entre 6 y 48 horas. Cede de forma espontánea en 3-5 días. Suele cursar en brotes, afecta a varias personas a la vez.



La gastroenteritis aguda por salmonella suele afectar a varias personas a la vez, siendo el coprocultivo positivo en fase aguda

B. OTROS CUADROS

Tras infección intestinal puede ocurrir bacteriemia (es una de las enterobacterias con mayor riesgo), y tendencia a infecciones localizadas:

- Abscesos
- Aneurismas micóticos: infecta aneurismas arterioscleróticos debajo de las arterias renales. Sospecha: fiebre y dolor abdominal o torácico tras una gastroenteritis.
- Colecistitis, abscesos esplénicos.
- Meningitis (niños y lactantes).
- Infección urinaria (se asocia a urolitiasis, tuberculosis e infección por *S. haematobium*).
- Artritis y osteomielitis (drepanocitosis).
- Sepsis. La sepsis recurrente por Salmonelas no typhi en paciente VIH es criterio de Sida.

5.4. Diagnóstico

- Gastroenteritis: Coprocultivo.
- Cuadros hematógenos: Hemocultivo.

5.5. Tratamiento

En gastroenteritis SINTOMÁTICO (rehidratación). Los antibióticos prolongan el estado de portador durante la convalecencia (los cultivos de heces permanecen positivos unas 4-5 semanas tras la infección), sólo darlos si hay enfermedad grave y factores de riesgo de complicaciones: menores de 3 meses, ancianos, prótesis, anemia crónica, enfermedad cardiovascular, trasplantes, linfomas y SIDA.

Antibióticos más eficaces:

Fluoroquinolonas (ciprofloxacino es el más empleado hoy en día, no emplear en niños), o cefalosporinas 3º g. 7-14 días. Los pacientes con Sida requieren regímenes más prolongados.

MIR 95 (FAMILIA) (4070): ¿Qué antibiótico utilizaría en un niño de 3 años, anteriormente normal y sano, que sufre una gastroenteritis aguda de carácter familiar, con fiebre y deshidratación severa, y se aísla en el coprocultivo del padre una *Salmonella* Enteritidis?:

- Cloranfenicol oral.
- Amoxicilina intramuscular.
- Ceftriaxona intramuscular.
- Trimetoprim-sulfametoxazol oral.
- Ninguno*.

MIR 96 (FAMILIA) (4384): En un paciente con gastroenteritis por salmonella y sin antecedentes previos, se aconseja tratamiento con:

- Rehidratación y medidas de sostén*.
- Quinolonas.
- Quinolonas, sólo si los hemocultivos son positivos.
- Cloramfenicol.
- Ampicilina.

MIR 08 (9025): ¿Cuál de los siguientes microorganismos que infectan el tracto intestinal causa bacteriemia con mayor frecuencia?:

- Vibrio cholerae*.
- Salmonella enteritidis**.
- Campylobacter jejuni*.
- Yersinia enterocolitica*.
- Shigella flexneri*.

5.6. Profilaxis

- La vacunación sería de poca utilidad y es difícil preparar una vacuna eficaz frente a todos los serotipos de *Salmonella* spp.
- Las medidas de profilaxis general son similares para todas las toxoinfecciones alimentarias: evitar contaminación, cocción completa para destruir los gérmenes, conservar los alimentos en frío y consumirlos pronto, higiene en la manipulación, control higiénico-sanitario de lugares de almacenamiento y venta de alimentos, control de salmonelosis en los animales (quizás la medida más eficaz), diagnóstico precoz de los casos, y aislamiento entérico de enfermos.

6. Fiebre tifoidea

6.1. Etiología

S. typhi. (También *S. paratyphi*, y en algunas ocasiones un cuadro similar se debe a *S. typhimurium*).

6.2. Epidemiología

- El reservorio es el hombre enfermo y el portador crónico que eliminan bacilos por heces.
- La transmisión es fecal-oral. En países con medidas sanitarias defectuosas (endémicos) el contagio es por el agua (suministros, riegos).
- En países desarrollados es una entidad mucho menos frecuente, y el contagio aparece a través de alimentos contaminados por portadores sanos.

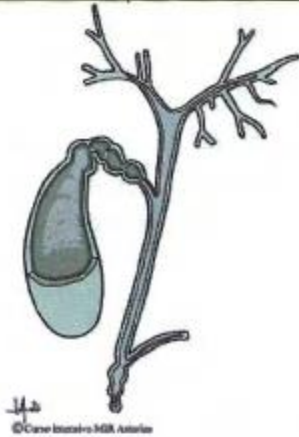


6.3. Patogenia

Penetra vía digestiva (la hipoclorhidria facilita la infección), cruza la mucosa y por los linfáticos llega a ganglios mesentéricos y torrente circulatorio. Muestra especial tropismo por células del sistema monocito-fagocitario (hígado, bazo) y desde aquí lanza oleadas a la sangre iniciándose las manifestaciones clínicas (bacteriemia secundaria).

A nivel intestinal produce inflamación monocítica con afectación de lámina propia y placas de Peyer.

Las salmonelas tienen tendencia a acumularse en vesícula biliar, y ése es su sede en los portadores crónicos.



- Son portadores los pacientes asintomáticos que eliminan bacilos en heces durante más de 1 año.
- Un 3-5% de pacientes se hacen portadores. Los niños raramente se hacen portadores. La mayoría de portadores son personas de edad avanzada, correspondiendo la tasa más alta a mujeres de mediana edad con litiasis biliar.

6.4. Clínica

Se caracteriza por fiebre prolongada, prostración, obnubilación, dolor abdominal, lengua saburral y erupción rosada. La fiebre persistente en no tratados (4-8 semanas) es la característica principal. En niños el cuadro es más leve que en adultos, a veces aparece tos no productiva, vómitos y meningismo.

Tras un período de incubación de 1-3 semanas hay un pródromos inespecífico que se continúa con una típica evolución en escalera (sin tratamiento):

a) **PRIMERA SEMANA:** fiebre en picos con incremento diario de la temperatura, cefalea y algún síntoma intestinal, como estreñimiento en adultos y diarrea leve en niños y sensibilidad dolorosa abdominal.

b) **SEGUNDA SEMANA:** fiebre alta en meseta, confusión (estado tífico), cefalea, exantema o "roseola tífica" (máculas rojovioláceas en tronco y extremidades que traducen un fenómeno de vasculitis), mucositis, hepatoesplenomegalia, bradicardia relativa, pérdida de peso...

c) **TERCERA SEMANA:** fiebre en descenso, pero ésta es la semana de las complicaciones:

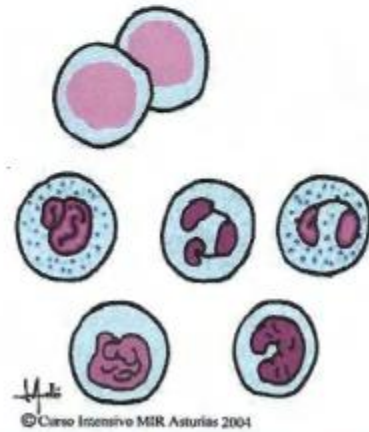
- Perforación intestinal (necrosis de la pared).
- Hemorragia (erosión de un vaso).
- Artritis, nefritis, meningitis...

d) **CUARTA SEMANA:** Resolución del cuadro. Sin tratamiento aparecen recidivas, aunque más leves.

En zonas endémicas, la incidencia es notablemente mayor en pacientes VIH+. En pacientes VIH+ asintomáticos la clínica y la respuesta al tratamiento son las habituales, pero en pacientes con SIDA puede aparecer una diarrea fulminante, asociada o no a colitis, que tiende a la recidiva.

6.5. Diagnóstico

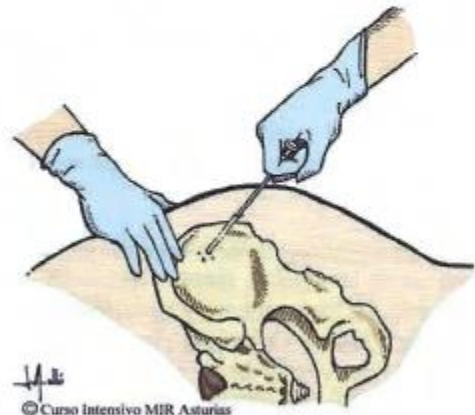
a) **Sospecha:** Clínica, anemia, **LEUCOPENIA con aumento de cayados.**



b) **Definitivo:** Hemocultivos en la primera semana (método más rentable para un diagnóstico precoz), coprocultivo en la tercera y cuarta.



Tiene mayor rentabilidad diagnóstica la biopsia de médula ósea, pero lo habitual es hacer hemocultivo.



c) **Serología:** Prueba de Widal para antígenos O, H y Vi, elevación al cuádruplo de un título, (poco fiable).

6.6. Tratamiento

- Quinolonas vía oral (ciprofloxacino) o ceftriaxona parenteral. También muy útil azitromicina, (cada vez menos amoxicilina y cotrimoxazol, por aumento de resistencias). El tratamiento dura unos 7 días.
- (Antes era clásico tratamiento con Cloranfenicol, pero ahora apenas se utiliza, por el miedo a la anemia aplásica, y por el aumento de resistencias).
- En casos de fiebre tifoidea grave se incluyen corticoides.
- En pacientes con SIDA, por su especial riesgo de bacteriemia recurrente, se utiliza una fluoroquinolona durante al menos 4 semanas.

6.7. Profilaxis

- a) Higiene en la manipulación de alimentos, control sanitario de los suministros de agua...
- b) Aislamiento entérico, encuesta y ficha epidemiológica.

TRATAMIENTO ERRADICADOR DEL ESTADO DE PORTADOR CRÓNICO:

- Fluoroquinolonas (ciprofloxacino) durante 4-6 semanas (tasa de erradicación superior al 90%)
- Alternativas: amoxicilina, cotrimoxazol...
- Se recomienda cirugía en caso de litiasis biliar, y también si litiasis renal.

VACUNAS

No se usan de forma sistemática, y no están indicadas en manipuladores de alimentos, pues no influyen sobre el estado de portador. Sólo se usan para viajes zonas de elevada endemicidad, trabajadores de laboratorios de microbiología y convivientes de portadores crónicos. Se dispone de tres tipos:

- Inactivada parenteral: compuesta de bacterias inactivadas.
- Oral: compuesta de bacterias vivas atenuadas.
- Vacuna de Polisacáridos Vi: polisacáridos capsulares purificados del antígeno Vi.

MIR 01 (7101): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones relativas a la fiebre tifoidea **NO** es correcta?:

1. La enfermedad se suele contraer por la ingesta de alimentos, agua o leche contaminados.
2. La leucopenia es más frecuente que la leucocitosis en las personas con enfermedad aguda.
3. La roseola se suele presentar en el momento en el que comienza la fiebre.*
4. El cloranfenicol no es eficaz para prevenir las recaídas.
5. Las fluoroquinolonas erradican el germen, incluso en presencia de cálculos biliares.

MIR 04 (8012): ¿Cuál de las siguientes entidades **NO** se acompaña de eosinofilia?:

1. Asma intrínseca.
2. Infecciones por helmintos.
3. Enfermedad de Hodgkin.
4. Fiebre tifoidea.*
5. Mastocitosis.



repeMIR

Los Bacilos Gramnegativos aerobios comensales (E. coli...) son la causa más frecuente de peritonitis espontánea en cirróticos y de neumonía nosocomial. (4+)



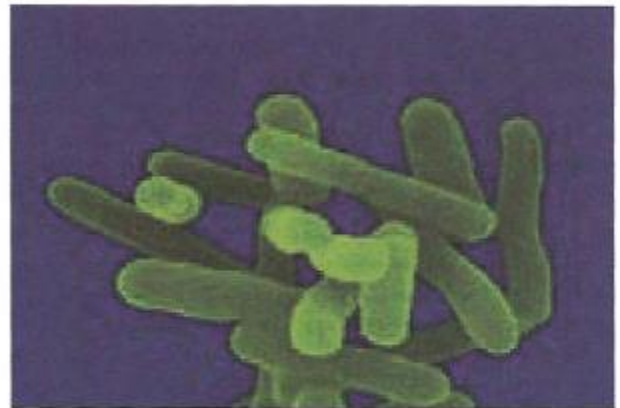
repeMIR

En la fiebre tifoidea, los hemocultivos en la primera semana tienen una alta rentabilidad diagnóstica. (2+)

7. Infecciones por Shigella

7.1. Caracterización

Se distinguen 4 especies según antígeno O: dysenteriae, flexneri, boydii y sonnei. La primera es la causante de cuadros más graves, aunque son más frecuentes las otras tres.



Shigella es inmóvil y no produce gas

7.2. Epidemiología

- El hombre es el único reservorio. Elimina bacilos mientras está enfermo y alguna semana más, no hay estado de portador crónico.
- La transmisión es fecal-oral, sobre todo por contacto directo, y menos frecuente de forma indirecta a través de objetos y alimentos contaminados, por eso la shigelosis se relaciona con hacinamiento, hábitos higiénicos, condiciones de habitabilidad...
- Es más frecuente entre niños pequeños de países no desarrollados (epidemias en guarderías). Aparece durante todo el año, pero muestra un pico estacional al final del verano y principios del otoño.



- La homosexualidad constituye un factor de riesgo (S. flexneri).

7.3. Patogenia

Sobre todo se afecta colon distal. Poseen varios factores de virulencia, como toxinas citotóxicas (toxinas de shiga), regulados por genes cromosómicos y plasmídicos. Aparece edema, hiperemia y típicas úlceras con abscesos. Hay destrucción e infiltración leucocítica de la mucosa.

7.4. Clínica

Desde asintomática a producir la llamada disentería bacilar: deposiciones con pocas heces y mucho moco y sangre. Fiebre, dolor cólico intenso, tenesmo y vómitos. Más grave en niños pequeños y en países no desarrollados. Las infecciones por S. sonnei son las más leves.

7.5. Complicaciones

- En los niños puede asociarse un cuadro neurológico de rigidez, convulsiones, irritabilidad...
- Bacteriemia
- Síndrome hemolítico-urémico (tras infección por S. dysenteriae tipo 1)
- Síndrome de Reiter (sobre todo en HLAB-27+...).

7.6. Diagnóstico

a) **Sospecha:** Clínica sugestiva. Leucocitos, moco y hemafes en heces. Lesiones ulcerosas sobre mucosa inflamada (endoscopia).

b) **Confirmación:** Coprocultivo en medio de MacConkey, agar SS, Hektoen...

7.7. Tratamiento

a) **Rehidratación oral.** Utilizar antibióticos sólo en casos de enfermedad grave con diarrea hemorrágica y disentería.

b) **Antibióticos:** Shigella tiene elevada tasa de resistencias mediadas por plásmidos, por lo que es importante conocer el patrón de sensibilidad según área geográfica. Se emplean quinolonas (ciprofloxacino) de primera elección, o azitromicina (niños). En áreas con bajo índice de resistencia cotrimoxazol.

7.8. Profilaxis

- Higiene personal y ambiental
- La lactancia materna previene de shigelosis.
- No existen vacunas eficaces.

MIR 05 (8146): Señale la afirmación correcta:

1. Las gastroenteritis por *Shigella* suelen darse en áreas hiperendémicas y tienen una incidencia estacional.
2. La preparación adecuada de los alimentos no permite prevenir las infecciones por *Yersinia enterocolitica*.
3. Las salmonelas causantes de fiebres tifoidea y paratífica son mantenidas por portadores humanos.*
4. Los signos y síntomas clínicos de la shigelosis aparecen pocas horas después de la ingestión de los bacilos, dada la resistencia de este microorganismo al pH ácido del estómago.
5. Las cepas de *Escherichia coli* enteroinvasivas producen una diarrea acuosa, sin sangre ni leucocitos en las heces.

8. Infecciones por Yersinia

8.1. Caracterización

Bacilos G- aerobios (enterobacterias patógenas). Morfología bipolar ("en imperdible"). Pueden vivir dentro de los mononucleares, resistiendo la fagocitosis gracias a antígenos de codificación plasmídica V y W. Crecen mejor en sobrecarga de hierro. Las especies más importantes son *Yersinia pestis*, *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis*. Reacciones serológicas y bioquímicas las diferencian.

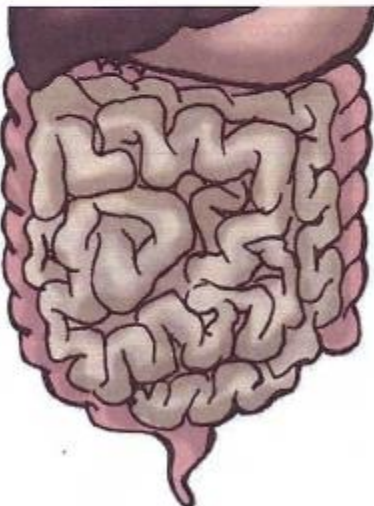
Y. pestis causa la peste (bubónica y neumónica)

8.2. Y. Enterocolitica, Y. Pseudotuberculosis

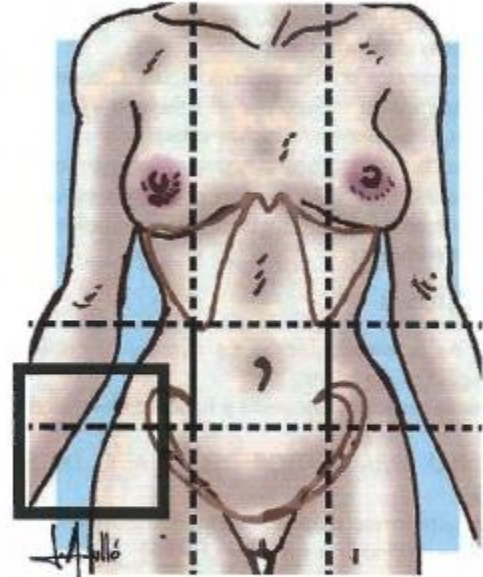
A. EPIDEMIOLOGIA Y CLINICA

Se diseminan por el agua, alimentos y contacto persona-persona y animal-persona. Causan:

a) **Enteritis:** Diarrea aguda invasiva en niños y lactantes.



b) **Ileitis terminal:** Cuadro de dolor en cuadrante inferior derecho, con fiebre y leucocitosis, similar a una apendicitis (síndrome pseudoapendicular). Afecta niños mayores y adultos jóvenes.

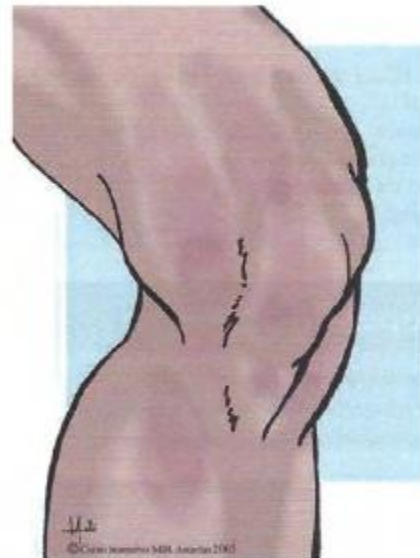


© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

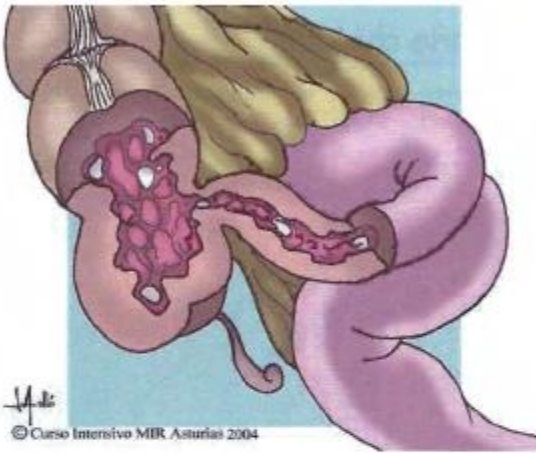
c) **Eritema nodoso** (mujeres)



d) **Artritis reactiva:** La mayoría en pacientes HLA-B27+



e) **Adenitis mesentérica o pseudotuberculosis:** Inflamación de ganglios ileocecales. Es un cuadro típico de *Y. pseudotuberculosis*.



f) **Y. enterocolitica causa bacteriemia** en diabéticos, cirrosis y en anemias hemolíticas y hemocromatosis (por su apetencia por el hierro).

D. TRATAMIENTO

- En niños la infección suele ser autolimitada, y se hace tratamiento sintomático.
- Si hay que usar antibióticos (sepsis...), depende del antibiograma: aminoglucósidos, tetraciclinas, cloranfenicol, cefalosporinas de tercera generación, cotrimoxazol.

MIR 98 (5929): ¿En cuál de los siguientes cuadros clínicos **NO** hay evidencia de asociación con las infecciones producidas por *Yersinia enterocolitica*?

1. Enterolitis aguda.
2. Adenitis mesentérica e ileítis terminal.
3. Poliartritis reactiva.
4. Síndrome urémico-hemolítico.*
5. Eritema nodoso.

9. Género Campylobacter

- Bacilo Gram- curvo, microaerófilo y móvil.
- **Dos tipos de cuadros:** enfermedad entérica (prototipo *C. jejuni*) y extraintestinal (*C. fetus*).

9.1. Campylobacter yeyuni

- Es el principal patógeno diarreico del género campylobacter. Forma parte de la flora intestinal de ciertos animales y el hombre.
- Se contagia por contacto con animales infectados, ingesta de alimentos crudos (leche) y de agua no tratada.

A. CLINICA

- **Diarrea invasiva.** Cuadro agudo de fiebre, diarrea (acuosa al principio, con pus y sangre después) y dolor cólico abdominal. Puede seguirse de artritis reactiva.
- La incidencia de infecciones por *C. jejuni* es máxima en niños menores de 2 años. Tiende a recidivar.
- Resulta más grave y con más recidivas en pacientes con hipogammaglobulinemia. En ocasiones provoca un síndrome pseudoapendicular con dolor en fosa iliaca derecha.
- También puede imitar un Crohn o una colitis y la biopsia a veces no permite diferenciar, de ahí que para diagnosticar una enf.d inflamatoria intestinal debe descartarse infección por *Campylobacter*.

B. DIAGNOSTICO

Coprocultivo

C. TRATAMIENTO

- Rehidratación.
- El tratamiento antibiótico se da si la diarrea es grave, fiebre alta, diarrea hemorrágica o persiste más de una semana. El tratamiento de elección es eritromicina.



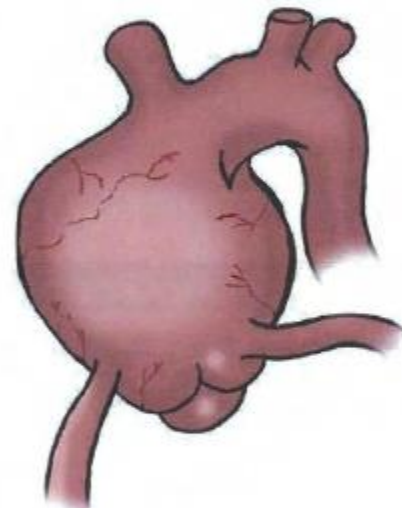
9.2. Otras especies

A) C. COLI:

Similar.

B) C. FETUS:

- Es la especie más importante en la enfermedad extraintestinal.
- En huéspedes sanos produce un cuadro diarreico similar a *C. jejuni* o un cuadro sistémico con fiebre y mialgias. Si precisa tratamiento también es de elección eritromicina.
- En pacientes con SIDA, hepatopatía, diabetes, hipogammaglobulinemia.... puede producir bacteriemia, y tiene tropismo por vasos: endocarditis, tromboflebitis séptica e infección de aneurismas aórticos. En estos casos suele tratarse con gentamicina, imipenem...



C) C. CINEADI:

Proctocolitis en homosexuales.

MIR 02 (7246): ¿Qué infección intestinal, entre las siguientes, puede confundirse con un brote de enfermedad inflamatoria intestinal, por la similitud de hallazgos clínicos, endoscópicos e incluso en los datos histopatológicos en la biopsia de colon?:

1. Mycobacterium avium-complex.
2. Clostridium difficile.
3. Absceso amebiano.
4. Cólera.
5. Campylobacter jejuni.*

MIR 03 (7626): Un paciente consulta por diarrea sanguinolenta y fiebre de 39° C de más de una semana de duración. En el coprocultivo se aísla Campylobacter jejuni. ¿Cuál de los siguientes antibióticos es el recomendado como de primera elección?:

1. Amoxicilina.
2. Ciprofloxacino.
3. Cefotaxima.
4. Gentamicina.
5. Eritromicina.*

REPASO

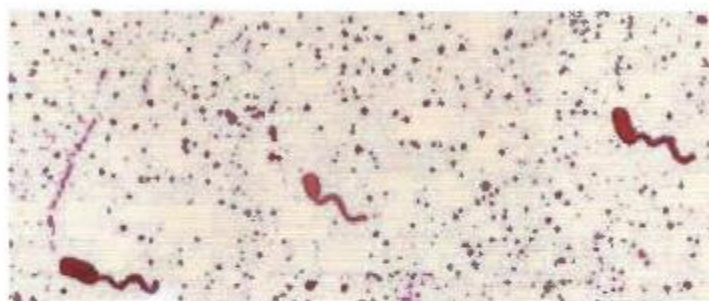
La causa más frecuente en relación a Gl...	es ...
Tras ingesta de dulces	S. aureus
Tras ingesta de alimentos cárnicos y legumbres	Clostridium
Tras ingesta de arroz frito	Bacillus cereus
Ingesta agua contaminada	E. coli, campylobacter, Giardia
Ingesta de aves y huevos	Salmonellas
Pescados y moluscos en Golfo de México y Japón	Vibrios no coléricos
Moluscos en nuestro medio y a helados de chocolate	Virus Norwalk
Asociada a alimentos crudos, leche no tratada...	Campylobacter jejuni
Toma de antibióticos de amplio espectro	Clostridium difficile
Diarrea bacteriana o febril	Salmonelosis no tífica
Asociada a viajes	E. coli enterotóxico
La más frecuente en niños	Rotavirus
Bacteriana en niños en guarderías	Shigella
Niños período de destete	E. coli enterotóxico
Bacteriana en niños menores de 2 años (en general)	Campylobacter, (menos frecuente E. coli invasivo)
Colitis hemorrágica asociada a comida rápida tipo hamburguesa...	E. coli enterohemorrágico
Asociada a viajes y hepatomegalia	Amebiasis
Diarrea crónica asociada a malabsorción	Giardia lamblia
VIH, buena respuesta a tto.	Isospora belli
VIH, falta de respuesta a tto, adelgazamiento severo y cronicidad	Cryptosporidium

10. Familia vibrionaceae

- La familia vibrionácea (vibrio cholerae, aeromonas) son fermentadores y oxidasa +. Móviles por flagelos polares. No se incluyen entre las enterobacterias, aunque los seres humanos pueden ser huéspedes ocasionales.
- Dos grupos:
 - Pueden vivir sin CINA en el medio: V. cholerae y V. mimicus.
 - Grupo de los halófilos (Requieren CINA): V. vulnificus y V. parahaemolyticus.

10.1. Vibrio cholerae

- Bacilo gram-, corto, curvado, móvil y aerobio. Distintos serotipos según el Ag. somático O.



- El serotipo O1 es el principal causante del cólera. Este serotipo se clasifica en dos biotipos: Clásico, productor de pandemias, y El tor, menos maligno y mucho más frecuente.

A. EPIDEMIOLOGIA

- El vehículo de transmisión es el agua, y también algunos alimentos marinos (pescado, mejillones...).
- La dosis infecciosa es alta, pero disminuye mucho si hay hipoclorhidria y si se utilizan antiácidos o el pH se neutraliza por alimentos.
- En España la mayoría de los casos son importados.
- El Reglamento Sanitario Internacional considera el período de incubación para el cólera de 5 días.

B. PATOGENIA

Toxina proteica con dos componentes: uno permite la fijación a la mucosa intestinal, (al gangliósido Gm1), y otro actúa sobre la proteína G que regula la adenilato-ciclasa. Este enzima se activa aumentando la producción de AMPc.

El transporte de iones a través de la mucosa se altera y se produce un paso masivo a la luz junto con la pérdida pasiva de agua.

C. CLINICA

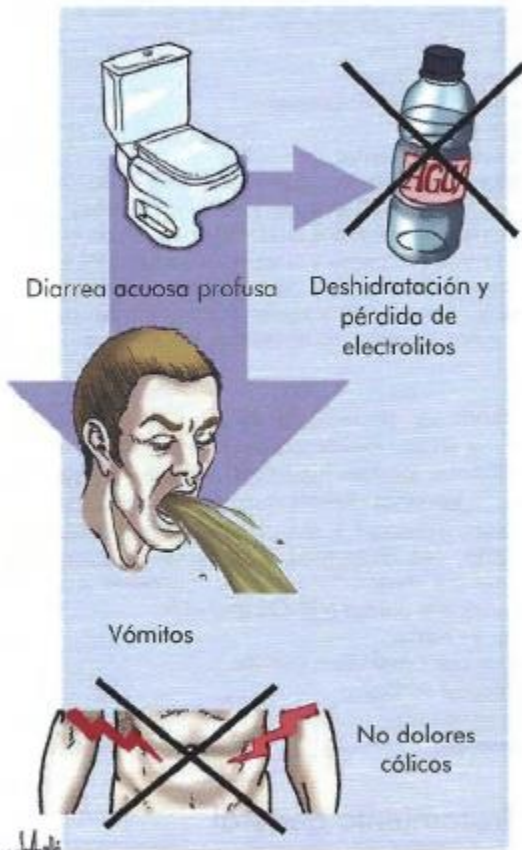
Diarrea acuosa profusa con notable pérdida de electrolitos. La presencia de moco le da un aspecto de agua de arroz. La deshidratación y la pérdida de electrolitos conllevan: alteraciones hidroelectrolíticas, acidosis, calambres, hiperazoemia prerenal, hipotensión, oliguria, shock y muerte. No es agente invasivo, por lo que no suele haber fiebre ni tenesmo, ni leucocitos en heces, no destruye la mucosa intestinal. En las toxii infecciones alimentarias el primer síntoma suele ser el dolor cólico, luego hay vómitos y al fin diarrea. El cólera se inicia con diarrea y luego hay vómitos, no existiendo dolores cólicos.

D. DIAGNOSTICO

Cultivo en medio TCBS. Es posible visualizar el microorganismo en heces por microscopio de campo oscuro. La gravedad del cuadro requiere tratamiento con sólo la sospecha clínica, no siempre se puede esperar al cultivo.

E. TRATAMIENTO

- Reposición hidroelectrolítica. La OMS recomienda con altos niveles de Na⁺
- Los antibióticos son secundarios: doxiciclina.
- Para áreas con resistencia a tetraciclinas, la OMS recomienda eritromicina o ciprofloxacino. En niños recomienda de primera elección furazolidona y de segunda el cotrimoxazol



© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

F. PROFILAXIS

- Saneamiento y vigilancia de aguas. Control de alimentos.
- **Aislamiento del enfermo.** No será dado de alta hasta que tenga 3 coprocultivos negativos en 3 días. Los contactos en los 5 días anteriores deben vigilarse y se harán coprocultivos.
- Es una enfermedad cuarentenable.
- **La vacuna parenteral inactiva proporciona protección a corto plazo (requiere recuerdos cada 6 meses) y es de baja eficacia.**
- Recientemente se han desarrollado vacunas orales con cepas inactivadas y vacunas con cepas vivas atenuadas. Parece que ofrecen mayor protección. Se usarían en zonas endémicas y para viajeros a zonas de riesgo.

MIR 00 (FAMILIA) (6565): Señale de entre las siguientes una característica cierta de la infección por *Vibrio Cholerae* (Cólera):

1. Provoca afectación prioritaria de intestino grueso.
2. **Es característica la ausencia de leucocitos en heces.***
3. Se asocia a la destrucción de células de la mucosa intestinal por efecto de citotoxinas.
4. La cuantía del inóculo y la acidez gástrica son factores de poca importancia en la evolución de la infección.
5. El tratamiento de elección son las cefalosporinas de 3ª generación.

10.2. Vibrios no coléricos

Producen procesos diarreicos invasivos de la mucosa. Se relacionan con consumo de pescados y mariscos crudos.

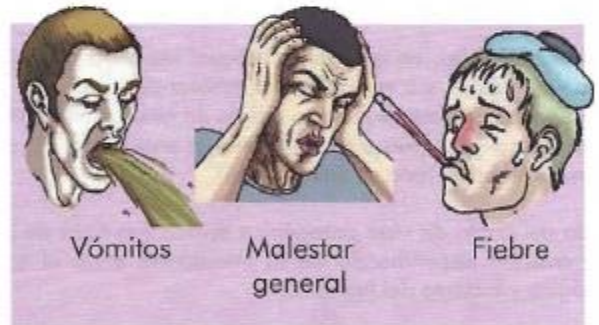


- *Vibrio Parahaemolyticus* (área Japón)
- *Vibrio Mimicus* (Golfo de México)
- *Vibrio Vulnificus*: También cuadros diarreicos, pero en inmunodeprimidos (y hepatopatías) es muy invasivo, y puede producir sepsis.

11. Revisión gastroenteritis aguda (GEA)

11.1. Generalidades. Patogenia

La gastroenteritis aguda (GEA) es un síndrome clínico de comienzo brusco que cursa con diarrea, vómitos, malestar general, y con frecuencia fiebre, debido a una infección enteral, parenteral, o a causas no infecciosas.



CONCEPTO DE DIARREA

Aumento de la frecuencia, el volumen o la fluidez de las deposiciones.

- El número de deposiciones puede ser muy variable... El aumento de frecuencia se establece en relación al hábito normal del individuo.
- La fluidez de las heces se considera aumentada cuando su contenido acuoso supera el 70 % de la masa total y disminuye su consistencia.
- El volumen se estima incrementado cuando su peso supera los 200-300 g/día (según autores). Si la dieta es rica en fibras vegetales el peso puede ser alto en condiciones normales.

Clinicamente la diarrea se clasifica en **aguda**, cuando la duración es inferior a 2-3 semanas, o **crónica**, cuando persiste durante más de 2-3 semanas. (Según Farreras el límite estaría en 4 semanas).

Concepto de diarrea

	Número de deposiciones. Superior al hábito normal
	Fluidez de las heces. Contenido acuoso del 70% de la masa total
	El Volumen se considera incrementado cuando el peso supera los 200g/ día.
	Clinica Diarrea aguda < de 2-3 semanas Diarrea crónica > de 2-3 semanas

Todos los microorganismos de este tema son bacilos gramnegativos aerobios, oxidasa + y no fermentadores (no producen gas). En general no tienen cápsula (excepto algunas cepas de *Haemophilus*).

GRAM- AEROBIOS	Fermentación Azúcares	Metabolismo oxidativo
Bacilos entéricos o enterobacterias	+	-
Bacilos no entéricos (<i>Pseudomonas</i> - <i>Haemophilus</i> ...)	-	+

Para cada uno comentaremos otras características específicas.

1. Pseudomona

1.1. Características específicas

- La especie más importante es *Pseudomona aeruginosa*.
- Produce un pigmento azul-verde pircianina, y forma en agar colonias amarillo-verdosas fluorescentes.
- Produce toxinas: exotoxina A es la más potente.

1.2. Epidemiología

Bacteria ampliamente distribuida. Su ubicuidad, flexibilidad nutricional y su resistencia a factores ambientales explican su tendencia a actuar como oportunista. La mayoría de las infecciones se adquieren en medio hospitalario (nosocomiales), produciendo infección grave en inmunodeprimidos.



Tiene apetencia por ambientes húmedos, se encuentra contaminación por *pseudomonas* en desinfectantes y otras soluciones, productos hemáticos, equipos respiratorios, endoscopios, catéteres...

Los factores de riesgo más importantes son:

- **Inmunodepresión:** neutropenia, fibrosis quística...
- **Alteración de barreras:** quemados, dermatitis, cirugía, sondajes, intubación...
- **Alteraciones flora bacteriana normal:** antibióticos de amplio espectro, ambiente hospitalario.

Producen necrosis con un pus amarillo-verdoso típico.

1.3. Cuadros clínicos

- a) **Infecciones cutáneas:** Sobreinfecta heridas quirúrgicas y quemaduras. Produce **ectima gangrenoso:** lesión dolorosa, ulcerada y hemorrágica, rodeada de edema y eritema. Aparece en un 5% de sepsis por *pseudomona*.



- b) **Otitis externa maligna:** Otitis necrosante con inflamación, otorrea purulenta, otalgia intensa, y riesgo de osteomielitis de la base del cráneo. Aparece en diabéticos evolucionados.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2003

También produce la otitis externa difusa u otitis del nadador (no suele precisar antibióticos).

OE localizada (Forúnculo)	<i>S. aureus</i>
OE difusa	<i>Pseudomona</i> <i>S. aureus</i>
OE maligna	<i>Pseudomona</i>
Otomicosis	<i>Aspergillus niger</i> <i>Candida</i>

- c) **Úlceras corneales:** tras abrasiones o en portadores de lentes (contamina soluciones de limpieza)

d) **Artritis y Osteomielitis:** El factor de riesgo más importante es ADVP: osteomielitis vertebral (espondilodiscitis), pioartritis esternoclavicular, afectación de la sínfisis púbica... tiene predilección por los cartílagos. También produce osteomielitis crónica contigua (fracturas, úlceras isquémicas infectadas...), osteocondritis del pie (tras heridas penetrantes en niños).

- e) **Infección urinaria:** Son factores de riesgo sondaje, uropatía obstructiva, nefrolitiasis, manipulaciones instrumentales...

f) **Neumonía:** Es la causa más frecuente de **infección bronquial crónica en enfermos con fibrosis quística**, y se debe casi exclusivamente a cepas mucoides. También produce bronconeumonía grave, necrosis alveolar, hemorragias... en pacientes con EPOC, Sida, neutropénicos, en relación con uso de respiradores mecánicos... tanto **primario** (aspiración de secreciones), como **bacteriémica**.

g) **Bacteriemia y sepsis:** En inmunodeprimidos, un factor de riesgo importante es la neutropenia. La sepsis por pseudomonas es de especial gravedad. Un dato que se considera patognómico, aunque sólo aparece en unos pocos es el ectima gangrenoso, también característica la orina verdosa.

RECORDEMOS

Enterobacterias y pseudomona son los bacilos gramnegativos más frecuentes como responsables de neumonías y sepsis nosocomiales.

1.4. Tratamiento

• Combinación Beta-lactámico + Aminoglucósido

➤ **Beta-lactámicos:** Penicilina anti-pseudomona (antes ticarcilina, carbenicilina, ahora piperacilina/tazobactam, imipenem, meropenem), **cefalosporinas** (ceftacídima, cefepíma)

➤ **Aminoglucósidos:** Amikacina, tobramicina.

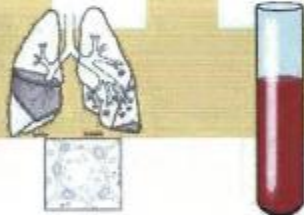
(Harrison dice que aunque la mayoría de los expertos recomiendan terapia combinada, los nuevos beta-lactámicos en monoterapia pueden ser tan eficaces).



Infecciones cutáneas: ectima gangrenoso Otitis externa maligna Ulceras corneales



Artritis Osteomielitis Infección urinaria



Neumonía Bacteriemia

M. Valle

©Curso Intensivo MIR Asturias 2004

MIR 96 (FAMILIA) (4538): Un paciente de 75 años, diabético evolucionado, comienza con dolor en pabellón auricular y región mastoidea derechos. A la semana nota fiebre, inflamación de la oreja y drenaje de líquido escaso por el conducto auditivo. A la exploración tumefacción en apófisis mastoides, pabellón auricular y conducto auditivo. Hipoacusia severa y parálisis del VII par ipsilateral. ¿Qué microorganismo, de los siguientes, le parece el más probable como agente causal?:

1. Staphylococcus aureus.
2. Streptococcus pneumoniae.
3. Flora mixta (Enterobacterias + Anaerobios).
4. Pseudomona aeruginosa*.
5. Aspergillus niger.

MIR 97 (FAMILIA) (5135): En un enfermo con sepsis y aislamiento microbiológico de pseudomonas aeruginosa, ¿qué grupo de antimicrobianos elegiría para conseguir un efecto bactericida rápido?:

1. Tetraciclinas y fluorquinolonas.
2. Betalactámico y aminoglucósido.
3. Rifamicina y cefsulodina.
4. Cotrimoxazol y betalactámico.
5. Nitrofurantoina y aminoglucósido.

MIR 99 (FAMILIA) (6047): Un hombre de 45 años con leucemia mieloblástica aguda recibió su tercer ciclo de quimioterapia. A los 7 días desarrolló fiebre y un súbito empeoramiento del estado general. Presentaba una lesión nodular equimótica y dolorosa, con centro ulcerado y rodeada de eritema y edema, en la pierna izquierda. Tenía menos de 100 leucocitos/mm³, hemoglobina 7 gr/dL y 30.000 plaquetas/mm³. ¿Qué germen es aislado con mayor frecuencia en un caso como éste?:

1. Aeromonas hydrophila.
2. Klebsiella pneumoniae.
3. Staphylococcus aureus.
4. Pseudomonas aeruginosa*.
5. Xantomonas maltophilia.

MIR 00 (6857): En paciente mayor, la aparición de la triada otorreapseudomona-diabetes, es sospechosa de:

1. Otitis externa maligna*.
2. Colesteatoma.
3. Otitis media necrótica aguda.
4. Granuloma de eosinófilos (histiocitosis X).
5. Pólipo en oído medio.

MIR 03 (7606): ¿A cuál de los siguientes factores NO se asocia la Pielonefritis Aguda por Pseudomonas Aeruginosa?:

1. Embarazo*.
2. Sonda urinaria.
3. Nefrolitiasis.
4. Manipulación urológica.
5. Estenosis de la vía urinaria.

MIR 02 (7365): Una mujer de 54 años sufrió durante una transfusión de sangre un cuadro de fiebre y escalofríos que evolucionó rápidamente a hipotensión refractaria, falleciendo unas horas después. A las 24 horas se recibió un hemocultivo de la paciente con crecimiento de Pseudomona fluorescens. Señale la respuesta FALSA:

1. Las especies de Pseudomona no crecen a temperaturas bajas y son por tanto excepcionales contaminantes bacterianos de productos hemáticos*.
2. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémico puede deberse a causas no infecciosas.
3. Se denomina shock séptico refractario al que dura más de una hora y no ha respondido a fluidos y vasopresores.
4. Los gérmenes Gram negativos son la causa más frecuente de septicemia grave.
5. En el síndrome de distrés respiratorio agudo, la presión capilar pulmonar es menor de 18 mm.

Las pseudomonas presentan gran resistencia a factores ambientales (incluyendo temperaturas casi extremas), y contaminan gran variedad de productos hospitalarios, instrumentos... El resto de las opciones son correctas por definición (ver libro preguntas comentadas).

MIR 07 (8694): El principal germen responsable de la otitis externa difusa es:

1. *Pseudomona Aeruginosa*.*
2. *Proteas*.
3. *Candida Albicans*.
4. *Hemophilus Influenzae*.
5. *Staphylococcus Aureus*.

MIR 08 (9027): Señale cuál de los siguientes antibióticos NO ofrece cobertura frente a Pseudomonas aeruginosa:

1. Ceftazidimo.
2. Vancomicina.*
3. Ciprofloxacino.
4. Piperacilino-Tazobactam.
5. Imipenem.

La vancomicina sólo es útil para Grampositivos.

MIR 13 (10212): La asociación de edad avanzada, diabetes, otalgia que no evoluciona favorablemente a pesar del tratamiento y parálisis del VII par craneal llevan a pensar en uno de los siguientes cuadros clínicos como primera opción:

1. Carcinoma de nasofaringe.
2. Miringitis granulosa.
3. Laberintitis difusa.
4. Carcinoma del hueso temporal.
5. Otitis externa maligna.*



repeMIR

Pseudomona: Además de neumonías en fibrosis quística, recordar sepsis con ectima gangrenoso en neutropénicos y otitis externa maligna en diabéticos. Tratamiento con beta-lactámicos + aminoglucósidos. (11+)

2. Haemophilus

2.1. Caracterización

Son bacilos gramnegativos con marcado pleomorfismo (coco-bacilares en cultivos).

Las especies patógenas son Haemophilus influenzae (el más importante), H. ducreyi, H. aegyptius, H. parainfluenzae, H. aphrophilus y H. paraphrophilus.

Para crecer necesitan uno o dos de los siguientes factores de los eritrocitos:

- factor X termoestable
- factor V termolábil

	Factor X	Factor V	Hemólisis
influenzae	+	+	-
parainfluenzae	-	+	+
ducreyi	+	-	+

Los medios de cultivo empleados son:

- Medio de Levinthal o agar-chocolate: sangre calentada.
- Medio de Fildes: sangre hidrolizada.

2.2. Haemophilus influenzae

A. CARACTERIZACION

Requiere los dos factores X y V.

Sus cepas se clasifican en no capsuladas (no tipificables) y capsuladas, y éstas según serolipo capsular. De los 6 serotipos capsulares la cepa b es la más patógena (Hib-PRP), contiene el factor de virulencia fosfato de ribitol polirribosa (FPR o PRP) en la cápsula, que protege de la fagocitosis y del Complemento.

B. EPIDEMIOLOGIA Y PATOGENIA

- La transmisión es por secreciones respiratorias.
- Cepas no capsuladas: colonizan orofaringe de forma asintomática (comensales) en más del 80 % de los niños. En cuanto a su patogenicidad pueden producir neumonía, otitis media y sinusitis.

- Cepas capsuladas Hib: la colonización asintomática por cepas Hib es menor del 5 %. Son responsables de las infecciones graves e invasivas por *Haemophilus* (meningitis, epiglotitis, celulitis orbitaria, artritis, sepsis...) al invadir la sangre tras la infección o colonización respiratoria. Estas cepas afectaban sobre todo a niños pequeños y lactantes, entre los 6 meses y los 4 años, posiblemente por falta de suficientes anticuerpos anti-PPR. Hoy son excepcionales en nuestro medio gracias al uso sistemático y la amplia cobertura de la vacuna frente a Hib. Otros factores de riesgo: hacinamiento, falta de bazo, neutropenia, linfoma Hodgkin y alcoholismo.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

MIR 01 (7157): En un neonato de 24 horas de edad, ¿cuál de los siguientes patógenos causa con MENOS frecuencia meningitis?

1. *Bacilos gramnegativos*.
2. *Streptococos del grupo B*.
3. *Listeria monocytogenes*.
4. *Estafilococos*.
5. *Haemophilus influenzae*.*

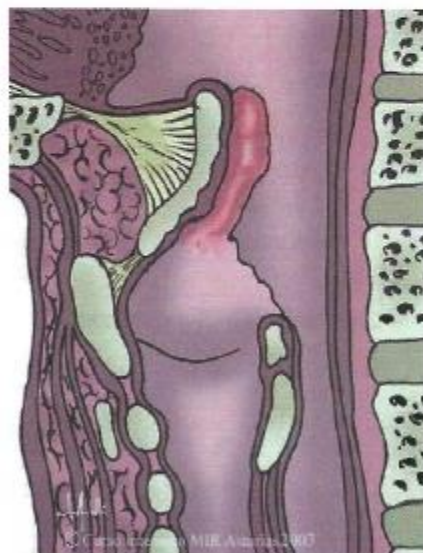
Las meningitis y otras enfermedades invasivas por Hib eran más frecuentes entre los 3 meses y los 4-5 años, por el déficit relativo de inmunidad frente a PRP, antes de los 3 meses el RN está protegido por los anticuerpos anti-PRP recibidos de la madre de forma pasiva a través de la placenta.

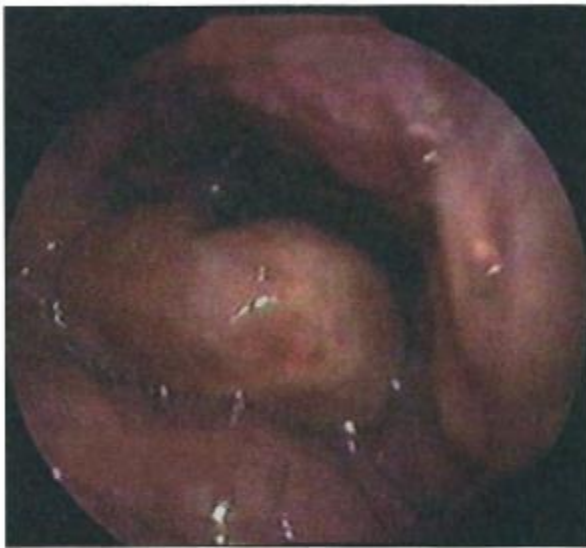
C. EPIGLOTITIS

Haemophilus influenzae Hib era la primera causa de epiglotitis en niños y adultos, y hoy es una entidad que prácticamente en niños ha desaparecido y se ve en adultos (aunque es rara). En un niño con epiglotitis habría que pensar en algún fallo de la vacuna, inmunodeficiencia u otras bacterias (estreptococos, neumococo...).

Clínica:

Cursa con fiebre, edema epiglótico, orofaringe eritematosa, voz gangosa, acúmulo de secreciones orales y emisión de saliva por la boca, dolor de garganta y a la deglución, y estridor inspiratorio.





Típicamente el paciente adopta la posición de sentado hacia delante con la boca abierta, y babea.



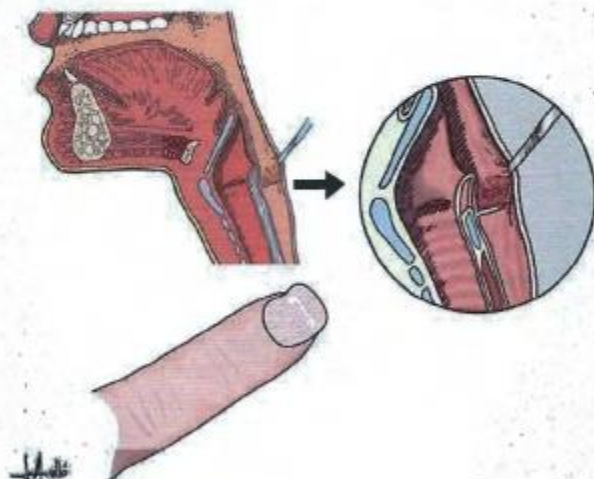
Postura por epiglottitis.

Diagnóstico:

El diagnóstico es clínico.

La Rx lateral de cuello puede mostrar una epiglottis engrosada, es el signo "del pulgar".

El hecho de deprimir la lengua al explorar una posible epiglottitis, puede empeorar la disnea o desencadenar una parada respiratoria. No se debe explorar la garganta fuera de un medio hospitalario adecuado (por ejemplo un quirófano), pues se puede precipitar la oclusión completa de la vía respiratoria (la laringoscopia indirecta está contraindicada).



© Curso Intensivo MIR Asturias 2003



Tratamiento

- Es una emergencia médica con gran riesgo de obstrucción de la vía respiratoria. Requiere ingreso hospitalario.
- Muchas veces precisa intubación o traqueotomía.
- Cefalosporinas de tercera generación.
- Se suelen asociar corticoides.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE EPIGLOTTITIS Y LARINGITIS SUBGLOTTICA

	EPIGLOTTITIS	LARINGITIS SUBGLOTTICA
Etiología	Bacteriana (Haemophilus)	Viral (Parainfluenza)
Obstrucción	Supraglótica	Subglótica
Comienzo	Brusco	Progresivo
Estridor	Continuo	Solo con stress
Babeo	Si	No
Fiebre	Si	No
Tos	Normal	Perruna
Intubación o Traqueotomía	Frecuente	Rara
Pronóstico	Muy grave	Menos grave

MIR 06 (8433): Con historia previa de cuadro catarral, un hombre de 30 años inicia molestias faríngeas que progresan rápidamente a dolor intenso de garganta que impide la deglución, y fiebre. Al ser asistido, se niega a acostarse en camilla, permaneciendo sentado e inclinado hacia adelante. El diagnóstico más probable será:

1. Laringitis catarral aguda.
2. Amigdalitis bacteriana.
3. Angina de Ludwig.
4. Edema de Reinke.
5. Epiglottitis bacteriana. *

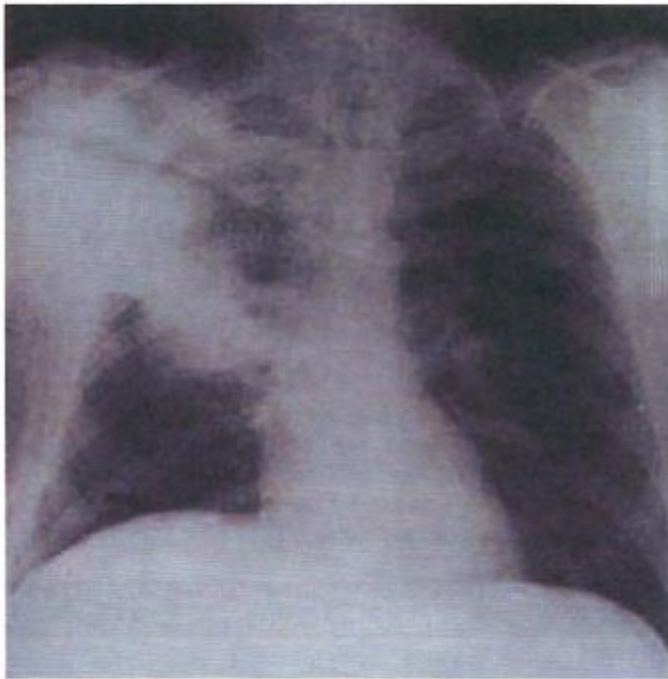
MIR 09 (9203): Varón de 50 años que acude a la urgencia de un hospital con fiebre de 38,5°C, odinofagia intensa y voz gangosa, de 2 horas de evolución. Se establece el diagnóstico de epiglottitis aguda. Señalar la actitud más correcta de las que se relacionan a continuación:

1. Prescribir corticoides asociados a amoxicilina-clavulánico por vía oral, y alta hospitalaria.
2. Práctica de traqueotomía e ingreso ante la eventual aparición de disnea severa.
3. Toma de muestra para hemocultivo, posponiendo el tratamiento hasta conocer el resultado de aquél.
4. Intubación orotraqueal e ingreso en UVI.
5. Ingreso hospitalario, tratamiento I.V. con corticoides y cefalosporina de 3ª generación, y vigilancia estrecha de la evolución. *

D. CUADROS CLINICOS POR CEPAS NO CAPSULADAS (NO TIPIFICABLES)

1. **NEUMONIA:**

- Patrón alveolar, similar a la neumocócica.
- La neumonía por *Haemophilus* se debe a cepas no capsuladas o no tipificables en al menos un 80% de los casos, por lo que la vacuna en este caso no es eficaz.



- Se asocia a EPOC, neumoconiosis, tabaquismo, alcoholismo, esplenectomía, VIH (neumococo y *H. influenzae* son la causa más común de neumonía bacteriana en pacientes SIDA) ...
- Hablamos de neumonía crónica si persiste tanto clínica como radiológicamente durante más de un mes. El germen más frecuente encontrado como causante de neumonía crónica es el *H. influenzae*.
- Neumococo y *haemophilus* son la primera causa de sobreinfección de un EPOC.

MIR 00 (6746): Señale cuál es el germen que con mayor frecuencia causa infecciones bronquiales agudas de origen bacteriano en pacientes con EPOC:

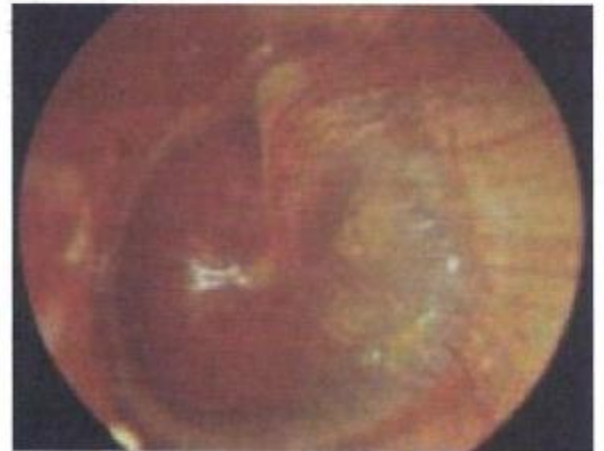
1. *Pseudomona Aeruginosa*.
2. *Klebsiella Pneumoniae*.
3. *Mycoplasma Pneumoniae*.
4. *Chlamydia Pneumoniae*.
5. *Haemophilus Influenzae*.*

MIR 00 (6816): En relación a *Hemophilus Influenzae*, ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?:

1. *H. Influenzae* del tipo B es la causa más frecuente de otitis media en el adulto.
2. La mayoría de las cepas que producen infección bronquial son no capsuladas.*
3. En nuestro medio, más del 70% de cepas con resistentes a la ampicilina por producción de betalactamasas.
4. La incidencia de neumonía por *Hemophilus* en adultos ha disminuido de forma drástica con el uso de la vacuna conjugada.
5. En nuestro medio, la mayoría de cepas siguen siendo sensibles al Cotrimoxazol.

2. **OTROS:**

- *H. influenzae* no tipificable es segunda causa (tras neumococo) de otitis media. Le sigue *Moraxella catarrhalis*.



- También causa sinusitis en niños y adultos, bronquitis...



2010 © Curso intensivo MIR Asturias, 0931
Radiografía en proyección de Waters que muestra un nivel hidroaéreo en el seno maxilar izquierdo en relación con una sinusitis aguda.

E. DIAGNOSTICO GENERAL

- Aislamiento y cultivo a partir de muestras infectadas (LCR...)
- Detección Ag. PRP (sangre, LCR, orina...)

F. TRATAMIENTO

- Para infecciones graves por Hib: tratamiento hospitalario con cefalosporinas de 3ª generación tipo Cefotaxima y Ceftriaxona y como alternativa Ampicilina más cloranfenicol. En meningitis la administración precoz de corticoides reduce la incidencia de sordera. En epiglotitis también se asocian corticoides.
- Infecciones no graves como bronquitis aguda, sinusitis u otitis: tratamiento ambulatorio con amoxicilina (sola o asociada a clavulánico), cefalosporinas orales de 2ª y 3ª generación y quinolonas orales... Hay resistencia a macrólidos, de éstos los más eficaces serían azitromicina y claritromicina.

G. VACUNA

Actualmente se dispone de vacunas conjugadas:

- PRP-toxoide diftérico (PRP-D)
- PRP-toxoide tetánico (PRP-T)

Las vacunas conjugadas pueden administrarse a partir de los 2 meses, y suelen darse 3 dosis entre los 2 y los 6 meses, y una cuarta dosis a los 18 meses.

En adultos no vacunados puede darse 1 ó 2 dosis en situaciones de riesgo como asplenia, linfomas, VIH, trasplante de médula ósea...

MIR 04 (7883): Señale la afirmación **INCORRECTA** con respecto a *Haemophilus influenzae*:

- Es un parásito obligado de las mucosas humanas.
- Es un bacilo gramnegativo pequeño y pleomórfico.
- La vacunación es de poca utilidad porque no cubre el serotipo B, que es el más prevalente en nuestro ambiente.***
- Las infecciones no sistémicas (otitis, bronquitis, conjuntivitis,...) están producidas generalmente por serotipos diferentes al B.
- Sólo las cepas capsuladas causan infecciones sistémicas.

2.3. Haemophilus ducrey

A. CARACTERIZACIÓN

Cocobacilo que crece formando cadenas, requiere factor X, pero no el V.

B. CLÍNICA

CHANCRO BLANDO (CHANCROIDE), ETS caracterizada por úlcera genital blanda, dolorosa, con bordes irregulares y base friable (a veces múltiple). Se acompaña de una adenopatía (bubón) o varias inguinales, dolorosas, que pueden fistulizar a la piel dando úlceras.



C. TRATAMIENTO

- CDC recomienda Azitromicina monodosis 1 g.
- Otras alternativas:
 - Ceftriaxona im monodosis
 - Ciprofloxacino vo 3 días
 - Eritromicina vo 7 días

2.4. Grupo HACEK

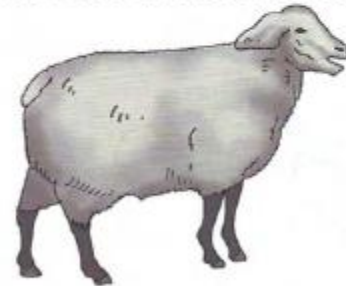
Haemophilus (aphrophilus, parainfluenzae, paraphrophilus), Actinobacillus, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens y Kingella kingae.

Grupo de Gramnegativos que habitualmente residen en cavidad oral y que se han implicado en la producción de endocarditis (tras intervención dentaria), abscesos...

3. Brucella

3.1. Caracterización

- Cocobacilos gramnegativos, inmóviles y no capsulados, de crecimiento muy lento. Las diferentes especies tienden a afectar a un determinado animal.
- Por orden de virulencia: B. mellitensis (ganado caprino), B. suis (cerdos), B. abortus (vacas) y B. canis (perros).
- B. mellitensis es la causa más frecuente en el mundo.



3.2. Epidemiología

- Las brucelosis son zoonosis. Se adquiere por contacto directo cutáneo-mucoso con animales infectados y sus secreciones (**enfermedad profesional de ganaderos, veterinarios...**), forma más común de contagio en países desarrollados.
- También por ingerir leche, derivados, u otros productos contaminados, forma corriente en países no desarrollados. Otras vías como la aérea (aerosoles infectantes), conjuntival, e incluso inoculación, también son posibles.
- La brucelosis es una enfermedad endémica en España, siendo el 1º país en la Comunidad Europea. Es más frecuente en el medio rural.
- Existen métodos para el conocimiento de la situación epidemiológica en los animales: pruebas serológicas, cultivos de material de aborto y muestras de leche, **prueba del anillo (ring test) en leche de ganado bovino...**



©Carro Invernicio MIR Agosto 2003

La brucelosis es una zoonosis. Las hembras de ganado bovino son muy infectantes en partos y abortos.

3.3. Patogenia

- Penetra por la mucosa intestinal o por la piel (según contagio) y llega a ganglios regionales por los linfáticos. Desde éstos se produce la bacteriemia

- Tiene tendencia a afectar Sistema retículo-endotelial (hígado, bazo, médula y ganglios), invade leucocitos polimorfonucleares y macrófagos y puede permanecer en vacuolas dentro de las células. Por ello, es importante la inmunidad celular en el control de esta infección.
- También induce inmunidad humoral, dando lugar a la aparición de anticuerpos aglutinantes, fijadores del complemento.
- La reacción de los tejidos es la formación de granulomas sin necrosis central.

3.4. Cuadros clínicos

Manifestaciones muy polimorfas.

a) Brucelosis aguda-subaguda:

Forma más frecuente. Inicio insidioso, síntomas inespecíficos, fiebre ondulante o intermitente, escalofríos, malestar, sudor nocturno, falta de apetito, cansancio, hepatoesplenomegalia, dolores osteo-articulares, adenopatías...



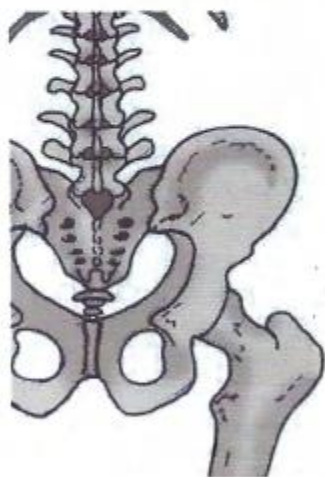
Brucelosis aguda-subaguda

La fiebre ondulante tiene fases febriles donde la fiebre hace subidas y bajadas sin llegar a la apirexia, que alterna con fases sin fiebre



b) Brucelosis crónica o formas localizadas:

La manifestación más frecuente es la osteoarticular: sacroileitis y espondilitis.



La sacroileitis (uni o bilateral) es la manifestación más frecuente (y más frecuente en pacientes jóvenes). La osteomielitis afecta vértebras lumbosacras y torácicas inferiores, es menos frecuente y afecta sobre todo en edad avanzada.



Sacroileitis bilateral: erosiones, esclerosis de los márgenes, evoluciona a anquilosis

Otras formas de brucelosis crónica o complicada son orquidoepididimitis, artritis, abscesos esplénicos, meningoencefalitis (neurobrucelosis), endocarditis (causa más frecuente de muerte en Brucelosis).

Para Farreras las formas osteoarticular, genitourinaria, neurobrucelosis... serían formas localizadas y dice que debería reservarse el término de brucelosis crónica para pacientes cuya enfermedad lleva un período de evolución superior a 6 meses, y no aplicarse a situaciones clínicas solapadas o a formas localizadas.

3.5. Diagnóstico

A. AISLAMIENTO Y CULTIVO

- Hemocultivo clásico en medio de Ruiz-Castañeda, es lo más específico, pero el crecimiento es lento y la positividad variable.
- Hoy se utilizan sistemas como el BACTEC no radiométrico (sistema de detección de CO₂ en hemocultivos), que en la mayoría de los casos permite el diagnóstico en la primera semana.

El cultivo de médula ósea es más rentable que el hemocultivo, sobre todo para formas evolucionadas, pero no suele hacerse habitualmente (cruento...)



B. PRUEBAS SEROLOGICAS

Detectar anticuerpos frente al lipopolisacárido de la membrana externa.

"La combinación de una posible exposición, manifestaciones clínicas compatibles y niveles elevados de aglutinina frente a Brucella (con o sin cultivos positivos) confirma del diagnóstico de Brucelosis."

Harrison

En la práctica las pruebas más utilizadas son Rosa de Bengala y Seroaglutinación para la detección de anticuerpos aglutinantes (IgM) y Coombs para los no aglutinantes (IgA e IgG).

- El test "rosa de Bengala" es rápido, sencillo y muy sensible. Se utiliza como cribado. Permite iniciar tratamiento en espera de confirmación mediante cultivo o seroaglutinación. Puede tener falsos positivos, y más en zonas endémicas.

- **Seroaglutinación:** Es la técnica más utilizada para confirmar un Rosa de Bengala positivo. Un título $\geq 1/80$ o $1/160$ (según Laboratorio) es indicativo de exposición. Un ascenso al cuádruplo en un intervalo de 1-4 semanas indica exposición reciente.
- **Prueba de Coombs:** detecta anticuerpos no aglutinantes (IgA e IgG), que superan a los aglutinantes (IgM) en enfermedad crónica y en recaídas. Un título superior a $1/160$ se considera significativo.
- **ELISA** permite el estudio individualizado de los Ac, sería el test más sensible y específico, pero no se ha introducido en el diagnóstico rutinario por falta de estandarización de los test comerciales.

Interpretación:

- IgM se eleva pronto, pero luego desciende. IgM elevado indica exposición reciente.
- IgG-IgA aparecen pronto, pero al curar disminuye hasta desaparecer en un 1 año. Sin tratamiento persisten largo tiempo. Por tanto el título alto IgG-IgA indica enfermedad activa. Títulos bajos IgG-IgA indican exposición antigua o infección tratada. En las recaídas se ve incremento de IgG e IgA, pero no IgM. (De ahí que el Coombs sea más útil en la brucelosis crónica y en recidivas que las aglutinaciones).



Un esquema de estrategia para las pruebas serológicas sería:

- Prueba del rosa de Bengala como screening.
- Seroaglutinación Wright en caso de positividad.
- Prueba de Coombs en caso de títulos bajos o negativos de ésta última.
- ELISA para el estudio de Ig específicos.

3.6. Tratamiento

- Doxiciclina vía oral durante 45 días (3-6 semanas) más estreptomycin intramuscular las dos primeras semanas. La estreptomycin podría sustituirse por gentamicina o netilmicina.
- Alternativa doxiciclina más rifampicina 45 días
- En embarazadas y niños menores de 7 años: cotrimoxazol + rifampicina 8-12 semanas.
- Si no hay buena respuesta con la primera pauta o existe meningitis o endocarditis suele añadirse rifampicina. La endocarditis suele requerir recambio valvular.

3.7. Profilaxis

- Prevención de la transmisión entre animales. Vacunas. Sacrificio de los animales infectados.
- Precauciones en la manipulación de productos de animales infectados, saneamiento de cuadras y establos, prohibición del tránsito de animales rebaños por las calles...
- Medidas preventivas en la asistencia a partos
- Pasteurización de la leche y tratamiento de los derivados lácteos.



MIR 99 (FAMILIA) (6050): Un veterinario de 40 años consultó por fiebre de 3 semanas de duración con dolor de espalda en los últimos días. Al final de la primera semana había tenido inflamación testicular que cedió con trimetoprim-sulfametoxazol. La exploración era normal salvo por dolor a la percusión en la columna dorsolumbar. Tenía una hemoglobina de 12,2 g/dL, GGTP 320 u/L (normal 6-45) y fosfatasa alcalina 230 u/L (normal 41-117). La resonancia nuclear magnética mostraba epifisitis anterior de D12 y signos de espondilodiscitis D12-L1. ¿Cuál debe ser la prueba diagnóstica siguiente en este caso?

1. Biopsia para cultivo de la médula ósea.
2. Punción aspiración vertebral.
3. Hemocultivos y aglutinaciones para Brucella.*
4. Biopsia hepática.
5. Cultivo de orina y de secreción prostática.

MIR 00 (FAMILIA) (6535): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es INCORRECTA en relación con la espondilodiscitis infecciosa?

1. La radiología simple es poco útil para el diagnóstico precoz de esta entidad.
2. La espondilodiscitis brucelar es a menudo una manifestación precoz de la infección por brucelas.*
3. El comienzo de la raquialgia puede ser agudo, con manifestaciones sistémicas, o larvado.
4. El tratamiento antibiótico inicial de la espondilodiscitis infecciosa por gérmenes piógenos debe ser Parenteral a dosis máximas durante al menos 4-6 semanas.
5. El diagnóstico de certeza sólo puede establecerse mediante el estudio bacteriológico o histopatológico del tejido afectado.

MIR 08 (9028): Paciente que acude a Urgencias con fiebre intermitente, escalofríos, cefalea, debilidad y abundante sudoración nocturna de 3 días de evolución. Como antecedente epidemiológico destaca un viaje a la Península Arábiga hace 3 semanas donde consumieron leche de camella. El modo más rápido de diagnosticar la infección sospechada es:

1. Prueba de Mantoux.
2. Tinciones de micobacterias en esputo y/o orina.
3. Prueba del Rosa de Bengala.*
4. Gram directo del líquido cefalorraquídeo.
5. Test para detección de anticuerpos heterófilos (Paul-Bunnell).

4. Legionella

4.1. Caracterización

- Bacilos gramnegativos aerobios, móviles por flagelos polares. Catalasa y oxidasa +. Pleomorfismo (aunque suele tener forma de bastones).
- Cuando infectan pueden hacerse intracelulares.
- Se tiñen con Giménez y con Ac. fluorescentes.
- Requieren medios especiales para crecer (ricos en aminoácidos y con suplementos de cisteína y hierro).

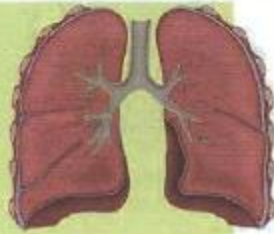
L. pneumophila es la especie más importante. Le sigue L. micdadei, responsable de la neumonía de Pittsburgh.

4.2. Epidemiología

- Su ambiente natural es el agua. Se disemina en forma de aerosol a partir de sistemas-torres de refrigeración, excavaciones, instalaciones aire acondicionado... Causa brotes epidémicos (obras públicas, convivientes de edificios nuevos...) y casos esporádicos.
- Como factores de riesgo tenemos: edad avanzada, neumopatía crónica, inmunodepresión, tabaquismo y alcoholismo.



Edad avanzada



Neumopatía crónica



Inmunodepresión



Alcohol y tabaquismo

© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

- También aparece como infección nosocomial tras cirugía, sobre todo trasplante renal, y en neonatos y niños inmunodeprimidos.

4.3. Manifestaciones

Destacan dos síndromes:

A. FIEBRE DE PONTIAC:

Cuadro agudo, similar al gripal, curación espontánea.

B. NEUMONIA:

a) Clínica

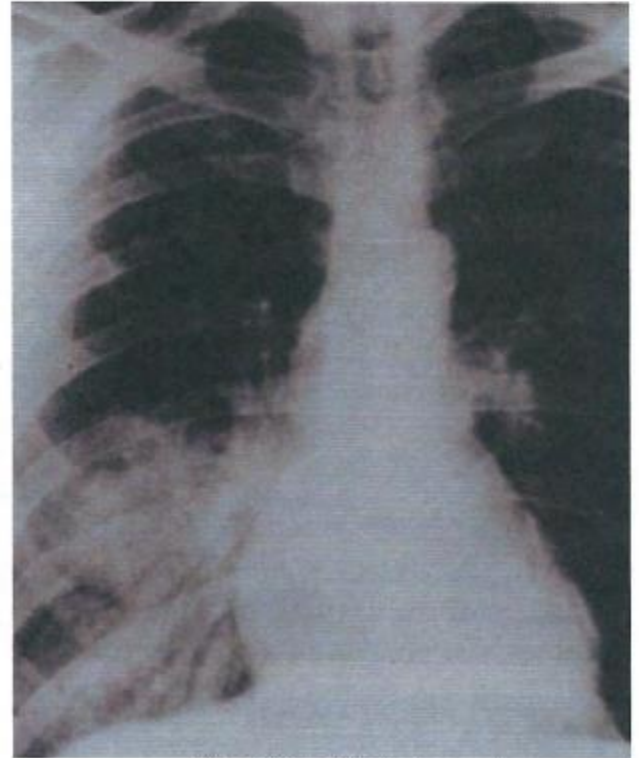
- **Proceso neumónico** con tos poco productiva (en ocasiones esputo mucoso o manchado de sangre), dolor pleurítico, cefalea, mialgias, signos de encefalopatía tóxica (obnubilación), síntomas digestivos (diarrea) y bradicardia relativa a la fiebre que presentan.
- Es la causa más frecuente de neumonía "mixta" (clínica de neumonía atípica y típica)
- La bacteriemia aparece nada menos que en un tercio de enfermos de legionelosis, y es el origen más frecuente de los cuadros extrapulmonares.

b) Laboratorio

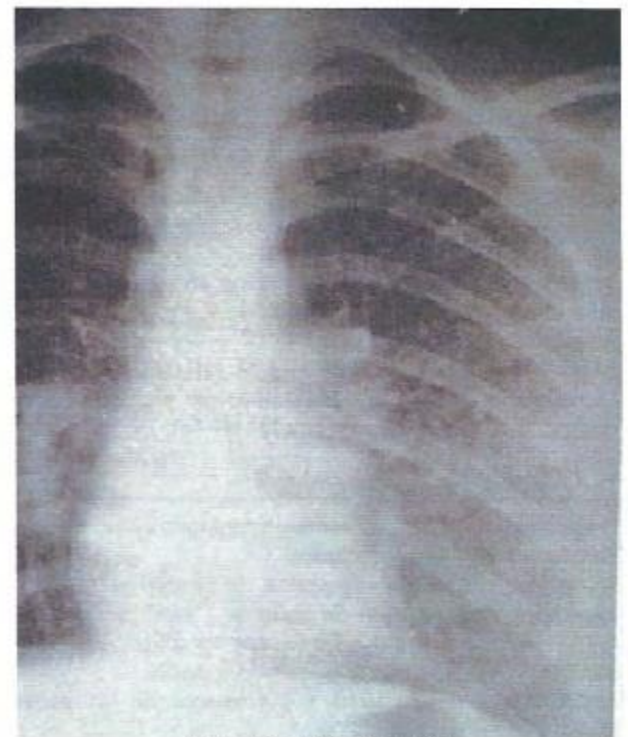
- Leucocitosis
- Hiponatremia
- Alteraciones del sedimento urinario (hematuria, proteinuria)
- Aumento de CPK.

c) Radiología

- Infiltrado unilateral (65%) o bilateral. Combina patrón alveolar e intersticial.
- Derrame pleural en un tercio de los casos
- En inmunodeprimidos (sobre todo en tratados con corticoides) se ven imágenes redondeadas nodulares que pueden extenderse y cavitarse.
- Puede haber extensión de infiltrados a pesar del tratamiento.



Predominio patrón alveolar



Predominio patrón intersticial

"Casi todos los pacientes con neumonía por Legionella presentan alteraciones en la Rx tórax, pero los hallazgos son inespecíficos y no sirven para diferenciarla de otras causas de neumonía"

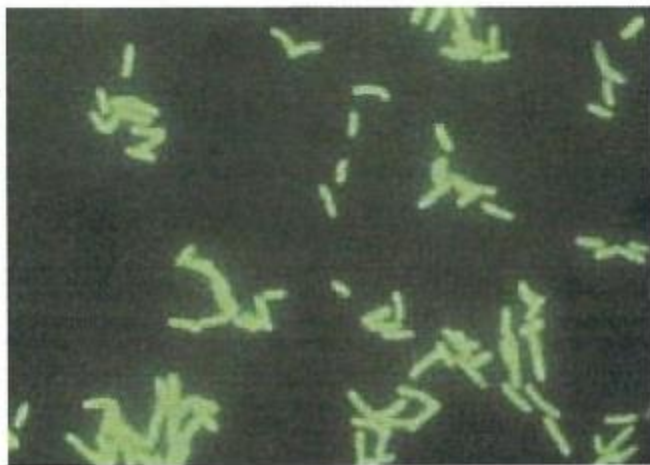
Datos clínicos sugestivos de enfermedad del legionario:

- **Diarrea**
- **Fiebre elevada**
- Abundantes neutrófilos con ausencia de microorganismos en tinción Gram de secreciones respiratorias
- **Hiponatremia**
- Falta de respuesta a beta-lactámicos
- **Contexto epidemiológico** (sistema de aporte de agua contaminado)
- Inicio de síntomas durante los 10 primeros días de alta hospitalaria

Sociedad Torácica Americana

4.4. Diagnóstico

- **Cultivo en medios selectivos: agar-BCYE, ELCT-a.** Es el método de elección, sobre todo de muestras respiratorias, (menos sensibilidad de esputo).
- Se pueden visualizar en muestras por tinción con **anticuerpos fluorescentes directos (AFD)**. Es el método más rápido. Es específica, pero menos sensible que el cultivo.



- **Detección de antígeno específico en orina (ELISA, RIA).** Muy específico y sensible (no tanto como el cultivo de muestras respiratorias). Fácil de realizar y rápido: **Útil en urgencias.**
- El test serológico más utilizado es la valoración de anticuerpos séricos con un test de anticuerpos fluorescentes indirectos (AFI). Sólo permite diagnóstico retrospectivo, se aplica en estudios epidemiológicos.

4.5. Tratamiento

Actualmente hay dos fármacos preferentes:

- **Quinolonas** específicas de tracto respiratorio (**levofloxacino, moxifloxacino**).
- **Macrólidos** (azitromicina, claritromicina)
- Las quinolonas son más eficaces que los macrólidos en modelos experimentales, y las que más se están utilizando hoy, sobre todo si hay inmunodepresión, infección nosocomial, o mala evolución.
- En casos graves o si hay inmunodepresión puede combinarse rifampicina con un macrólido o con una quinolona. La rifampicina es muy eficaz, pero no se aconseja en monoterapia por el riesgo de aparición de resistencias.
- La endocarditis por Legionella requiere tratamiento prolongado y recambio valvular.

4.6. Profilaxis

- La mejor medida preventiva es la desinfección de los sistemas de aporte de agua mediante recalentamiento y limpieza. En Harrison se desaconseja la hipercloración (carcinogénica, cara, corrosiva para tuberías). En Ferreras se admite hipercalentamiento e hipercloración, aunque se reconoce eficacia limitada y problemas.
- Se estudian métodos comerciales de ionización de aguas.

MIR 00 (FAMILIA) (6658): Señalar la afirmación **FALSA** con respecto a **Legionella**:

1. Su hábitat natural es el agua.
2. **Es un cocobacilo Gram negativo nutricionalmente exigente y anaerobio.***
3. El diagnóstico de legionelosis puede establecerse mediante la detección de antígeno de Legionella en orina.
4. Son activos frente a esta bacteria los macrólidos y algunas quinolonas.
5. Para erradicarla del agua se recomiendan medidas de hipercalentamiento e hipercloración.

MIR 00 (6810): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones, en relación a la **Neumonía por Legionella** es **FALSA**?:

1. Es la tercera causa de neumonía microbiana adquirida en la comunidad.
2. El tratamiento de elección es un macrólido.
3. La detección de Antígeno soluble de Legionella Pneumophila en orina es posible, aunque se haya iniciado tratamiento específico.
4. **No está incluida en el diagnóstico diferencial de la neumonía intrahospitalaria.***
5. Las personas que han recibido un trasplante tienen mayor riesgo de contraer la enfermedad.

MIR 01 (7214): Indique, entre las siguientes, que **prueba diagnóstica de la infección de Legionella Pneumophila**, sería la indicada para realizar en un Servicio de Urgencias:

1. Inmunofluorescencia directa de la muestra.
2. **Detección de antígeno de Legionella Pneumophila en orina.***
3. Cultivo de muestras respiratorias.
4. Detección de anticuerpos específicos con técnicas serológicas.
5. Cultivo de sangre.

MIR 05 (8145): Acerca de la **neumonía por Legionella pneumophila**, indique la **respuesta correcta**:

1. Afecta casi siempre a pacientes inmuno-comprometidos.
2. Se adquiere por inhalación de las gotitas de Pflügge a partir de pacientes que tosen o estornudan.
3. Tiene una mortalidad global que supera el 70%.
4. **Puede originar brotes epidémicos, pero puede ser también causa de neumonía en casos esporádicos.***
5. Afecta raramente a personas sanas.

MIR 06 (8405): ¿Cuál de los siguientes **antibióticos** le parece **más útil** en el tratamiento de la **legionelosis**?:

1. Doxiciclina.
2. Penicilina.
3. **Levofloxacino.***
4. Rifampicina.
5. Ceftriaxona.

MIR 06 (8509): Ante la **sospecha clínica de una neumonía causada por Legionella pneumophila**, ¿cuáles serían los **métodos diagnósticos microbiológicos de elección**?:

1. Cultivo de muestras respiratorias y detección de antígeno específico de L. pneumophila serogrupo 1 en sangre.
2. **Cultivo de muestras respiratorias y detección de antígeno específico de L. pneumophila serogrupo 1 en orina.***
3. Detección de L. pneumophila en muestras respiratorias por inmunofluorescencia directa.
4. Sólo detección de antígeno de L. pneumophila porque los cultivos no son rentables.
5. Detección de anticuerpos séricos frente a Legionella.

Los **métodos microbiológicos de elección** son los ofertados en la **opción 2**, que combina dos estrategias de diagnóstico directo. El método definitivo es el aislamiento mediante cultivo de muestras respiratorias en medios selectivos tales como el Agar BCYE, en los que las colonias crecen en un intervalo que oscila entre 3 y 5 días. De manera concomitante la detección de antígeno soluble de Legionella en la orina (y no en sangre, por lo que la **opción 1 es errónea**) es un método rápido y de elevada especificidad, con una sensibilidad sólo inferior al cultivo. Se limita a la detección del serogrupo 1, como se indica en la **opción 2** de la pregunta, que se implica en el 80% de las infecciones por Legionella.

MIR 08: Ante una neumonía atípica, con sospecha de estar producida por la especie legionella, la solicitud más adecuada para confirmar o descartar esta etiología sería:

1. Cultivo de esputo en agar BCYE.
2. Inmunofluorescencia directa frente a legionella en esputo.
3. Detección de Antígeno de legionella en orina.*
4. Serología específica (IgM).
5. Detección de anticuerpos en suero frente a legionella.

Nota: La detección de antígeno de Legionella en orina es rápida, precoz, fácil de realizar y relativamente barata; con una elevadísima especificidad y una sensibilidad que se incrementa mediante la ultracentrifugación de la muestra, y que puede superar al cultivo, sobre todo si no es de muestras respiratorias, éste requiere entre 3-5 días para que se desarrollen las colonias en agar BCYE.



repeMIR

La neumonía por Legionella se trata con macrólidos (claritro o azitromicina -antiguamente eritromicina-) o con quinolonas (levofloxacina). Ante la sospecha clínica, los métodos diagnósticos serían: el cultivo de muestras respiratorias y la detección de antígenos específicos de Legionella en orina (de primera elección, en urgencias). (16+)

5. Otros BGN aerobios no entéricos

5.1. Bordetella pertussis

Cocobacilo gramnegativo, inmóvil y encapsulado que produce la tos ferina.

PARA ESTE TEMA REMITIMOS A PEDIATRÍA

5.2. Acinetobacter baumannii

Es comensal (piel) y causa infección nosocomial ante inmunodepresión, manipulación instrumental, pacientes con respiración asistida... Lo vimos a propósito de infecciones nosocomiales en el tema anterior.

5.3. Eikenella corrodens

Comensal de boca... Sus infecciones se asocian a cavidad oral, puede diseminarse. Son característicos los abscesos subcutáneos relacionados con la inyección de metilfenidato.

5.4. Burkholderia pseudomallei

- Antes Pseudomona pseudomallei.
- Causa la **MELIOIDOSIS**. Enfermedad tropical
- El hombre se infecta por heridas contaminadas por tierra donde el bacilo vive.
- La clínica es muy variable: desde asintomático hasta infecciones localizadas, neumonía (forma más frecuente) y sepsis (adictos a narcóticos, diabetes, alcoholismo). Aspecto bipolar en tinción.
- Se trata con Cotrimoxazol y Cefalosporinas de tercera generación.

5.5. Burkholderia mallei

- Antes Pseudomona mallei
- Causa el **MUERMO**. Lo transmiten caballos y burros.
- También puede cursar con infecciones localizadas supuradas, neumonía y sepsis.
- Responde a sulfadiacina y al mismo tratamiento que la Melioidosis.



5.6. Donovanosis o granuloma inguinal

KLEBSIELLA GRANULOMATIS (antes conocido como Calymacterium)

- Se considera ETS. Tiempo de incubación muy variable, normalmente 1-4 semanas, pero puede llegar a 1 año...
- **Clínica:** Cursa una úlcera crónica indolora y progresiva. Se extiende a región inguinal por linfáticos y produce supuración subcutánea o dérmica ("pseudobubón").
- **Diagnóstico:** Biopsia y tinción Wright-Giemsa: cocobacilos en el citoplasma de mononucleares (cuerpos de Donovan).
- **Tratamiento:** Azitromicina, doxiciclina, cotrimoxazol...

5.7. Tularemia

ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

FRANCISELLA TULARENSIS. Habita en ciertos animales (conejo) y se transmite por contacto directo o por vectores (moscas y garrapatas). También por manipulación de animales infectados, ingesta de alimentos contaminados... En nuestro país se han visto casos sobre todo en cazadores y en personas que habían manipulado liebres.

CLINICA

Inicio brusco con fiebre, escalofríos y malestar general. Hay varios cuadros clínicos:

- a) **Forma ulceroglandular:** Forma más frecuente, úlcera cutánea y linfadenopatía regional.
- b) **Forma glandular:** Adenopatía sin lesión cutánea.
- c) **Forma oculoglandular:** Cuando es la conjuntiva la puerta de entrada.
- d) **Forma tifoidea:** Enfermedad sistémica con clínica similar a la tifoidea o sepsis. No lesión cutánea.
- e) **Forma pulmonar:** Neumonía tularémica (inhalación)

DIAGNOSTICO: Serológico

TRATAMIENTO: Gentamicina, estreptomina



5.8. Aeromonas

A. hydrophila vive en el suelo y en el agua. Causa endocarditis en inmunodeprimidos.

5.9. Fiebre por mordedura de rata

Nombre que se da a dos entidades clínicamente similares. Una se debe a Streptobacillus moniliformis y otra a Spirillum minus. Se transmite por mordedura de la rata. Frecuente en niños pequeños de grandes ciudades.

CLINICA

Fiebre, exantema petequeal y artritis. (En el caso de Spirillum no hay artritis y la complicación más temible es la endocarditis).

TRATAMIENTO

Penicilina-procaína.

5.10. Pasteurella multocida

Se encuentra hasta en un 50 % de infecciones por mordedura de perro y en más del 75 % de infecciones por mordedura de gato. Causa edema, dolor y linfangitis en el lugar de la mordedura. Puede complicarse con tenosinovitis, artritis y bacteriemia. Se diagnostica por cultivo y se trata con Penicilina. Hay un bacilo gramnegativo llamado DF-2 que se asocia a mordedura por perro y causa grave sepsis.



MIR 97 (FAMILIA) (5148): La Pasteurella multocida es un bacilo gramnegativo relacionado con mordeduras de animales. Las infecciones por dicho germen pueden tener todas las presentaciones clínicas siguientes EXCEPTO una. ¿Cuál?

1. Artritis.
2. Infección de tejidos blandos.
3. Bacteriemia.
4. Gastroenteritis.*
5. Infección respiratoria crónica.

MIR 99 (6435): ¿Cuál de las siguientes prácticas deportivas expone más a padecer infección por Francisella tularensis?

1. La pesca.
2. La caza.*
3. La natación.
4. El montañismo.
5. El senderismo.

1. Micobacterias atípicas o no tuberculosas (MNT)

Las micobacterias típicas (*M. tuberculosis* y *M. bovis*), productoras de tuberculosis, se estudian en la asignatura de Respiratorio.

M. leprae es el agente causante de la lepra. No se puede cultivar, aunque cumple criterios de micobacteria. Para su estudio remitimos a Dermatología.

1.1. Generalidades

A. MICROBIOLOGÍA

- Bacilos inmóviles, ácido-alcohol-resistentes, aerobios, catalasa +. INH-resistentes y niacín negativas.
- Producen pigmentos que facilitan su clasificación:
 - a) **FOTOCROMOGENAS** (color amarillo-naranja sólo al exponerlas a la luz): *M. marinum* y *M. kansasii*.
 - b) **ESCOTOCROMOGENAS** (sólo muestran el color en la oscuridad): *M. xenopi* y *M. scrofulaceum*.
 - c) **NO CROMOGENAS**: *M. ulcerans*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. avium-intracellulare*.
- Hoy en día sondas del ADN se utilizan para su identificación rápida.

B. PATOGENIA

- Distribución ambiental: suelo, agua y numerosas especies animales. Gran capacidad de resistencia.
- Entran en los macrófagos del huésped y si éste es inmunocompetente se produce respuesta celular y formación de granulomas. Suelen comportarse como oportunistas.
- En inmunodeprimidos celulares (VIH...), en déficit hereditario en la producción de IFN-gamma, y en pacientes con terapia anti-TNF pueden producir una infección diseminada.

C. CUADROS CLÍNICOS

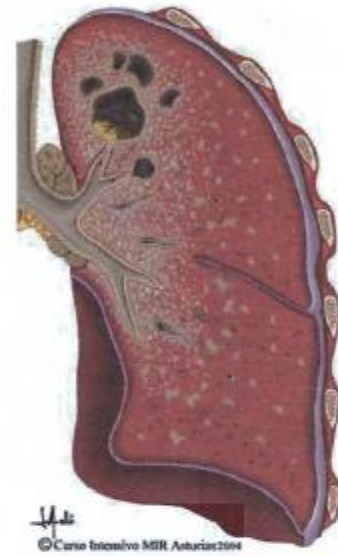
Podemos clasificarlos en:

1. Afectación pulmonar
2. Afectación cutánea
3. Linfadenopatías
4. Infección diseminada (la mayoría por MAC en pacientes con Sida, apdo. 1.5)
5. Infecciones del aparato locomotor tras traumatismos, inyecciones...
6. Infecciones relacionadas con catéteres, hemodiálisis, prótesis, marcapasos...

1.2. Enfermedad pulmonar

A. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

- Las MNT que causan infección pulmonar con mayor frecuencia son *M. avium-intracellulare*, *M. kansasii* y *M. chelonae*.
 - *M. kansasii* es la más frecuente en España.
 - *M. avium* es la más frecuente en EE.UU, en pacientes VIH -, rara vez produce afectación pulmonar en pacientes con SIDA
- El principal factor predisponente es la presencia de neopatía previa (EPOC, neumoconiosis, TBC previa, cáncer, bronquiectasias...), también inmunodepresión y edad avanzada.
- La clínica es similar a la tuberculosis, con fiebre, malestar, tos crónica, disnea, a veces hemoptisis, infiltrados y cavidades.

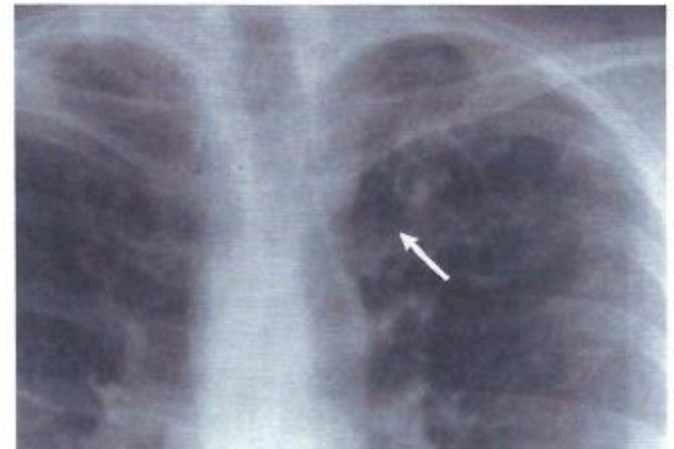


© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

B. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es complicado, por la gran variabilidad de manifestaciones clínicas y radiológicas, y por la frecuencia de colonización de estas bacterias. Habitualmente se requiere:

- Algún síndrome clínico compatible, descartándose otras posibles causas.
- Algún criterio bacteriológico:
 - Al menos 2 cultivos positivos de esputo, (un aislamiento en esputo no es diagnóstico, ya que las MNT son comensales de vías respiratorias) ó
 - Al menos un cultivo positivo de lavado bronquial ó
 - Biopsia pulmonar positiva más un cultivo positivo (de esputo, lavado bronquial o biopsia).
- Datos radiológicos sugerentes:
 - **Rx tórax:** Nódulos, cavidades, bronquiectasias o la combinación de varios.
 - **TAC:** Múltiples nódulos pequeños y bronquiectasias cilíndricas pequeñas y multifocales.



Infiltrados lineales, nódulos con cavitación (flecha)



Infiltrados retículo-nodulares

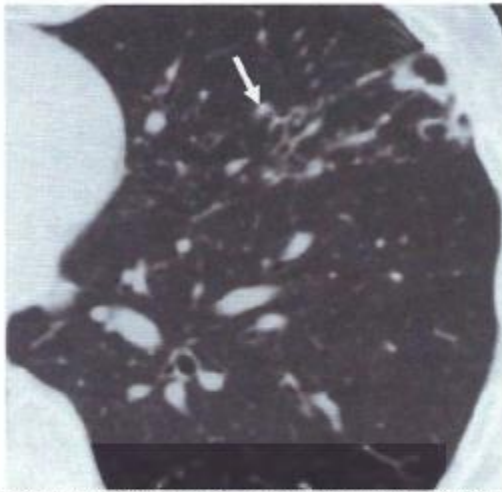


Imagen TAC de lóbulo pulmonar con bronquiectasias cilíndricas (flecha) y pequeños nódulos centrolobulares

C. TRATAMIENTO

- *M. kansasii* tiene una sensibilidad similar al *M. tuberculosis*. La enfermedad pulmonar y también la diseminada se tratan con isoniazida, rifampicina y etambutol.
- *M. avium* (MAC): claritromicina o azitromicina más etambutol. Suele añadirse también rifampicina, y en casos graves estreptomycinina o amikacina. En casos de infección secundaria (pacientes con patología pulmonar de base) el tratamiento se inicia siempre, pero en casos de infección primaria (alteraciones inmunes) en muchas ocasiones se valora de forma individual, y se admite un período de observación si no hay evidencia de progresión.
- En algunos casos se requiere cirugía.

Crterios para el diagnóstico y tratamiento según Recomendaciones - Guidelines de la Sociedad Torácica Americana y Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas. Griffith et al. (Am J Respir Crit Care Med, 2007)

1.3. Enfermedad cutánea

M. ULCERANS

- Úlcera de Buruli: Úlcera profunda y extensa.
- Aparece en determinadas zonas endémicas, se adquiere en ríos, lagos...
- Se trata con cirugía, injertos de piel.



Úlcera de Buruli

M. MARINUM

- Granuloma de las piscinas. Infección cutánea crónica por exposición de lesión o herida cutánea a agua contaminada.
- Se trata con claritromicina y etambutol, en algunos casos cirugía.

M. FORTUITUM, M. CHELONEI, M. ABSCESSUS

- En inmunodeprimidos infección cutánea diseminada
- En inmunocompetentes se producen infecciones localizadas (nódulos, úlceras tórpidas) tras heridas traumáticas o quirúrgicas, inyecciones infectadas o piercings.
- Tratamiento según antibiograma (claritromicina, amikacina...)



Infección cutánea por *M. fortuitum*

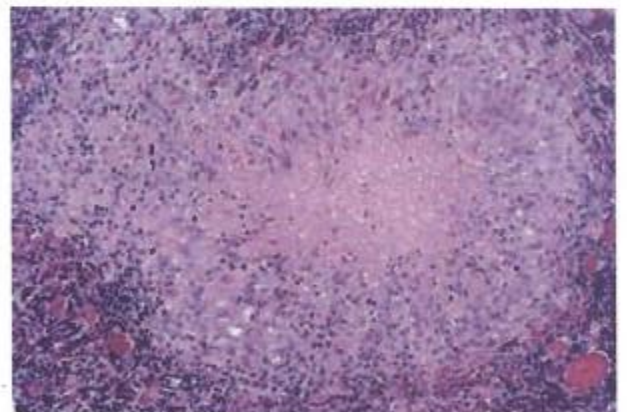
1.4. Linfadenopatías

- Linfadenitis cervical crónica por *M. scrofulaceum* y por MAC.
- Afecta con mayor frecuencia a niños < 5 años.
- Localización más frecuente submandibular. Suele ser indolora y con tendencia a la fistulización.
- El diagnóstico es por biopsia, se aprecian los clásicos granulomas por micobacterias con necrosis central, lo difícil es muchas veces identificar especies.
- El tratamiento suele ser quirúrgico.



MIR 06 (8512): El diagnóstico más probable en una biopsia ganglionar laterocervical de un paciente joven caracterizada por la presencia de agregados macrofágicos con aspecto epiteliode rodeados de linfocitos y con una extensa zona central de necrosis es:

1. Infección por micobacterias. *
2. Infección por bacilos Gram positivos.
3. Sarcoidosis.
4. Reacción inflamatoria a cuerpo extraño.
5. Ganglio que drena un territorio infiltrado por un carcinoma.



Granuloma con necrosis central

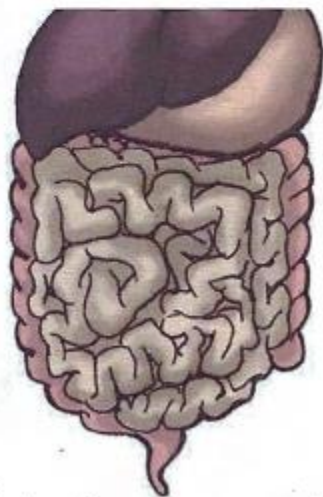
1.5. Infección diseminada (MAC)

La mayor parte de infecciones micobacterianas en inmunodeprimidos están producidas por micobacterias de la familia MAC (complejo *M. Avium*), que incluye *M. avium*, *M. intracellulare* (MAI) y antes también *M. scrofulaceum* (MAIS).

Hoy se sabe que la gran mayoría de las infecciones diseminadas en el SIDA se deben específicamente a *M. avium*. Riesgo de enfermedad diseminada cuando el recuento de linfocitos CD4 baja de 50/microlitro.

A. CLÍNICA

- Cuadro poco específico: fiebre, astenia, sudoración y pérdida de peso (presentación como un wasting síndrome)
- Diarrea y dolor abdominal.
- Hepatoesplenomegalia y adenopatías abdominales.
- El predominio de la afectación intestinal orienta a que la ingestión parece vía primaria de infección.



- La afectación hepática es frecuente, y la infección debe sospecharse en todo VIH+, con recuento reducido de células TCD4+, que presente fiebre inexplicable y aumento de fosfatasa alcalina.

B. DIAGNOSTICO

- Aislamiento de los bacilos acidorresistentes, sobre todo en sangre y médula ósea. Los hemocultivos en medios especiales son la base del diagnóstico. El compuesto NAP inhibe selectivamente especies del complejo *M. tuberculosis*. En formas diseminadas por *M. avium* el cultivo de heces tiene buen rendimiento.
- La histología intestinal asemeja al Whipple, macrófagos de la lámina propia con material PAS+.
- La radiología de tórax suele ser normal, recordemos que MAC raramente produce neumonía en pacientes VIH+.

C. TRATAMIENTO

Complejo, muchas resistencias. La pauta más utilizada es la combinación de Claritromicina (o Azitromicina) y Etambutol. A veces se añade rifabutin. (La dosis de rifabutin debe reducirse en pacientes VIH que tomen inhibidor de proteasa, y aumentarse si toman efavirenz).

D. PROFILAXIS

Se hace profilaxis primaria con Azitromicina o claritromicina (alternativa rifabutin) en pacientes con recuento de linfocitos T CD4+ < 50/ μ L. Puede suspenderse en los que el tratamiento anti-retroviral consigue una supresión estable de la replicación del VIH y los linfocitos T CD4+ superan los 100/ μ L durante al menos 3 meses.

La cirugía sigue siendo tratamiento de elección en numerosos cuadros debidos a MNT, tanto en pacientes VIH como en otros casos: linfadenitis, infecciones osteoarticulares, infecciones de partes blandas, infecciones localizadas, infecciones pulmonares localizadas o con falta de respuesta a antibióticos, infecciones intraabdominales o retroperitoneales...

MIR 13 (10060): El complejo *Mycobacterium tuberculosis* incluye el bacilo causante de la tuberculosis humana (*Mycobacterium tuberculosis hominis*, bacilo de Koch), así como otras micobacterias, entre las que se encuentran las siguientes, EXCEPTO una:

1. *Mycobacterium bovis*.
2. *Mycobacterium africanum*.
3. Bacilo de Calmette-Guérin (BCG).
4. *Mycobacterium microti*.
5. *Mycobacterium avium-intracellulare*. *

El *Mycobacterium avium-intracellulare* supone otro complejo, formado por *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium intracellulare*, considerado dentro de las llamadas micobacterias atípicas. El Complejo *Mycobacterium tuberculosis* es la denominación dada a un grupo de micobacterias, conformado por varias especies. *Mycobacterium tuberculosis* es el agente más importante y frecuente de enfermedad en seres humanos. *Mycobacterium bovis* es el agente de la tuberculosis bovina y en el ser humano puede ser causa de tuberculosis transmitida por leche no pasteurizada. Otros integrantes del complejo son *Mycobacterium africanum* que se implica en casos en África oriental, central y occidental; *Mycobacterium microti* poco virulento y rara vez encontrado; *Mycobacterium caprae* relacionado con *M. bovis*; *Mycobacterium pinnipedii* que afecta a focas y leones marinos en el hemisferio y en fechas recientes se ha aislado en seres humanos y *Mycobacterium canettii*, rara vez aislado. A veces se considera dentro de este grupo al bacilo de Calmette y Guérin (BCG), microorganismo a partir del cual se elabora la vacuna BCG o antituberculosa, que presenta las mismas propiedades que *M bovis* pero con una virulencia más atenuada.

2. Espiroquetas

2.1. Caracterización y clasificación

- Las espiroquetas son bacterias espirales u onduladas. Tienen una pared fina y flagelos axiales internos (endoflagelos).
- Son muy móviles y avanzan rotando en torno a su eje longitudinal.
- Constan de tres géneros patógenos: *Treponema*, *Borrelia* y *Leptospira*.

2.2. Treponema

Espiroqueta microaerófila de extremos afilados. Es el único género que no puede cultivarse y cuyo reservorio es el hombre.

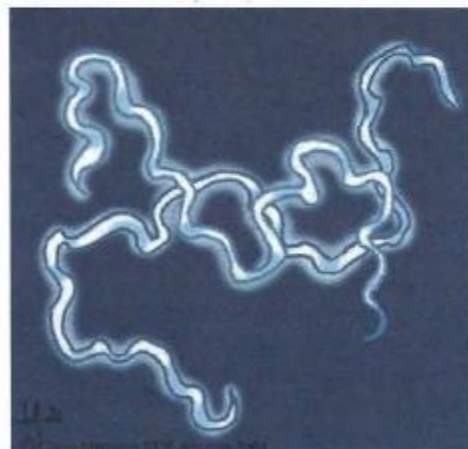
T. pallidum tiene tres subespecies: *pallidum*, causante de la sífilis; *pertenue* y *endemicum*, causantes del pian y el bejel respectivamente. *T. careatum* causa la pinta.

Pian, Bejel y Pinta son infecciones crónicas no venéreas de zonas endémicas.

2.3. Borrelia

Espiroquetas helicoidales, microaerófilas y de extremos afilados, crecen en medio de Kelly. Su reservorio son animales y artrópodos. Se transmiten por vectores.

- *B. recurrentis* causa fiebres recurrentes.
- *B. vincentii* está implicada en la angina de Vincent.
- *B. burgdorferi* es el agente causal de la enfermedad de Lyme.



2.4. Leptospira

Espiroquetas aerobias y de extremos incurvados.

El género tiene una sola especie: *L. interrogans*, dividida en dos grupos:

- **Interrogans**: incluye cepas patógenas, destacamos el serotipo *icterohemorrhagiae*.
- **Biflexa**, engloba cepas saprofitas.

3. Sífilis adquirida

(Sífilis congénita se estudia en Pediatría).

3.1. Epidemiología y patogenia

- La sífilis es una enfermedad infecciosa crónica que se transmite la mayoría de las veces por contacto sexual. La vía transplacentaria y las transfusiones son formas más raras de transmisión.
- La lesión patológica que produce el *Treponema* consiste en una endarteritis obliterante de pequeños vasos.

3.2. Clínica

Fases en la evolución de la sífilis no tratada:

A. SIFILIS PRIMARIA

- **Chancro sifilítico**: Aparece en el punto de inoculación hacia las 4 semanas del contagio (intervalo entre 10 y 90 días). En el varón la localización más frecuente es el surco balanoprepucial, y en la mujer el cuello uterino.
- Se trata de una pápula que se erosiona y da una **úlcera única, indolora, de bordes indurados y contagiosa**. En algunos casos los chancros son múltiples, especialmente en pacientes VIH+.
- Cura espontáneamente en 4-6 semanas (intervalo 2-12 semanas).
- En el estudio histológico de la lesión destaca la abundancia de **células plasmáticas** y la presencia de una **endarteritis obliterante**, sin que se observen infiltrados de neutrófilos, salvo en caso de sobreinfección.
- Aproximadamente a la semana de la aparición del chancro pueden observarse **las adenopatías regionales, indoloras y no supurativas**.



Lesiones papulosas en tronco



Queratosis palmares (clavos o sifilides)

B. SIFILIS SECUNDARIA

- Aparece entre 2 y 8 semanas después de iniciarse el chancro, que a veces todavía está presente.
- Las manifestaciones son muy variadas y pueden simular distintas patologías. Los **síntomas generales** pueden preceder o acompañar a la sífilis secundaria: fiebre, dolor de garganta, pérdida de peso, cefalea, malestar...
- Las **manifestaciones mucocutáneas** son las más características: Al principio aparecen erupciones maculares de color rosa pálido en tronco y parte proximal de miembros.
- También pueden aparecer lesiones papulosas, papuloescamosas y pustulosas, lesiones queratósicas palmo-plantares (rash palmo-plantar), placas mucosas... Las pápulas en folículos pilosos producen alopecia areata. En zonas húmedas e intertriginosas (región perianal, escroto, vulva...) aparecen los **condilomas planos** (muy contagiosos)...

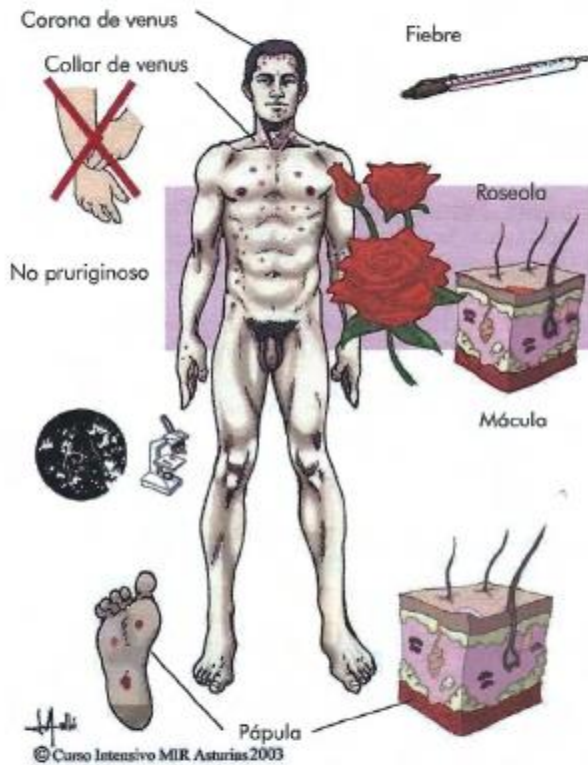


Queratosis palmares (clavos o sifilides)



Condilomas planos o lata

- Son frecuentes las adenopatías generalizadas no dolorosas.
- También son posibles: hepatitis, artritis, uveítis, síndrome nefrótico, síntomas digestivos (gastritis hipertrófica)... El SNC se afecta en un 40% de los pacientes con cefalea, meningismo, linfocitosis y proteínas altas.



C. SIFILIS LATENTE

Se diagnostica por tests treponémicos positivos en ausencia de enfermedad clínica, radiológica...

Puede durar años o toda la vida. Durante el periodo latente precoz (1º año tras infección) pueden aparecer lesiones mucocutáneas, secundarismos. Tras este 1º año, sífilis latente tardía, ya no aparecen recidivas, aparece una inmunidad relativa frente a la recidiva y resistencia a reinfección.

Se ha demostrado que las mujeres embarazadas con sífilis latente pueden transmitir el treponema al feto, también se ha visto la posibilidad de contagiar vía transfusión a partir de un paciente con sífilis latente.

- Anotemos que en la sífilis sólo son contagiosas las lesiones primarias y secundarias (sobre todo condilomas planos).
- Únicamente un tercio de pacientes sin tratar desarrollará una sífilis terciaria o tardía, cuya patogenia estriba en un proceso inflamatorio crónico.

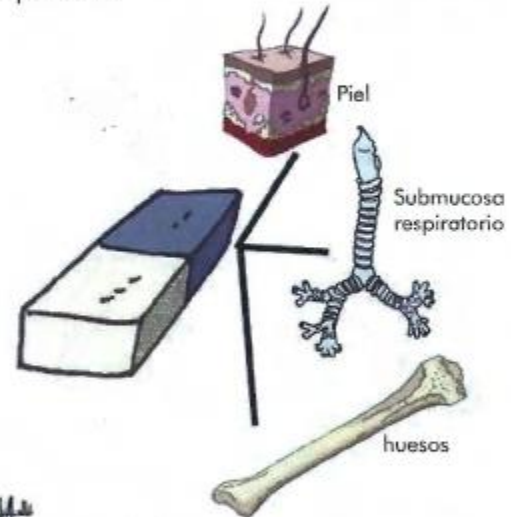
D. SIFILIS TERCIARIA O TARDIA

La sífilis terciaria es ya muy rara en nuestro medio.

a) GOMA:

Lesiones consistentes en granulomas crónicos con necrosis. Afectan, sobre todo:

- Piel
- Tejido submucoso de laringe y vías respiratorias (perforación tabique nasal)
- Huesos, donde producen osteítis y periostitis destructivas. Parece que estas lesiones se deben a hipersensibilidad retardada al *T. pallidum*.



Lesiones gomosas: piel, submucosa respiratorio y huesos



Lesiones gomosa en la piel del antebrazo

b) NEUROSIFILIS:

Diferenciamos entre:

1. **Neurosifilis asintomática:** sólo encontramos alteraciones en el LCR:
 - pleocitosis mononuclear
 - mayor concentración de proteínas
 - VDRL positivo.
2. **Neurosifilis sintomática:** tres formas típicas: sífilis meningea, meningovascular y parenquimatosa.

2.1. Sífilis meningea: Puede afectar encéfalo o médula, cursa con cefalea, rigidez de nuca, alteración de pares craneales, vómitos, convulsiones y alteración del estado mental.

2.2. Forma meningovascular: Consiste en inflamación de piamadre y aracnoides con signos de afectación de arterias. Es más frecuente en pacientes menores de 50 años. La manifestación más frecuente consiste en ictus en el territorio de la arteria cerebral media con pródrornos tipo encefalitis (cefaleas, vértigo), este pródrornos no aparece en los ictus embólicos habituales.

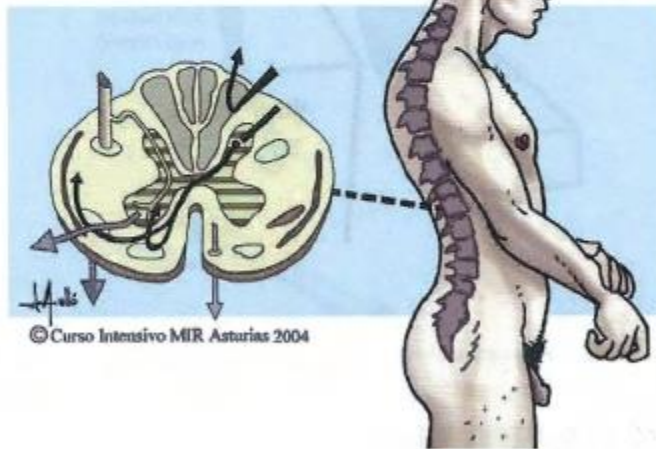
2.3. parenquimatosa: parálisis general progresiva (PGP) y tabes dorsal.

- **PGP:** Compromiso cortical. La parálisis general consiste en demencia progresiva (pérdida de concentración y memoria), alteración neuropsiquiátrica (alucinaciones, delirios), alteraciones del lenguaje, reflejos exaltados...

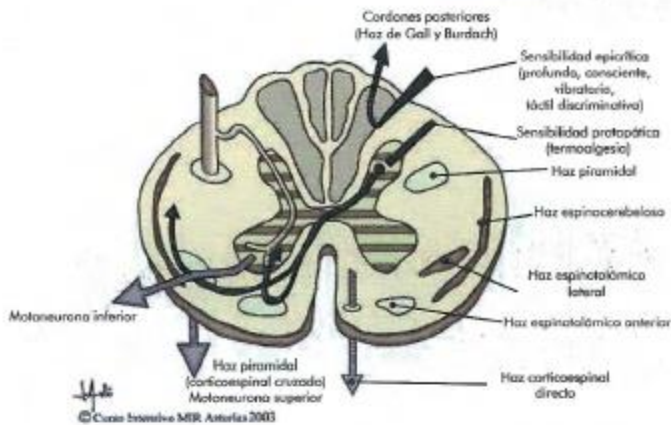
- **Tabes dorsal:** Compromiso medular. Hay signos de desmielinización de cordones posteriores: ataxia progresiva con marcha amplia (Romberg +), parestesias, dolores lancinantes en miembros inferiores, arreflexia, impotencia, y pérdida de la sensibilidad térmica, vibratoria y postural. Puede acompañarse de degeneración articular trófica (articulaciones de Charcot). Con frecuencia se asocia al signo pupilar de Argyll-Robertson (reacciona a la acomodación, pero no a la luz) y también a atrofia óptica.

Tabes dorsal

Desmielinización de los cordones posteriores.



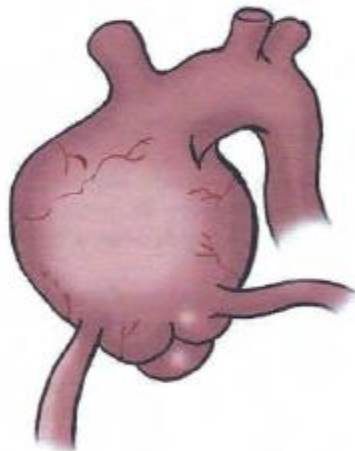
© Curso Intensivo MIR Asturias 2004



© Curso Intensivo MIR Asturias 2003

c) SIFILIS CARDIOVASCULAR:

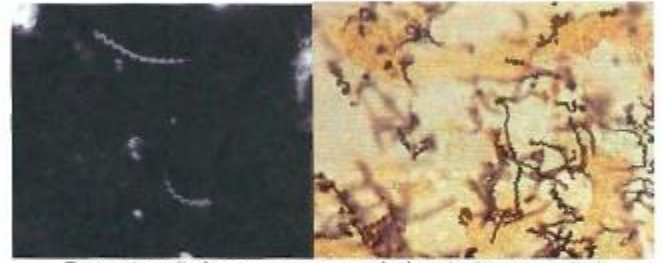
El daño deriva de la endarteritis de los vasa vasorum. La lesión típica es la aortitis afectando aorta ascendente: **aneurismas e insuficiencia aórtica**. La aparición de calcificaciones lineales en la aorta ascendente en radiografía de tórax es sugestiva.



- Los gomas y la neurosífilis meningovascular suelen aparecer a los 3-10 años de la infección.
- La sífilis cardiovascular y las otras manifestaciones de neurosífilis pueden tardar 20 y hasta 40 años.

3.3. Diagnóstico

A. Podemos **VISUALIZAR EL TREPONEMA** con microscopio de campo oscuro o técnicas de tinción argéntica en muestras obtenidas de lesiones primarias y secundarias y de ganglios afectados. También con inmunofluorescencia directa. En la sífilis terciaria ya no podremos ver treponemas, se requiere estudio serológico.



Treponema (izda: campo oscuro, decha: tinción argéntica)

B. **TEST SEROLOGICOS.** Dos tipos de pruebas:

a) **Pruebas reagínicas o no treponémicas:** Son no específicas. Son pruebas de screening. Detectan anticuerpos que reaccionan frente a antígenos lipídicos que aparecen como consecuencia de la interacción del treponema con los tejidos. Se trata de **VDRL y RPR**.

- RPR (floculación macroscópica) es más rápida que VDRL, ideal para diagnóstico serológico en consulta.
- VDRL (floculación microscópica), única valorable en LCR.

b) **Pruebas treponémicas específicas:** Detectan anticuerpos anti-treponema. Son pruebas de confirmación:

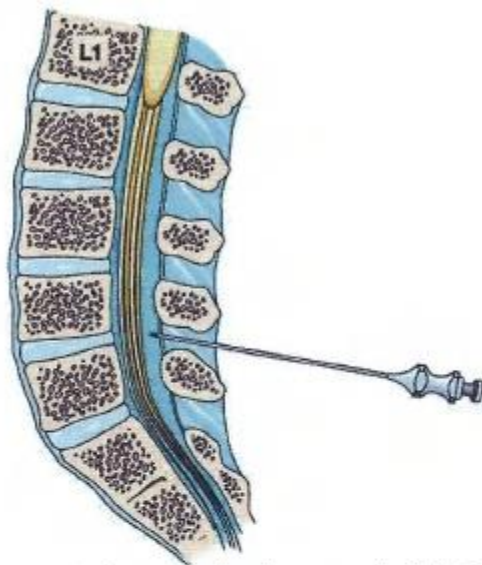
1. **FTA-abs** (prueba fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos). La más usada.
2. **MHA-Tp** (microhemaglutinación para anticuerpos antitreponema), TPHA (hemaglutinación), Serodia TP-PA (más sensible que MHA-Tp)...
3. **TPI** (Test de inmovilización del treponema). Es la más específica, pero muy laboriosa y sólo se emplea en investigación.

- En **sífilis primaria** el primer test en positivizarse es FTA-abs, que permanecerá positivo.
- En **sífilis secundaria** son positivos ambos, VDRL y FTA-abs, con un porcentaje del 100% de positividad. En algún caso VDRL es negativo y se hace positivo al diluir más el suero, fenómeno llamado prozona.
- En **sífilis latente o terciaria** el más válido es FTA-abs, pues puede negativizarse VDRL, aunque tiene un porcentaje medio de positividad del 95% en sífilis latente y del 70% en sífilis terciaria (en ambos casos sin tratamiento).
- Para **screening** suele utilizarse RPR (o VDRL). Para valorar actividad de la enfermedad, evolución o respuesta al tratamiento el mejor es VDRL.
- Para **confirmar el diagnóstico** en un paciente con test reagínicos positivos o con sospecha clínica de sífilis se utiliza FTA-abs, sin embargo esta prueba pierde especificidad (da falsos positivos) si se emplea para la detección sistemática de enfermedad en grupos de población no considerada de riesgo.

3.4. Algunas consideraciones diagnósticas

A) Para diagnosticar **neurosífilis asintomática** es preciso **estudiar el LCR**. Podemos aislar el treponema o encontrar pleocitosis o proteínas elevadas.

- FTA-abs negativo en LCR puede ser útil para excluir una neurosífilis, pero positivo no es diagnóstico ya que FTA-abs no es específica, puede ser expresión de la transferencia pasiva de anticuerpos del plasma al LCR.
- VDRL en LCR es muy específica y el único test valorable (indica que ha habido actividad luética intratecal), pero le falta sensibilidad.
- Hoy en día se buscan bandas oligoclonales específicas de IgM-IgG anti-treponema.



CDC recomienda la **punción lumbar y estudio del LCR:**

- Paciente seropositivo con signos y síntomas neurológicos.
- Sífilis tardía.
- Sospecha de ineficacia terapéutica (títulos reagínicos altos > 1/32 que no disminuyen tras 12-24 meses de tratamiento).
- Paciente seropositivo e infectado por VIH+.

B) EMBARAZO: Toda **mujer embarazada** debe realizar una prueba no treponémica en su primera consulta prenatal y si hay riesgo alto de adquirir ETS se debe repetir en el tercer trimestre y al dar a luz. En **recién nacidos de madres seropositivas**, una prueba positiva puede ser por paso transplacentario de IgG materno, pero si los títulos persisten altos o se elevan indican infección y el niño debe ser tratado.

El IgM neonatal puede detectarse con una prueba especial de FTA-abs (FTAabs 19S IgM).



C) Pruebas reagínicas falsamente positivas:

- **Agudas;** se vuelven negativas antes de 6 meses: infecciones agudas (herpes genital), VIH, vacunación reciente, embarazo, ADVP
- **Crónicas;** persisten 6 meses o más: ADVP, edad avanzada, enfermedades autoinmunes, mieloma múltiple, neoplasias diseminadas.

Las treponémicas positivas falsas son más raras. Algunas enfermedades pueden causarlas como el lupus, la borreliosis de Lyme, fiebres recurrentes y leptospirosis.

3.5. Sífilis y Sida

Las manifestaciones de la sífilis pueden alterarse en **infectados con VIH**, también las pruebas serológicas (pueden negativizarse si es severa la inmunodeficiencia). El clásico chancro se hace más grande, con bordes más necróticos y tarda más en curar. Las lesiones cutaneomucosas de sífilis secundaria son más extensas y con tendencia a generalizarse. La afectación neurológica es más temprana y grave.

- Se aconseja estudio de LCR a todo paciente con ambas infecciones.
- También se aconseja la investigación de la presencia de una ante el diagnóstico de la otra.

3.6. Actitud y tratamiento

Sífilis primaria Sífilis secundaria Sífilis latente precoz (< 1 año) Seronegativos con exposición los 3 meses previos (tratamiento preventivo o abortivo)	Penicilina G benzatina. (2,4 millones U. i.m. en una sola dosis) Si alergia a penicilina: Tetraciclina o Doxiciclina oral 2 semanas
Síntomas neurológicos Sífilis tardía Sospecha de ineficacia terapéutica Paciente VIH	Estudio LCR: Si LCR normal: Penicilina G benzatina (2,4 millones U. i.m./semana durante 3 semanas) Si alergia a penicilina: Tetraciclina o Doxiciclina oral 4 semanas Si LCR alterado: Se trata como neurosífilis
Neurosífilis (asintomática o sintomática)	Penicilina G i.v. 18-24 millones U./día 10-14 días o Penicilina G procaína i.m. 2,4 millones U/día + Probenecid oral durante 10-14 días Si hay alergia a penicilina confirmarla y hay que desensibilizar y tratar con penicilina. Una alternativa es la ceftriaxona.
Sífilis en embarazo	Según Harrison en embarazo el único fármaco aconsejado es la penicilina, si hay alergia habría que desensibilizar. Autores españoles recomiendan como alternativa la eritromicina.

Recordar la posibilidad de una reacción de Jarisch-Herxheimer, reacción sistémica unas horas tras la primera dosis de antibiótico, consistente en fiebre, mialgias, taquicardia, vasodilatación, hipotensión... que se cree debida a la liberación súbita de endotoxinas.

La respuesta al tratamiento de la sífilis precoz se valora por el título de VDRL (ó RPR) 1, 3, 6 y 12 meses después del tratamiento.

El criterio de respuesta o curación sería una disminución al **cuádruplo** del título cuantitativo inicial.

Si VDRL aumenta o reaparece clínica puede ser necesario administrar un nuevo ciclo terapéutico. Si el tratamiento se inicia tarde (sífilis latente tardía...) muchas veces no se negativizan de todo los títulos, aunque no está justificado reiniciar ciclo si no hay clínica o aumentan los títulos.

La respuesta de la neurosífilis se valora por el grado de pleocitosis (más importante que el de proteínas) en el LCR.

MIR 99 (FAMILIA) (6054): ¿Cuál de las siguientes pruebas es la más adecuada para **evaluar la respuesta terapéutica** en un paciente tratado de **sífilis precoz**?

1. Realización de fondo oscuro sobre las lesiones que vayan apareciendo.
2. Examen anual de líquido cefalorraquídeo (VDRL).
3. Test de inmovilización del Treponema pallidum (TPI).
4. Cualquiera de las pruebas treponémicas (TPI, FTA, etc.).
5. **Evaluación seriada del título del VDRL o RPR (pruebas no treponémicas).***

MIR 99 (6305): Un paciente acude a consulta por presentar, desde hace una semana, una erupción maculopapular que afecta fundamentalmente a tronco, muslos y palmas, de forma simétrica. Las lesiones son rojas claras. Está afebril, pero asténico, con dolor de garganta y cefalea leve. Tras realizarle, entre otras pruebas, RPR y FTA-ABS, ambas son positivas en suero, diagnosticándose de sífilis. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

1. Se trata de una sífilis primaria.
2. El tratamiento de elección es penicilina G benzatina.*
3. En todos los casos de sífilis se debe realizar punción lumbar.
4. Si el paciente es VIH positivo, la actitud no cambia.
5. El tratamiento siempre debe incluir probenecid.

MIR 99 (6438): De las siguientes pruebas serológicas, ¿cuál hay que realizar para el diagnóstico de la neurosífilis?

1. Examen en campo oscuro de líquido cefalorraquídeo (LCR).
2. FTA-ABS en LCR.
3. VDRL en LCR.*
4. Test de inmovilización de T. Pallidum en LCR (Test de Nelson).
5. Inmunofluorescencia directa en LCR.

MIR 02 (7373): Un paciente de 22 años, que acude para evaluación de una lesión genital ulcerada, presenta un VDRL positivo a título de 1:8 con un FTA-Abs negativo. La interpretación más adecuada de estos resultados es:

1. Falso positivo de las pruebas no treponémicas.*
2. Falso negativo de las pruebas treponémicas.
3. Sífilis muy reciente (pendiente la positividad del FTA - Abs).
4. Sífilis curada (pendiente la negativización del VDRL).
5. Sífilis de larga evolución.

MIR 03 (7633): En relación a la sífilis, señale la afirmación correcta:

1. La lúes secundaria cursa excepcionalmente con manifestaciones cutáneas.
2. El control del tratamiento se puede realizar valorando los títulos de positividad de las pruebas treponémicas.
3. Durante los periodos de latencia de la enfermedad se negativizan las pruebas no treponémicas.
4. La peculiar estructura del treponema hace que no sea sensible a los antibióticos betalactámicos.
5. El chancro sífilítico es indurado, no doloroso y muy rico en bacterias.*

MIR 05 (8185): En relación con la sífilis en el embarazo sólo una de las siguientes afirmaciones es correcta:

1. En embarazadas alérgicas a penicilina el tratamiento de elección son las tetraciclinas.
2. Las lesiones de sífilis congénita, se desarrollan en general antes del cuarto mes de gestación.
3. La reacción de Jarisch-Herxheimer en el embarazo desencadena el parto prematuro.
4. Todas las embarazadas deben someterse a una prueba no treponémica en el primer control del embarazo, incluso en las zonas con escasa prevalencia de sífilis prenatal.*
5. El riesgo de infección fetal a partir de una madre con sífilis precoz no tratada es inferior al 25%.

MIR 07 (8667): En relación al tratamiento de la Sífilis. ¿Cuál de las siguientes es la respuesta correcta?

1. No hay ningún tratamiento efectivo.
2. La Penicilina es el tratamiento de elección en cualquier estadio.*
3. La Penicilina es el tratamiento de elección sólo en la Neurosífilis.
4. La Penicilina es el tratamiento de elección sólo en la Sífilis no complicada.
5. El tratamiento de elección son las Tetraciclinas.

MIR 09 (9179): En un paciente lúético se sospecha clínicamente una neurólúes. ¿Cuál es la prueba diagnóstica de elección para confirmar la infección del sistema nervioso central?

1. El cultivo del líquido cefalorraquídeo en agar sangre.
2. La detección de antígeno de *Treponema pallidum* en el líquido cefalorraquídeo.
3. La detección de IgM frente a *T pallidum* en líquido cefalorraquídeo por una prueba de ELISA.
4. La detección de antígeno de *T pallidum* en orina.
5. La prueba no treponémica del VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) en el líquido cefalorraquídeo.*

MIR 11 (9649): Un varón de 19 años consulta por un cuadro de febrícula, mialgias y odinofagia, acompañado de máculas cutáneas generalizadas no pruriginosas durante los últimos 7 días. En el interrogatorio refiere, como único suceso médico, haber presentado una úlcera anal que le causaba dolor a la defecación en el mes anterior que desapareció progresivamente sin ninguna intervención. ¿Cuál es el germen causante de este cuadro clínico?

1. Treponema pallidum.*
2. Gonococo.
3. Virus de herpes simple tipo 2.
4. Chlamydia trachomatis.
5. Entamoeba coli.

Las manifestaciones clínicas de la Sífilis se engloban cronológicamente en diferentes periodos y en este caso se alude a las manifestaciones de la Sífilis primaria y de la secundaria. En este paciente el signo inicial de la Sífilis primaria es la úlcera anal (que puede pasar desapercibida) y que se corresponde con el chancro primario (que si bien suele ser indoloro, con la defecación resulta doloroso).

MIR 13 (10109): Hombre de 34 años que consulta por fiebre y malestar general. En la historia clínica se recogen como antecedentes relaciones homosexuales desde hace 4 meses con una nueva pareja. 2 meses antes de la consulta actual tuvo una lesión ulcerosa en el glande, indolora, con adenopatías inguinales bilaterales, todo ello autolimitado. Se solicitan estudios serológicos con los siguientes resultados: HIV negativo, RPR 1/320, TPHA 1/128. ¿Qué tratamiento indicaría en este paciente?

1. Ninguno.
2. Penicilina G intravenosa. 24 MU cada día durante 14 días.
3. Penicilina Benzatina 2.4 MU intramusculares, tres dosis en tres semanas consecutivas.
4. Ceftriaxona 2 gramos intramusculares en una única dosis.
5. Penicilina Benzatina 2.4 MU intramuscular en una única dosis.*

El paciente presenta un cuadro clínico general de fiebre y malestar, que con el antecedente de úlcera indolora en glande dos meses antes, puede ser compatible con una sífilis secundaria que se desarrolla entre 4 y 10 semanas después de la aparición del chancro. Además la serología no treponémica y la treponémica son positivas, lo que nos confirma una sífilis secundaria. Tanto el RPR como el VDRL son test inespecíficos para el diagnóstico de sífilis. Los resultados de RPR se informan de forma cuantitativa, pero cualquier valor con esta técnica indica positividad. El FTA y el TPHA son test treponémicos específicos, detectan anticuerpos frente a antígenos treponémicos. El TPHA utiliza eritrocitos sensibilizados con antígenos de *Treponema*. En suero se considera positivo si el título es $\geq 1/160$. El título de 1/80 se considera como reacción límite. Si el valor es de 1/160, confirmamos por FTA.



repeMIR

Las pruebas no treponémicas (VDRL y RPR) evalúan la actividad y evolución de la infección y la respuesta al tratamiento. Las pruebas treponémicas (FTAabs) confirman el diagnóstico. (7+)



repeMIR

La penicilina es el tratamiento de elección para la sífilis. (3+)



repeMIR

Diagnóstico de neurosífilis: VDRL (prueba no treponémica) en LCR. (2+)

4. Fiebres recurrentes

- Las borrelias causan las fiebres recurrentes, transmitidas por vectores. Destacamos *B. Recurrentis*, *B. duttoni* y *B. Hispanica*.
- Las variaciones antigénicas de la Borrelia explican la recurrencia de las crisis.
- Clínica: Invaden endotelios y causan periodos febriles con hemorragias de piel y mucosas, artralgias y complicaciones hepato-esplénicas y neurológicas. Es frecuente la trombopenia, anemia, alteración de pruebas hepáticas, hiperazoemia y el alargamiento de QT en el ECG.

- **Diagnóstico:** Identificación de borrelias en un frotis sanguíneo bajo tinción de Giemsa o Wright. Reacción de Weil-Felix.
- **Tratamiento:** Doxiciclina o macrólidos. Vigilar la posible reacción Jarisch-Herxheimer.

5. Enfermedad de Lyme

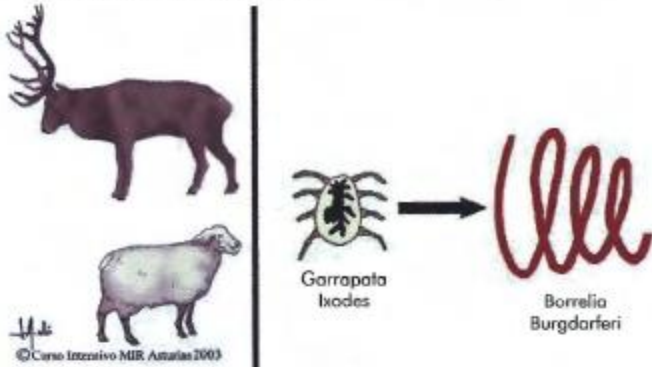
Es la borreliosis más importante en nuestro medio

5.1. Epidemiología y patogenia

- La *Borrelia burgdorferi*, agente causal, se transmite por las garrapatas Ixodes. Distintos animales salvajes (ciervos...) actúan de reservorios.



- Afecta personas que habitan regiones boscosas o rurales y también tras acampadas, cacerías y excursiones.
- La enfermedad evoluciona en fases (como estamos viendo en todas las espiroquetas).



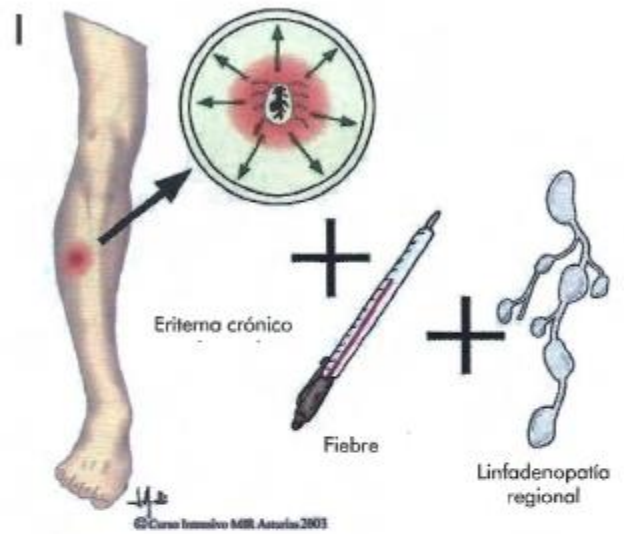
5.2. Clínica

Fase localizada aguda (Estadio 1)

En el lugar de la picadura aparece el **Eritema Crónico Migrans (ECM)**, lesión cutánea eritematosa que se extiende adquiriendo una forma anular de borde externo rojo vivo mientras se aclara por el centro.



Coincidiendo con el ECM puede aparecer un cuadro pseudo-gripal (molestia, mialgias, adenopatías, febrícula), e incluso meningismo, pero sin alteraciones en el LCR.

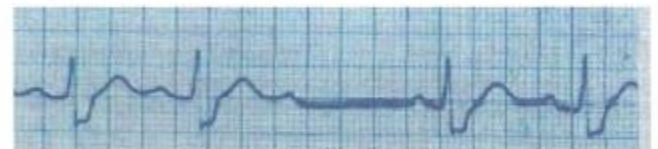
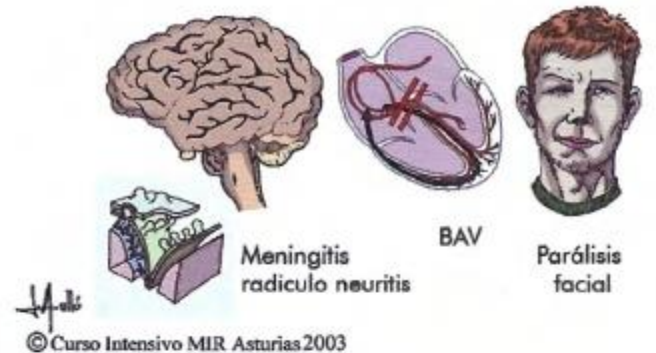


Fase diseminada precoz (Estadio 2)

Días después el microorganismo se disemina y aparecen otras **lesiones cutáneas secundarias anulares, fiebre, fatiga...**

Semanas o meses más tarde, en un 15% de pacientes, aparecen **manifestaciones neurológicas** que pueden ser muy variadas: meningitis (pleocitosis linfocitaria con proteínas moderadamente elevadas y glucosa normal), parálisis de pares craneales (sobre todo parálisis facial) y radiculoneuropatía periférica. En Europa un dato neurológico frecuente es el dolor radicular asociado a pleocitosis en LCR (síndrome de Bannwarth).

En un 8% de los pacientes hay **afectación cardíaca**: Lo más común son distintos tipos de bloqueo A-V, incluso bloqueo completo. Más raro es miopericarditis aguda o pancarditis.

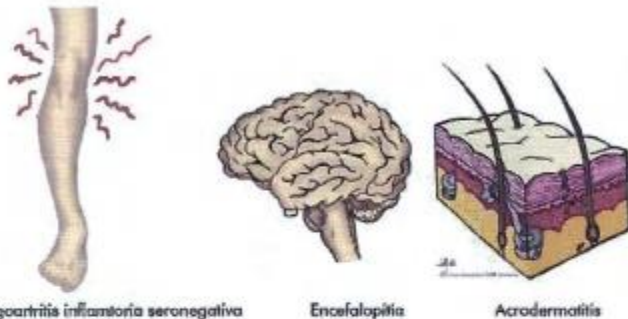


Bloqueo de 2º grado

Fase diseminada tardía (Estadio 3)

Meses o años más tarde, en un elevado porcentaje de pacientes que no han sido tratados, aparece una **artritis mono u oligoarticular**, de grandes articulaciones que dura semanas-meses en la misma articulación.

Menos frecuente es la aparición de **acrodermatitis crónica atrófica o afectación neurológica crónica** (con afectación central: encefalomielitis con disfunción cerebral, cerebelosa y de médula, o periférica: neuropatía).



Oligoarthritis inflamatoria seronegativa

Encefalopatía

Acrodermatitis

5.3. Diagnóstico

Clínica y serología por test ELISA.

5.4. Tratamiento

- ECM, acrodermatitis, artritis, bloqueos 1º-2º grado: Doxiciclina o Amoxicilina. Si se trata de infección localizada cutánea el tratamiento dura 20 días. Si hay infección diseminada se mantiene 30 días, y en caso de artritis de 30 a 60 días. Una artritis que no responda al tratamiento antibiótico puede requerir sinovectomía.
- Alteraciones neurológicas objetivas (con excepción de la parálisis facial aislada) o bloqueo AV de alto grado o con PR > 0.3 segundos: Ceftriaxona o Cefotaxima i.v. o Penicilina i.v. 2-4 semanas.
- Ante bloqueo AV completo o insuficiencia cardiaca congestiva que no mejoran con antibióticos en 24 horas hay que dar corticoides.

MIR 99 (6308): Una paciente de 17 años, que estuvo de excursión por el campo hace algunas semanas, presenta fiebre, cefalea, mialgias, escalofríos y fotofobia con una lesión en la espalda de 15 cm de diámetro, papulosa, anular y con palidez central. La etiología más probable, entre las siguientes, es:

1. Salmonella typhi.
2. Streptococcus grupo A
3. Borrelia burgdorferi.*
4. Spirillum minus.
5. Actinomices sp.

MIR 02 (7467): El eritema migratorio es una lesión cutánea anular característica de infección por:

1. Leptospira.
2. Salmonella typhi.
3. Rickettsia conorii.
4. Borrelia burgdorferi.*
5. Coxiella burnetti.

MIR 05 (8103): Un hombre de 30 años, sufre un cuadro gripal, acompañado de lesiones cutáneas, nodulares de coloración rojo-violácea, en cara anterior de ambos miembros inferiores. Tratado con paracetamol, las lesiones ceden parcialmente. A los tres meses vuelve a la consulta con un cuadro de poliartralgias, junto con fiebre de hasta 38°C y empeoramiento de sus nódulos cutáneos. Ante la existencia de una elevación de la velocidad de sedimentación y de la Proteína C reactiva, inicia tratamiento con aspirina y a la semana sufre una parálisis facial derecha, periférica. ¿Cuál entre los siguientes, sería el diagnóstico más probable?:

1. Fiebre botonosa mediterránea.
2. Brucelosis.
3. Fiebre recurrente.
4. Enfermedad de Lyme.
5. Sarcoidosis.

Las lesiones cutáneas en la enfermedad de Lyme suelen ser maculosas o papulosas anulares, y muy rara vez nodulares. Ver Reuma.



repeMIR

Enfermedad de Lyme: Borrelia burgdorferi (espiroqueta). Cursa con eritema crónico migratorio y cuadros neurológicos y cardiacos. (6+)

6. Leptospirosis

6.1. Epidemiología

- Las leptospirosis son posiblemente las zoonosis más extensas. El hombre adquiere la enfermedad por contacto con animales infectados, o más frecuentemente por transmisión indirecta a través del suelo y agua contaminados por su orina.
- Típicamente afecta a trabajadores de arrozales (foco de mayor importancia en España), alcantarillas, mineros, veterinarios, pastores..., pero también la infección puede ser ocasional (deportes acuáticos...)



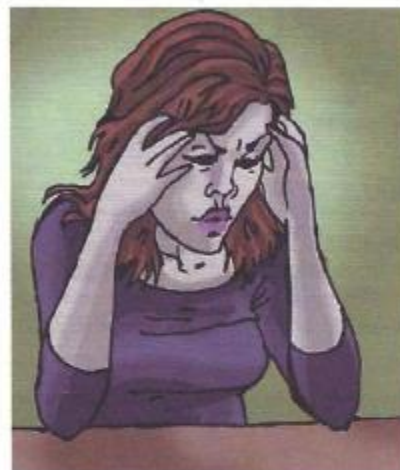
© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

6.2. Clínica

Tiene un curso bifásico:

A. FASE 1 O LEPTOSPIREMICA

Son muy características las cefaleas y las mialgias intensas, con fiebre alta en agujas y escalofríos, el signo físico más característico es la sufusión conjuntival (pequeñas zonas hemorrágicas) que aparece al tercer o cuarto día.



B. FASE 2 O POR MECANISMO INMUNE

El daño parece debido a la aparición de IgM. Hay fiebre, meningismo, neuritis óptica y posibilidad de daño fetal o aborto si se adquiere en embarazo.

C. SINDROME DE WEIL

- Forma severa, debida a L. icterohemorrhagiae.
- En el síndrome de Weil, la segunda fase, o fase inmune, se caracteriza por alteraciones hepáticas (hepatomegalia dolorosa e ictericia), alteraciones renales (hiperazoemia, proteinuria y hematuria) y manifestaciones hemorrágicas.
- Respecto a los datos de laboratorio, los pacientes ictericos presentan leucocitosis marcada, anemia, hiperazoemia, cifras elevadas de bilirrubina. Durante la primera fase un 50% de los pacientes presentan niveles altos de CPK (de hasta 5 veces lo normal).



6.3. Diagnóstico

Podemos aislar gérmenes de sangre y LCR en la primera fase y de orina en la segunda, y cultivarlos en medio de Fletcher, o bien inocularlos a un cobaya. Se utilizan más las pruebas serológicas, muy útiles en segunda fase.

El diagnóstico suele basarse en criterios clínicos y epidemiológicos, ya que cuando se obtiene el diagnóstico definitivo (cultivo, serología) el cuadro clínico puede haber ya remitido.

6.4. Tratamiento

- Leptospirosis leve: Doxiciclina oral (también amoxicilina)
- Leptospirosis moderada-severa: Penicilina G iv (también ampicilina iv)

6.5. Profilaxis

- Desratización, ya que ratas y ratones son los reservorios principales.



- Vacunación de rebaños y animales domésticos según la cepa de la zona.
- Destrucción de leptospiras con diversas sustancias (hipoclorito sódico) en minas, arrozales, terrenos encharcados...
- Protección con guantes y botas en trabajadores de arrozales, alcantarillas...
- Vacunas totales inactivadas para trabajadores expuestos.
- No beber de aguas o ríos, ni bañarse a menos de 2 km de un vertido de aguas residuales.

MIR 94 (3689): Paciente con cefaleas intensas, mialgias, escalofríos, fiebre elevada y sufusión conjuntival. Hay hepatomegalia dolorosa e ictericia. Analítica con 10.000 leucocitos/mm³ (80% de segmentados), bilirrubina total de 12 mg./dl. (directa de 8.7 mg./dl.), CPK sérica tres veces su valor normal. Hemocultivos negativos. Elija el diagnóstico más probable:

1. Brucelosis.
2. Tularemia.
3. Kala-Azar.
4. Leptospirosis.*
5. Enfermedad de Lyme.



repeMIR

La leptospirosis produce fiebre, mialgias, cefalea y sufusión conjuntival. (2+)

7. Rickettsias

7.1. Caracterización

- Las rickettsias son bacterias intracelulares obligadas.
- Son cobacilos gramnegativos (aunque la coloración Gram es débil). Se tiñen bien con Giemsa.
- Su ciclo biológico incluye reservorios animales y artrópodos vectores.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

- Producen vasculitis con infiltrados perivasculares, destrucción o proliferación endotelial y trombosis.
- La clínica más habitual es fiebre, erupción cutánea, y en ocasiones encefalitis, neumonía, hepatopatía...
- Inducen formación de aglutininas séricas frente a cepas específicas de Proteus durante la convalecencia de la enfermedad: Reacción Weil-Felix.
- Para el diagnóstico se emplea la reacción de Weil-Felix y pruebas de aglutinación y fijación de complemento.
- En general se tratan con Tetraciclinas (doxiciclina) o cloranfenicol

7.2. Clasificación de rickettsiosis

La taxonomía de las rickettsias es un problema aún sin resolver, antes dentro de la familia Rickettsiaceae se incluían los géneros Rickettsia, Ehrlichia, Coxiella y Bartonella (antes Rochalimaea).

Aunque el consenso no es total, podemos resumir que ahora los géneros Rickettsia, Ehrlichia y Anaplasma pertenecen al orden Rickettsiales, y que en órdenes diferentes estarían Bartonella y aún más alejada filogenéticamente Coxiella.

Esquema diferencial:

	Rickettsia Ehrlichia	Coxiella	Bartonella (Rochalimae)
Parásito intracelular	Estricto	Estricto	No (facultativo)
Multiplicación	Libre en citoplasma	Fagolisosoma	Superficie celular
Celula diana	Endotelial	Monocito	Endotelial y luego pasan a hematíes
Vector	Garrapata, piojo, pulga	No para el ser humano	Piojo

MIR 05 (8246): ¿Cuál de los siguientes microorganismos infecta principalmente las células del endotelio vascular?

1. *Salmonella Typhi*.
2. *Rickettsia Typhi*.*
3. *Haemophilus Influenzae*.
4. *Coxiella Burnetii*.
5. *Streptococcus Agalactiae*.

Podemos considerar los siguientes grupos clínicos:

1. GRUPO TIFUS

Tifus epidémico (*R. Prowazekii*), enfermedad de Brill-Zinsser, Tifus endémico o murino (*R. Typhi*) y Tifus de los matorrales. En general transmisión por piojos

2. GRUPO DE LAS FIEBRES MANCHADAS O MACULARES

Fiebre macular de las Montañas Rocosas (*R. Rickettsii*), Fiebre botonosa mediterránea (*R. Conorii*), rickettsiosis pustulosa (*R. akari*), rickettsiosis orientales... En general transmisión por garrapatas.

3. FIEBRE Q

Coxiella Burnetii

4. GRUPO DE LAS RICKETTSIOSIS LEUCOCITARIAS

- *Ehrlichia chaffeensis*: Ehrlichiosis monocítica
- *Anaplasma*: Ehrlichiosis granulocítica

5. GRUPO BARTONELLA (ROCHALIMAEA)

- *B. Quintana*: Fiebre de las trincheras
- *B. Henselae*: Angiomatosis bacilar
- *B. Bacilliformis*: Fibre de Oroya y verruga peruana.

Las dos más importantes en nuestro medio son Fiebre Botonosa y Fiebre Q.

MIR 13 (10116): ¿Cuál de las siguientes enfermedades NO se transmite por picadura de garrapatas?

1. Enfermedad de Lyme.
2. Fiebre recurrente por *Borrelia hispanica*.
3. Fiebre botonosa mediterránea.
4. Fiebre maculosa de las montañas rocosas por *R. rickettsii*.
5. Tifus exantemático.*

La Enfermedad de Lyme (opción 1) la produce *Borrelia burgdorferi* y se transmite por la picadura de garrapatas genero *Ixodes*.

La Fiebre Recurrente por *Borrelia hispanica* (opción 2) es transmitida por garrapatas blandas (*Argasidae*) del género *Ornithodoros*.

La Fiebre Botonosa Mediterránea (opción 3) la produce *Rickettsia conorii* y se transmite por la picadura de la garrapata del perro *Rhipicephalus sanguineus*.

La Fiebre Maculosa de las Montañas Rocosas por *R. rickettsii* (opción 4) se transmite por la picadura de garrapatas género *Dermacentor*.

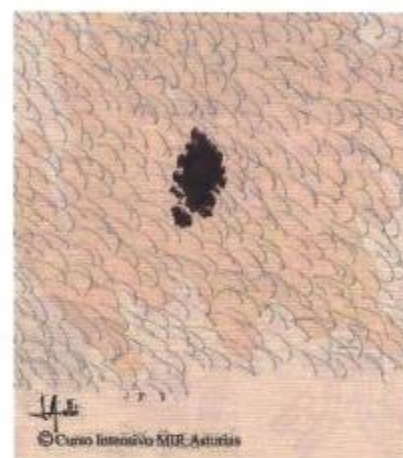
El Tifus Exantemático lo produce *Rickettsia prowazekii* y es transmitido por piojos (*Pediculus humanus corporis*), por lo que la respuesta correcta es la opción 5.

7.3. Fiebre botonosa mediterránea

- La Fiebre botonosa mediterránea es endémica en nuestro país, y en general afecta en el ámbito rural, sobre todo en la cuenca mediterránea.
- Está producida por *R. conorii*. El reservorio es el perro y el vector la garrapata. La enfermedad es más frecuente en verano.



- La clínica suele iniciarse con fiebre y artromialgias. Típicamente en el lugar de la picadura aparece una lesión inicial vesiculosa, que se convierte en costrosa, necrótica, negruzca: la MANCHA NEGRA.



- El cuadro febril se acompaña de cefalea, malestar, adenopatías, artralgias y mialgias.
- A los 3-5 días de iniciarse la fiebre aparece una erupción maculopapulosa eritematosa y pruriginosa que afecta palmas y plantas. La VSG, CPK y transaminasas están elevadas.



- El diagnóstico es clínico y se confirma por serología.
- El tratamiento se realiza con doxiciclina (100 mg 2 veces al día 1 semana).
- La profilaxis consiste en desparasitación de animales y desinfección de lugares donde habiten estos animales infectados.

MIR 98 (FAMILIA) (5568): Enfermo de 40 años al que, en la zona de la picadura de una garrapata, le aparece una úlcera de pequeño tamaño, de centro necrótico color negro, con fiebre y cefalea. A los pocos días tiene una erupción maculosa y papulosa generalizada. ¿Cuál sería su diagnóstico?:

1. Papulosis linfomatoide.
2. Fiebre botonosa.*
3. Leishmaniasis.
4. Sífilis primaria.
5. Impétigo vulgar.

MIR 99 (FAMILIA) (6049): Un hombre de 31 años que tenía contacto directo con perros, consultó por fiebre y cefalea de 4 días de evolución. Estaba febril y tenía un exantema máculo-papular en cara, tronco y extremidades incluyendo palmas y plantas. Existía una lesión costrosa y negruzca entre las nalgas y adenopatías inguinales. ¿Cuál de los siguientes gérmenes es el responsable?:

1. Borrelia burgdorferi.
2. Rickettsia typhi.
3. Treponema pallidum
4. Rickettsia conorii.*
5. Bartonella henselae.

MIR 99 (FAMILIA) (6091): Un cazador de 48 años comienza, una semana después de una cacería con perros, con fiebre alta, cefalea y una erupción maculopapulosa en tronco, miembros, palmas de las manos y plantas de los pies y algunas lesiones purpúricas. En el cuello tiene una úlcera necrótica con halo rojizo y una adenopatía regional dolorosa. ¿Qué tratamiento de los siguientes debe instaurarse para el proceso que más probablemente padece?:

1. Ninguno.
2. Tetraciclinas.*
3. Antimoniales.
4. Corticoides.
5. Aspirina y penicilina.

MIR 03 (7624): Un hombre de 45 años acudió al área de Urgencias de un hospital por fiebre elevada y exantema máculo-papuloso generalizado, incluyendo palmas y plantas. El paciente vive en el campo con perros frecuentemente parasitados por garrapatas. Señale la enfermedad a la que se refiere, el germen causante y el tratamiento adecuado:

1. Fiebre botonosa, Rickettsia Conorii: Doxiciclina.*
2. Kala-azar, Leishmaniae Donovanii: Antimoniales.
3. Dengue, Arenaviridae Aegypti: Tratamiento sintomático.
4. Fiebre Q, Coxiella Burnetti, Doxiciclina.
5. Fiebre de Malta, Brucella mellitensis: Cotrimoxazol.

MIR 07 (8658): Acude a nuestra consulta un paciente de 30 años con fiebre, cefalea y "trancozo" desde hace 48 horas. En la exploración, además de fiebre de 38,5 °C, se observa un exantema maculopapuloso generalizado que afecta a palmas y plantas y una pequeña lesión costrosa en una pierna. ¿Cuál de los siguientes es el diagnóstico más probable?:

1. Fiebre botonosa.*
2. Lúes secundaria.
3. Tifus murino.
4. Mononucleosis infecciosa.
5. Síndrome de Stevens-Johnson.

MIR 11 (9556): Pregunta vinculada a la imagen nº14. Mujer de 46 años que vive en un lugar de la Mancha, acude a urgencias en el mes de agosto. Refiere que tres días antes, de manera brusca, comienza con fiebre de 40° acompañada de cefalea intensa y hoy nota la aparición de manera diseminada de las lesiones que se exponen en la porción inferior de la fotografía, que también afectan palmas y plantas. A la exploración se observa, además de estas lesiones, en cara posterior de muslo derecho otra lesión mostrada en la porción superior de la fotografía. El examen físico no reveló otras anomalías. Los análisis mostraron una hemoglobina de 14,1 gr/dL, leucocitos 4.300 mm³, con discreta linfopenia. GOT 68 U/L. GPT 47 U/L. Las radiografías de tórax fueron normales. ¿Cuál es el agente etiológico que verosíblemente condiciona el cuadro?:



2011 © Curso Intensivo MIR Asturias, 09734

Imagen 14

1. Treponema pallidum.
2. Borrelia burgdorferi.
3. Bartonella henselae.
4. Rickettsia conorii.*
5. Coxiella burnetii.

MIR 11 (9557): Pregunta vinculada a la imagen nº14. En estas circunstancias el tratamiento más adecuado para esta enferma es:

1. Penicilina G sódica IV.
2. Doxiciclina.*
3. Cotrimoxazol.
4. Gentamicina.
5. Ceftriaxona.



repeMIR

Fiebre botonosa: Rickettsia conorii. Exantema maculo-papuloso o mancha negra. Transmitido por garrapatas. Tratamiento con tetraciclinas. (9+)

7.4. Fiebre Q

A. EPIDEMIOLOGIA Y PATOGENIA

- Agente causal: Coxiella burnetii.



- Reservorio en animales salvajes, pasa a animales domésticos a través de vectores (garrapatas).
- El hombre se contagia por inhalación de polvo a partir de excretas de animales infectados, manejar materiales infectados, consumo de leche contaminada... **no por vectores**. No se transmite entre seres humanos.
- Coxiella presenta variación antigénica de fase similar a la variación rugosa-lisa de las bacterias. En la naturaleza se encuentra en fase I, con un antígeno de superficie importante para su virulencia. Cuando se produce la adaptación a embriones de pollo en laboratorio aparece un artefacto que es la fase II.

- *Coxiella* no invade el endotelio como las rickettsias, infecta monocitos e induce la producción de factor de necrosis tumoral.

B. CLINICA

- Lo más frecuente es un cuadro gripal con fiebre y cefalea.
- A diferencia de otras rickettsiosis no se producen erupciones (exantema).
- En más del 50 % de los casos aparece clínica neumónica con infiltrado pulmonar intersticial (similar a neumonía atípica). Lo más frecuente son infiltrados alveolares en lóbulos inferiores.



- La afectación extratorácica más frecuente es la HEPATITIS granulomatosa. Aparece en un tercio de los casos.
- La afectación menos frecuente, pero más grave, es la ENDOCARDITIS. Afecta más veces a la válvula aórtica, se trata de una endocarditis subaguda con hemocultivos negativos y suele precisar cirugía.
- La asociación de endocarditis con hepatomegalia y esplenomegalia se llama **Fiebre Q crónica**, y suele cursar con factor reumatoide positivo, aumento de VSG y elevación de proteína C reactiva.



- Cuando hay hepatitis y endocarditis (fiebre Q crónica) se detectan títulos altos de anticuerpos fijadores de complemento para el antígeno de fase I.

C. DIAGNOSTICO

- El aislamiento de *Coxiella* es difícil y peligroso.
- El diagnóstico suele hacerse detectando anticuerpos específicos por pruebas de fijación de complemento. En infecciones agudas se elevan los títulos frente a antígenos fase II. En Fiebre Q crónica hay alta tasa de anticuerpos frente a antígenos de fase I, sobrepasando los niveles de los anticuerpos frente a los de fase II.
- A diferencia con otras rickettsias la prueba de Weil-Felix es negativa.

D. TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

- Doxiciclina. También responde a quinolonas.
- En embarazo TMP-SMX

- **Fiebre Q crónica**: Doxiciclina + Hidroxicloroquina (para alcalinizar el fagolisosoma) 18 meses. Si no puede utilizarse este régimen: doxiciclina + rifampicina.
- Se hace profilaxis con vacuna específica a personas con riesgo (agricultores, personal de mataderos y laboratorio) y cutirreacción negativa (para evitar efectos secundarios).

MIR 91 (3075): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca de la Fiebre Q es falsa?

1. Es adquirida por el hombre a través de una picadura de garrapata*
2. Es una enfermedad infecciosa producida por la *Coxiella burnetii*
3. No suele asociarse a rash cutáneo
4. Es una de las causas de endocarditis infecciosa con hemocultivos negativos
5. Una forma de la enfermedad es la hepatitis granulomatosa

MIR 95 (4211): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto a la fiebre Q es FALSA?

1. No se presenta con exantema.
2. Puede originar una endocarditis como complicación tardía.
3. Es frecuente la neumonía.
4. Se puede complicar con hepatitis hasta en un tercio de los casos.
5. La penicilina constituye el tratamiento de elección*.

MIR 01 (7109): En la endocarditis infecciosa, ¿cuál, entre los que se mencionan, es el germen responsable con más frecuencia de los casos con hemocultivo negativo?

1. *Staphylococcus Aureus* resistente a meticilina.
2. *Enterococcus Faecium*.
3. *Streptococcus Salivarius*.
4. *Coxiella Burnetii*.*
5. *Bacteroides Fragilis*.

MIR 04 (7884): Señale la cierta respecto a la Fiebre Q:

1. Se transmite por inhalación de partículas contaminadas.*
2. Los hemocultivos son positivos en la fase inicial.
3. La mancha negra se observa en el 60% de los casos.
4. El exantema suele afectar palmas y plantas.
5. El tratamiento de elección es la gentamicina.

repeMIR

Fiebre Q: producida por *Coxiella burnetii*, no se transmite por garrapatas, ausencia de exantema y reacción de Weil-Felix negativa. Se trata con tetraciclinas. (8+)

7.5. Ehrlichiosis

Las Ehrlichias son bacterias similares a las rickettsias. Se transmiten por garrapatas. Invaden leucocitos y células del sistema retículo-endotelial, formando en el citoplasma inclusiones como mórulas. Hay dos entidades de interés:

- **EHRlichiosis MONOCÍTICA**. *E. chaffeensis* que infecta los monocitos.
- **EHRlichiosis GRANULOCÍTICA**. *Anaplasma phagocytophila* que infecta granulocitos.

CLÍNICA

Ambas producen un cuadro clínico superponible, y que fácilmente se confunde con una Fiebre Q. La clínica consiste en un cuadro pseudogripal con leucopenia, trombopenia y elevación de transaminasas. Las complicaciones respiratorias (neumonía atípica), neurológicas (meningitis) y el exantema son más frecuentes en la forma monocítica que en la anaplasmosis.

DIAGNÓSTICO

- Serológico.
- Puede confirmarse por PCR.
- La visión de mórulas en sangre periférica con tinción Giemsa es muy sugestiva.

TRATAMIENTO

Doxiciclina

7.6. Infecciones por Bartonella (antes Rochalimaea)

- **B. Quintana:** Fiebre Quintana (Fiebre de las trincheras). Se transmite por piojos. Cuadro similar a otras rickettsiosis, con intensos dolores en músculos y huesos.
- **B. Henselae:** Angiomatosis bacilar. Peliosis hepática. Enfermedad por arañazo de gato. Bacteriemia crónica.
- **B. Bacilliformis:** Fibre de Oroya y verruga peruana.

A. ANGIOMATOSIS BACILAR

- Enfermedad proliferativa vascular descrita en inmunodeprimidos, sobre todo pacientes VIH+, debida a **Bartonella henselae**. También **Bartonella quintana** puede causar angiomatosis bacilar en pacientes VIH+.
- Cursa con fiebre, lesiones cutáneas (pápulas eritematosas similares al Kaposi), adenopatías y también puede afectar huesos y vísceras.
- Puede asociarse a peliosis hepática (múltiples espacios quísticos en hígado con hepatomegalia dolorosa).
- Se trata con eritromicina o doxiciclina.
- La infección por *B. henselae* está relacionada con exposición previa a gatos.

MIR 94 (3700): ¿Qué debe usted sospechar en un paciente con SIDA que presenta un rash eritemato-papular, y al que se le ha practicado una biopsia hepática por fiebre prolongada y ésta es informada como peliosis hepática?

1. Intoxicación por Zidovudina.
2. Penumocistosis diseminada.
3. Infección por *Mycobacterium avium*.
4. Angiomatosis bacilar.*
5. Infección por CMV.

B. ENFERMEDAD POR ARAÑAZO DE GATO

Producida por *B. henselae*. Se trata de una infección local, generalmente una adenopatía, de curación espontánea, en relación con arañazo o mordedura de gato. No precisa tratamiento antibiótico.

MIR 01 (7211): El agente etiológico de la fiebre por arañazo de gato es:

1. *Rickettsia Conori*.
2. *Coxiella Burnetti*.
3. ***Bartonella Henselae***.*
4. *Pasteurella Multocida*.
5. *Aeromonas Caviae*.

MIR 13 (10059): ¿Cuál de los siguientes patógenos es el causante de la enfermedad por arañazo de gato?

1. ***Bartonella henselae***.*
2. *Mycobacterium tuberculosis*.
3. *Mycobacterium avium complex*.
4. *Toxoplasma gondii*.
5. *Virus de Epstein Barr*.

C. FIEBRE DE OROYA Y VERRUGA PERUANA

- *Bartonella Bacilliformis* causa esta enfermedad, propia de los Andes, transmitida por el mosquito *Lutzomyia*.
- En infectados no inmunes aparece la FIEBRE DE OROYA (forma aguda de infección): El germen invade los eritrocitos. Hay fiebre, debilidad e intensa anemia. Al aparecer inmunidad las bacterias desaparecen de sangre y tras una latencia reaparecen en la piel, dando la VERRUGA PERUANA (forma crónica de infección).
- El diagnóstico es por biopsia de las lesiones y tinción Giemsa.
- Se trata con Cloranfenicol y Tetraciclinas.

8. Chlamydias

8.1. Caracterización

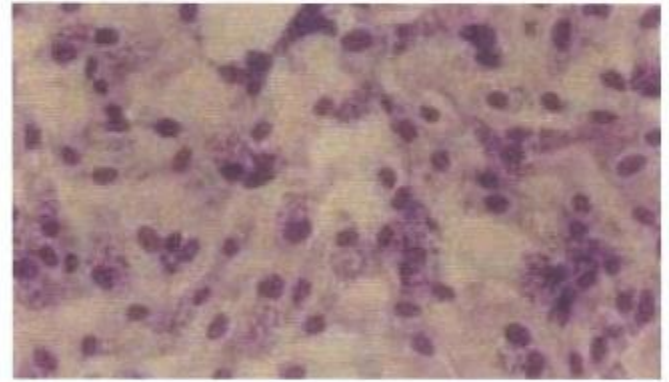
Las clamidias son bacterias con alguna particularidad:

- Son parásitos intracelulares obligados.
- No son capaces de producir energía.

- Poseen un complejo ciclo reproductor. El germen adopta dos formas:

1. **Cuerpo elemental:** Forma extracelular e infectante.
2. **Cuerpo reticulado:** Forma intracelular. Se divide y da lugar a copias dentro de cuerpos de inclusión. Estos al romperse liberaron los cuerpos elementales.

Poseen un antígeno específico de género. La determinación del anticuerpo frente a dicho antígeno mediante test serológicos de fijación de complemento permite el diagnóstico y la determinación del género implicado.



8.2. Clasificación y patogenia

El género *Chlamydia* consta de tres especies:

1. C. PSITTACI

Las cepas que afectan al hombre son de aves y producen el cuadro conocido como psitacosis.

2. C. TRACHOMATIS

Género patógeno exclusivo humano. Produce enfermedades de transmisión sexual y perinatal, conjuntivitis de inclusión y tracoma.

3. C. PNEUMONIAE

- La máxima incidencia de primoinfección ocurre en niños entre 5 y 10 años.
- Produce infecciones de vías respiratorias altas y se ha visto que puede ser responsable de un 10 % de neumonías extrahospitalarias.
- Se ha relacionado con exacerbaciones agudas en pacientes con EPOC. Este agente podría ser una de las múltiples causas implicadas tanto en la aparición como en las exacerbaciones, e niños y adultos, de asma bronquial.
- Los estudios epidemiológicos han demostrado asociación entre pruebas serológicas de infección por *C. Pneumoniae* y aterosclerosis (coronaria y en otros vasos), y también se ha relacionado con sarcoidosis, artritis reactiva, eritema nodoso y polirradiculitis tipo Guillain-Barré.
- Se trata con doxiciclina o eritromicina durante 2-3 semanas, o azitromicina 3-5 días, para evitar infecciones crónicas.

MIR 00 (6960): *Chlamydia Pneumoniae* NO se ha asociado con:

1. Patología respiratoria.
2. Patología coronaria.
3. **Patología digestiva**.*
4. Asma.
5. Sarcoidosis.

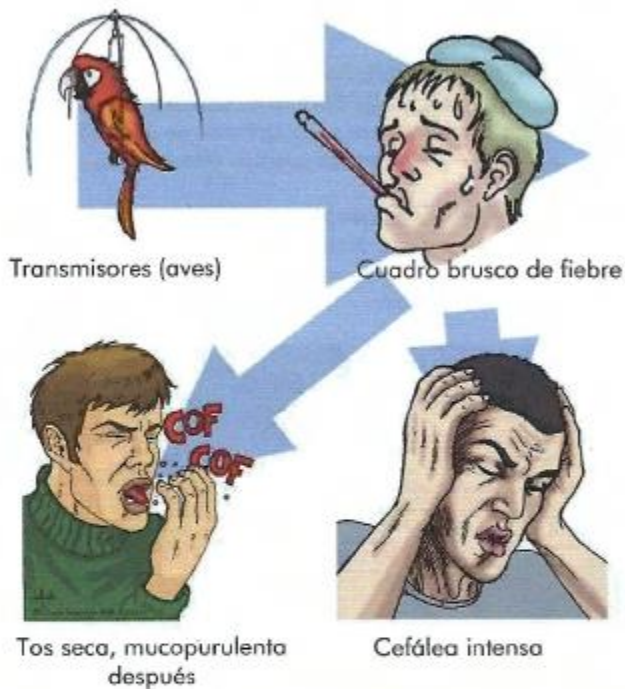
8.3. Psitacosis

A. ETIOLOGIA

Infección por *C. psittaci*, afecta a aves de la familia de los psitacinos (loros y periquitos), y puede transmitirse de éstos al hombre, (casi siempre por vía respiratoria).

B. CLINICA

Tras una incubación de 1-3 semanas hay un cuadro brusco de fiebre, tos, mialgias e intensa cefalea como síntoma muy característico.



Cursa con una neumonía con distintas imágenes radiológicas: infiltrados alveolares basales, focos hiliares de neumonitis que evolucionan a consolidación...

C. DIAGNOSTICO

- Serología.
- Los antecedentes epidemiológicos son importantes, (contacto previo con pájaros).

D. TRATAMIENTO

Doxiciclina

8.4. Infecciones por *C. Trachomatis*

A. CLASIFICACION

Se pueden diferenciar distintas cepas mediante test de fijación de complemento para anticuerpos frente a una proteína de membrana externa.

- Las cepas A, B, Ba y C se asocian a tracoma.
- Las cepas desde la D a la K a infecciones de transmisión sexual y perinatal. También se asocian a conjuntivitis de inclusión del adulto.
- Las cepas L1, L2 y L3 a linfogranuloma venéreo y proctitis hemorrágica en homosexuales.

B. INFECCIONES PERINATALES Y OCULARES

a) Infecciones perinatales: El recién nacido se infecta a su paso por el cérvix. Pueden producirse conjuntivitis neonatales de inclusión y neumonías.



b) Infecciones oculares en el adulto: Tracoma y conjuntivitis de inclusión del adulto. Ver Oftalmología.

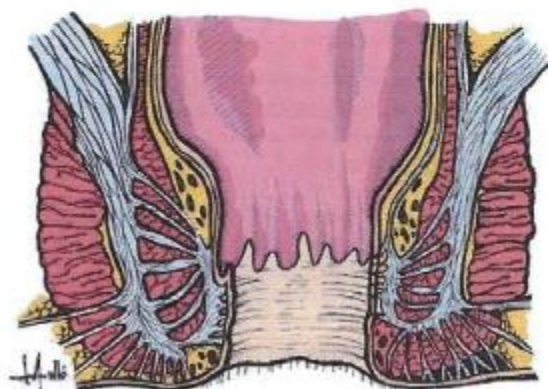


Conjuntivitis folicular por clamidias

C. INFECCIONES GENITALES

Ver capítulo IV, apartado 3 de este libro (uretritis).

- Además de las uretritis, cervicitis y sus complicaciones estudiadas en el capítulo IV, las cepas D-K causan proctitis leves. La cepa L2 proctocolitis graves.



- El linfogranuloma venéreo es una infección de transmisión sexual debida a *C. trachomatis* (cepas L1, L2 y L3, sobre todo L2). La lesión consiste en úlcera genital indolora acompañada de grandes adenopatías dolorosas (síndrome inguinal) y síntomas generales.
- Las infecciones genitales por clamidias pueden desencadenar un síndrome de Reiter.

MIR 05 (8153): Los microorganismos del género *Chlamydia* pueden implicarse en todos los cuadros que se mencionan, **EXCEPTO** uno:

1. Conjuntivitis neonatal.
2. Conjuntivitis de inclusión del adulto.
3. Infecciones urogenitales.
4. Linfogranuloma venéreo.
5. Chancro blando.*

MIR 06 (8428): El tracoma es producido por:

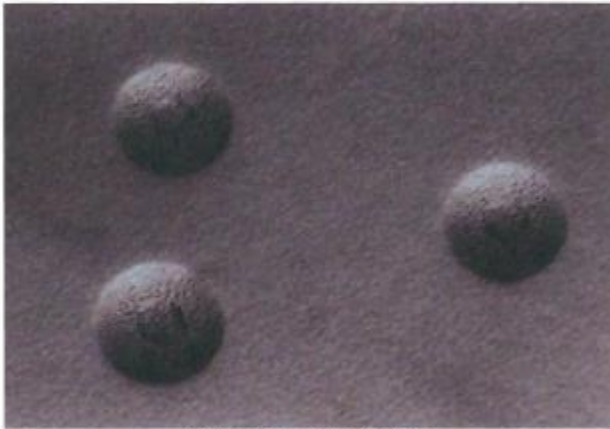
1. Tricomonas.
2. Bacterias.
3. Virus.
4. Clamidias.*
5. Nocardias.

9. Mycoplasma

9.1. Caracterización

- Los micoplasmas son bacterias especiales. Se caracterizan por no poseer pared celular, por ello no son útiles las tinciones para su demostración, ni son sensibles a antibióticos que actúan sobre la pared (beta-lactámicos).
- *Mycoplasma* es anaerobio facultativo, excepto *M. pneumoniae*, el cual es un aerobio estricto. El micoplasma requiere de esteroides para su crecimiento y síntesis de membrana. Las tres especies principales pueden ser diferenciadas por su habilidad de metabolizar la glucosa (*M. pneumoniae*), la arginina (*M. hominis*) o la urea (*U. urealyticum*).

- Forman parte de la flora orofaríngea y genitourinaria normal.
- El *M. pneumoniae* o agente de Eaton es la **primera causa de neumonía atípica primaria**. Con microscopio electrónico se observa un corpúsculo oscuro en uno de sus extremos con el que se **adhiera a las células de la mucosa respiratoria, fundamental para su patogenicidad**.
- *M. pneumoniae* en agar forma colonias homogéneas granuladas (como una "mora"), a diferencia del aspecto en "huevo frito" de otros micoplasmas (*m. hominis*, *m. genitalium* y *ureoplasma*).



Mycoplasma pneumoniae



Mycoplasma hominis/Ureoplasma

- En su membrana tiene antígenos similares a los del estreptococo MG y al antígeno I de hemáties humanas. Los anticuerpos anti-I se comportan como **crioaglutininas**.

9.2. Neumonía por Mycoplasma

- *M. pneumoniae* es la causa más frecuente de **neumonía atípica** y la segunda causa de **neumonía extrahospitalaria** en paciente previamente sano tras el neumococo.
- Frecuente en niños en edad escolar y adultos jóvenes, causante de epidemias en grupos cerrados (cuarteles).



- Las manifestaciones más frecuentes son extrapulmonares: faringitis y traqueo-bronquitis. La **neumonía cursa habitualmente con tos seca y fiebre** y sigue un curso benigno.



- En Rx tórax predomina el patrón **intersticial** y suele dar aspecto de mayor afectación que contrasta con la pobreza semiológica (disociación clínica-radiológica, característica de las neumonías atípicas).



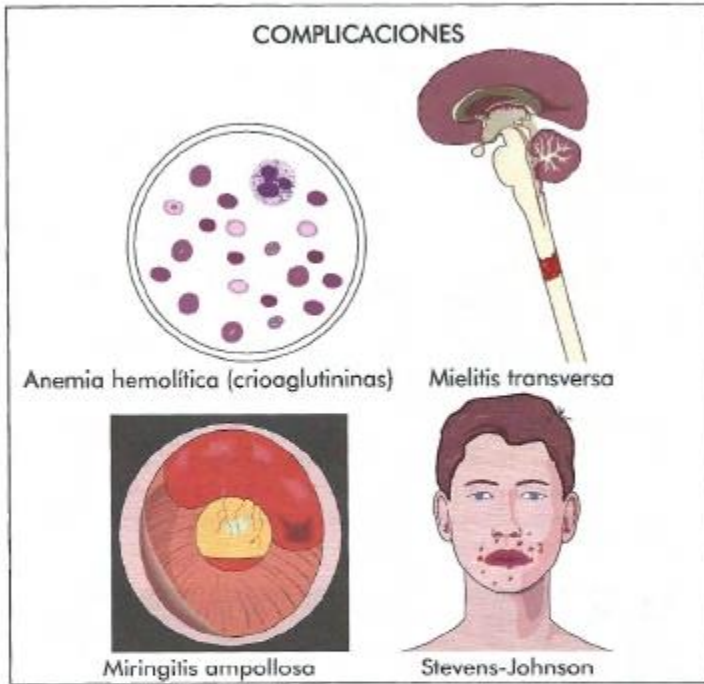
Neumonía atípica por Mycoplasma

- Las complicaciones más frecuentes son las gastrointestinales (náuseas y vómitos); también asocia: artralgias, mialgias, polineuritis, mielitis, mieloencefalitis, eritema multiforme (Stevens-Johnson), miringitis bullosa, anemia hemolítica por crioaglutininas, Raynaud, etc...



La **neumonía por mycoplasma** puede complicarse con **síndrome de Stevens-Johnson** (afectación cutáneo-mucosa). En la imagen vemos las típicas lesiones cutáneas en diana

- El diagnóstico es por serología (prueba fijación de complemento con elevación al cuádruplo de anticuerpos), las **crioaglutininas son sugestivas**, pero no específicas.
- Se trata con **macrólidos** (eritromicina, claritromicina...). Harrison recomienda claritromicina, azitromicina, fuoroquinolona (levofloxacino) o tetraciclina.



9.3. Otros cuadros por mycoplasma

Otras especies como *M. hominis*, *M. genitalium* y *U. urealyticum* se han relacionado con infecciones genitales tipo uretritis, salpingitis, amnionitis...

MIR 98 (FAMILIA) (5539): Una mujer de 34 años presenta fiebre (38.5°C) acompañada de escalofríos, odinofagia y tos persistente con escasa expectoración de 4 días de evolución. En la radiografía de tórax se evidencia infiltrados segmentarios en lóbulo inferior derecho. Como único antecedente epidemiológico de interés refiere que su hijo de 6 años presenta tos sin otros síntomas desde 10 días antes. El agente responsable más probablemente implicado es:

1. *Mycoplasma pneumoniae*.*
2. *Streptococcus pneumoniae*.
3. Virus parainfluenzae 3.
4. Virus sincitial respiratorio.
5. Adenovirus.

MIR 02 (7497): Un estudiante de derecho de 20 años, previamente sano, presenta un cuadro de febrícula, artromialgias, tos seca persistente y astenia de dos semanas de evolución. En el último mes, sus dos hermanos de 9 y 17 años han presentado consecutivamente un cuadro similar, que se ha autolimitado de forma progresiva. Tras practicársele una radiografía de tórax, el médico le ha diagnosticado de neumonía atípica. ¿Cuál es el agente etiológico más probable en este caso?:

1. *Coxiella Burnetti* (fiebre Q).
2. Virus sincitial respiratorio.
3. *Haemophilus Influenzae*.
4. *Mycoplasma Pneumoniae*.*
5. *Legionella Pneumophila*.

MIR 05 (8248): ¿Cuál de los siguientes tipos de microorganismos NO es un parásito intracelular obligado y puede crecer en medios de cultivo artificiales?:

1. *Chlamydia*.
2. *Mycoplasma*.*
3. *Coxiella*.
4. Adenovirus.
5. *Rickettsia*.

REPASO

DIFERENCIAS ENTRE NEUMONÍAS "TÍPICAS" Y "ATÍPICAS"

	NEUMONÍA TÍPICA	NEUMONÍA ATÍPICA
Clínica	Comienzo brusco	Comienzo subagudo
	Fiebre > 37,8 °C	Fiebre baja o moderada
	Tos productiva con esputo purulento	Tos seca no productiva o con esputo mucoso
	Dolor costal	No dolor costal
	Frecuente leucocitosis	Raro leucocitosis
	Crepitantes y soplo tubárico	Auscultación normal, a veces algunos crepitantes y sibilancias
Rx	Patrón segmentario o lobar (condensación con broncograma aéreo)	Intersticial o infiltrados múltiples (Reticulonodular)
	Derrame pleural unilateral	Predominio en lóbulos inferiores
		Disociación clínico-radiológica (predominio de manifestaciones radiológicas sobre hallazgos auscultatorios)
Etiología	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Legionella</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamidia pneumoniae</i> <i>Coxiella</i> <i>Legionella</i>



repeMIR

El *Mycoplasma pneumoniae* es la causa más frecuente de neumonía atípica (tos seca, infiltrado intersticial) y suele afectar a niños en edad escolar. (3+)

1. Generalidades

1.1. Factores para elección de antibiótico

1. **DEPENDIENTES DEL MICROORGANISMO:** Si ha sido identificado, según su virulencia y sensibilidad; si no ha sido identificado, realizaremos un tratamiento empírico.

2. **DEPENDIENTES DEL HUÉSPED:** Según una gran variedad de factores: edad, estado del sistema inmune, función renal, función hepática, alergias previas, embarazo y factores genéticos.

3. **DEPENDIENTES DEL FÁRMACO:** Eficacia, toxicidad, resistencias, metabolismo.

4. FACTORES LOCALES:

- En determinados lugares, como el hueso desvitalizado y el líquido cefalorraquídeo, es necesario concentraciones de hasta 10 veces por encima de la CIM.
- Los aminoglucósidos son antibióticos que no son de utilidad en abscesos anaerobios ya que necesitan un ambiente aerobio para poder actuar.
- Las tetraciclinas y la nitrofurantoina son más eficaces en medio ácido; por el contrario, los aminoglucósidos, eritromicina y clindamicina son más eficaces en medio básico.

1.2. Sensibilidad de los microorganismos

- **Técnicas cuantitativas:** Se enfrenta el germen a concentraciones decrecientes de antibiótico para conocer la concentración mínima de fármaco que impide el crecimiento visible tras 18-24 horas de incubación, es el CIM. Se considera a un microorganismo sensible si la CIM es menor de 1/4 del nivel máximo en plasma que alcanza el fármaco.
- **Técnicas semi-cuantitativas:** Se siembra el germen en una placa de agar y se colocan unos discos de papel cargados con una determinada concentración del antibiótico, que difunde al medio. El tamaño del halo de inhibición de crecimiento será inversamente proporcional al CIM.



Microorganismo sensible al antibiótico A y resistente al B

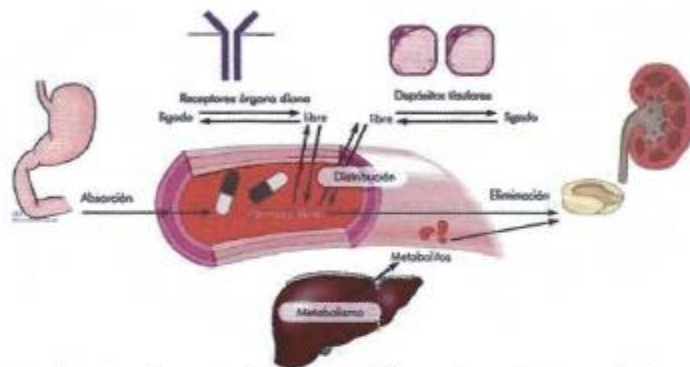
- Según los valores del CIM en mg/L, o en mm de diámetro de los halos de inhibición, se determinarán las categorías de sensible, sensibilidad intermedia o resistente.
- También se emplean técnicas de hibridación o amplificación del ADN (PCR) para identificar genes responsables de resistencia.

1.3. Farmacocinética

La farmacocinética es la parte de la Farmacología que estudia la evolución del medicamento en el organismo en función del tiempo y de la dosis analizando los factores y procesos que determinan la concentración de fármaco presente en su lugar de acción en cada momento, tras su aplicación sobre el organismo vivo.

Esta concentración depende de los siguientes mecanismos:

- Absorción y biodisponibilidad
- Distribución y unión a proteínas plasmáticas
- Biotransformación
- Eliminación



Un fármaco sufre cuatro fases dentro del organismo: absorción, distribución, metabolización (biotransformación) y eliminación.

1.4. Índices farmacocinéticos

A. BIODISPONIBILIDAD

Porcentaje del total de fármaco administrado que llega a la circulación general sin ser modificado, forma en que es activo.

MIR 06 (8501): Si la biodisponibilidad de un fármaco es del 75% ¿cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?

1. Que el 25% del fármaco es metabolizado en el hígado.
2. Que el 25% del fármaco no es eliminado presistémicamente.
3. Que hemos administrado el 75% de la dosis.
4. Que el 75% del fármaco administrado accede a circulación sistémica. *
5. Que hemos administrado un 75% más de la dosis recomendada.

B. VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN.

Volumen teórico en el que se distribuiría el fármaco si su concentración en todos los líquidos del organismo fuera la del plasma. En hemodiálisis nos interesa un volumen de distribución pequeño.

$$V_d = \text{dosis} / C_p$$

C_p = concentración de fármaco en plasma; dosis = cantidad de fármaco administrada

C. MARCADORES DE DISTRIBUCIÓN

- $C_{m\acute{a}x}$: Concentración máxima en suero
- $T_{m\acute{a}x}$: Tiempo para alcanzar $C_{m\acute{a}x}$
- Vida media (período de semieliminación, semivida o $t_{1/2}$): Tiempo que necesita el organismo para conseguir que la concentración plasmática disminuya a la mitad. Va a depender tanto de la eficiencia en la eliminación del fármaco como de su volumen de distribución.
- Porcentaje de unión a proteínas
- Difusión tisular/intersticial/intracelular

D. DOSIS DE SATURACIÓN, DOSIS DE CARGA, DOSIS INICIAL.

Una o varias dosis que se pueden administrar al principio del tratamiento para alcanzar rápidamente la concentración deseada en plasma, saturando los depósitos tisulares. Depende del volumen de distribución, por lo que sólo hay que disminuirla si la insuficiencia renal se acompaña de disminución del volumen de distribución.

E. DOSIS DE MANTENIMIENTO.

Dosificación repetida para conseguir una concentración equilibrada y estable del fármaco en plasma dentro del margen terapéutico pretendido.

F. PERÍODO DE LATENCIA.

Tiempo que transcurre desde la administración hasta el comienzo del efecto farmacológico.

G. CLEARANCE.

Es la capacidad del organismo para eliminar el fármaco. La mayoría de los fármacos se eliminan por excreción renal y algunos de ellos por metabolismo hepático.

1.6. Farmacodinamia

Estudia la interacción entre el microorganismo y el antibiótico. De forma clásica se han clasificado los antibióticos en bactericidas (matan) y bacteriostáticos (impiden el crecimiento). Pero hoy se prefieren clasificar en:

- Bactericida dependiente de la concentración (al aumentar la concentración aumenta la muerte de las bacterias)
- Bactericida dependiente del tiempo (la muerte aparece cuando el antibiótico se mantiene un tiempo suficiente por encima de su CIM).

Así, los tres parámetros farmacodinámicos más importantes son:

- $C_{máx}/CIM$
- Biodisponibilidad/ CIM
- $T > CIM$ (Tiempo en que la concentración permanece por encima de la CIM).

Por ejemplo, los aminoglucósidos son bactericidas dependientes de la concentración, por tanto su principal parámetro farmacodinámico será $C_{máx}/CIM$ y también biodisponibilidad/ CIM . Los betalactámicos son bactericidas dependientes del tiempo, y así su mejor parámetro es $T > CIM$.

1.7. Asociaciones de antibióticos

A. VENTAJAS.

Amplía el espectro, cubre infecciones polimicrobianas, disminuye manifestaciones secundarias, evita resistencias y cuando se asocian dos antibióticos bactericidas puede presentarse sinergismo (ej, penicilinas y aminoglucósidos).

Si se asocian dos sustancias pertenecientes al mismo grupo (2 bactericidas ó 2 bacteriostáticos) puede haber sumación o, en todo caso, indiferencia, pero jamás serán antagonistas (ej: Penicilina + Novobiocina; Tetraciclina + Cloranfenicol).

B. INCONVENIENTES.

Sobreinfecciones (hongos) por eliminación de la flora normal y antagonismo cuando se asocian antibióticos bacteriostáticos (tetraciclina, macrólidos, cloranfenicol, clindamicina...) con bactericidas (penicilinas, cefalosporinas, vancomicina...) Ej: Penicilina + Cloranfenicol; Penicilina + Tetraciclina. Hay excepciones, como la asociación de Penicilinas (excepto Penicilina G - Procaína) con algunas sulfamidas.

C. ASOCIACIONES INTERESANTES:

- Penicilina más estreptomina. Mayor espectro y potencia.
- Cotrimoxazol: Asociación de Trimetoprim con sulfametoxazol.
- Mezclas de Sulfamidas: Previenen las cristalurias renales.

2. Antibióticos que inhiben la síntesis de pared

2.1. Beta-lactámicos

Bactericidas. Inhiben la síntesis de pared. Actúan cuando la bacteria está en fase de crecimiento. Los beta-lactámicos tienen afinidad por las PBP (penicillin-binding-proteins) o proteínas fijadoras de penicilina, se fijan a ellas e impiden que realicen su acción de transpeptidación en la síntesis de pared, actúan en la última etapa de la síntesis del peptidoglicano.

MIR 2012 (9989): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA respecto a los antibióticos betalactámicos?

1. Actúan inhibiendo la formación de la pared celular.
2. Su principal vía de excreción es la renal.
3. El principal mecanismo de resistencia frente a ellos es su inactivación por betalactamasas.
4. La amoxicilina tiene una biodisponibilidad por vía oral cercana al 100%.
5. En general son bacteriostáticos.*

Los antibióticos betalactámicos inhiben la formación de la pared celular (respuesta 1 incorrecta) y por lo tanto son bactericidas (respuesta 5 correcta).

Las bacterias pueden tener resistencia a los betalactámicos por múltiples mecanismos como alteración del transporte hacia el interior, modificación del sitio de unión (PBP), bombas de expulsión pero sin duda es la producción de betalactamasas su principal mecanismo de resistencia (respuesta 3 incorrecta).

La mayoría son eliminados por la orina (excreción renal) sin metabolizar (respuesta 2 incorrecta).

La amoxicilina tiene una biodisponibilidad oral cercana al 100% lo que permite ser administrada de forma oral (respuesta 4 incorrecta).

2.1.1. PENICILINAS

1. CARACTERÍSTICAS:

- Eliminación vía renal, no precisando, en general, ajustes de dosis en insuficiencia renal, excepto la carboxipenicilina y cloxacilina (si IR grave).
- Principal mecanismo de resistencia: Se inactivan con betalactamasas. Otro mecanismo es la alteración de la afinidad de las PBP.

2. EFECTOS SECUNDARIOS:

- Reacciones de hipersensibilidad.
- Otros: A dosis elevadas puede originar neutropenia, anemia hemolítica autoinmune Coombs + y alteraciones neurológicas.

3. CLASIFICACIÓN:

Penicilinas naturales

Penicilina V (vía oral) y penicilina G (parenteral).

Asociaciones de penicilina G:

- a) Penicilina G procaína (aumenta la vida media)
- b) Penicilina G benzatina o bencilpenicilina (depósito de larga duración).

Indicaciones principales:

- Infecciones por Estreptococos (faringitis, erisipela, profilaxis fiebre reumática)
- Bacilos Gram+ (listeria, bacillus anthracis, Erisipelothrix)
- Anaerobios tipo clostridium, actinomicetes. B. Fragilis es resistente
- Meningococo (más para sepsis que para meningitis, porque en nuestro medio más del 70% de las cepas tienen R, aunque de tipo intermedio)
- Espiroquetas (treponema, borrelia y leptospira).
- Pasteurella, Streptobacillus y Spirillum

Aminopenicilinas

- Amoxicilina (única vía oral, consigue buenos niveles séricos), ampicilina, bacampicilina, metampicilina, pivampicilina, talampicilina, hetacilina, peicilina, ciclacilina.
- Excreción biliar y circulación enterohepática.
- Pueden administrarse en el embarazo.
- Aumentan el espectro de las penicilinas naturales a algunos bacilos G- como E. coli, proteus, salmonella, shigella, haemophilus...
- La amoxicilina es útil en:
 - Pacientes ambulatorios con infecciones urinarias, otitis (de elección), sinusitis...
 - Neumonía típica (dosis altas 1 g/8h por posibles resistencias de neumococo que suelen ser grado intermedio).
 - Alternativa a la doxiciclina en Enfermedad de Lyme sin afectación neurológica ni bloqueo AV de alto grado, y en la leptospirosis leve.

- La ampicilina es de elección para enterococo faecalis, se asocia a cefalosporinas en tratamientos empíricos cuando hay sospecha de meningitis por listeria.
- Ampicilina + cloranfenicol es también tratamiento alternativo en infecciones severas por haemophilus.

MIR 00 (FAMILIA) (6685): ¿Cuál de los siguientes medicamentos se elimina mejor por hemodiálisis?:

1. La heparina no fraccionada que tiene un alto peso molecular, se une extensamente a proteínas y tiene un volumen de distribución pequeño.
2. El diazepam que es liposoluble, se une ampliamente a proteínas y se excreta en pequeña cantidad por riñón.
3. El propranolol que tiene una alta unión a proteínas plasmáticas, un elevado volumen de distribución y un peso molecular bajo.
4. La digoxina que se une poco a proteínas plasmáticas, tiene un elevado volumen de distribución y se excreta fundamentalmente vía renal.
5. La amoxicilina que tiene una baja unión a proteínas plasmáticas, un volumen de distribución pequeño y se excreta fundamentalmente por el riñón.*

Ver Farmacología. De todas formas en hemodiálisis nos interesa baja unión a proteínas y volumen de distribución pequeño.

Penicilinas resistentes a beta-lactamasas

- Meticilina, nafcilina y penicilinas isoxazólicas (cloxacilina, oxacilina, flucloxacilina, dicloxacilina).
- De elección para estafilococos.
- S. aureus es una bacteria que puede desarrollar resistencia a beta-lactámicos, por dos mecanismos:
 1. Producción de betalactamasas: la mayoría de estafilococos, por eso se emplean estas penicilinas resistentes a beta-lactamasas en infecciones estafilocócicas.
 2. Alteración de PBP: Estas cepas también son resistentes a meticilina (cepas meticilina-resistentes), lo que implica resistencia a todos los beta-lactámicos y carbapenemes.

MIR 09 (9262): El mecanismo subyacente de la resistencia a meticilina en Staphylococcus aureus es:

1. La presencia de bombas de expulsión activa.
2. La producción de beta-lactamasas que inactivan a las penicilinas.
3. La presencia de mutaciones ribosómicas.
4. La presencia de alteraciones en las proteínas fijadoras de penicilina.*
5. La presencia de proteínas de protección ribosomal.

Otras penicilinas

- Carboxipenicilinas: carbenicilina, ticarcilina, indanil-carbenicilina
- Ureidopenicilinas: azlocilina, mezlocilina, piperacilina.
- Amidinopenicilinas: mecilnam, pevmeclilnam.
- Penicilinas resistentes a betalactamasas gramnegativas: temocilina.

En general se trata de penicilinas de amplio espectro y muy útiles frente a infecciones por P. Aeruginosa y otros bacilos Gram-negativos (Klebsiella, acinetobacter...), son fármacos más de uso hospitalario y muchas veces de reserva para infecciones por gérmenes resistentes a fármacos más habituales.

2.1.2. CEFALOSPORINAS

1. CARACTERÍSTICAS:

- Bactericidas. Inhiben la síntesis de pared.
- A diferencia de las penicilinas, precisan ajustes de dosis en la insuficiencia renal.
- También pueden inactivarse por beta-lactamasas.
- Las de 4ª generación son más resistentes, pero pueden ser inactivadas por las nuevas beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE).

2. CLASIFICACIÓN:

- 1ª generación: cefazolina, cefalotina, cefaloridina, cefalexina,...
- 2ª generación: cefaclor, cefuroxima, cefamandol, cefamicinas (cefoxitina, cefotetán).
- 3ª generación: ceftriaxona –muy útil en gonococo-; cefotaxima –muy útil en Haemophilus-, ceftazidima y cefoperazon –muy útil en Pseudomona-, moxalactam –bacteroides-, cefixima, ceftidoren.
- 4ª generación: cefepima, cefpiroma.

3. INDICACIONES

Según aparecen generaciones nuevas aumenta su espectro, sobre todo hacia bacilos Gram-; no ventajas sobre las penicilinas frente a cocos Gram+.

- Cefalosporinas de 1ª y 2ª generación:
 - Las de 1ª generación tienen un espectro similar a las penicilinas naturales, son útiles frente a estafilococos y estreptococos. Las de 2ª generación amplían el espectro a Gramnegativos tipo H. influenzae... Las cefamicinas como cefoxitina son útiles frente a anaerobios.
 - En general se usan en infecciones bacterianas no graves tipo sinusitis, otitis...
- Cefalosporinas de 3ª generación
 - Neumonía adquirida en la comunidad (NAC tipo 2), asociadas a macrólidos.
 - Tratamiento empírico de meningitis purulentas (si sospecha de listeria asociamos ampicilina, y si sospecha de neumococo resistente, asociamos vancomicina). La ceftriaxona es alternativa a la rifampicina en la profilaxis del meningococo.
 - Infecciones gonocócicas (ceftriaxona)
 - Salmonelosis y Fiebre Tifoidea: quinolonas y cefalosporinas 3ª g como alternativa
 - Borreliosis de Lyme (si hay afectación neurológica...)
 - Suelen formar parte de pautas de amplio espectro para infecciones hospitalarias... sobre todo combinadas con aminoglucósidos.
- Cefalosporinas de 4ª generación
 - Neumonía pesada por klebsiella
 - Infecciones por proteus
 - Infecciones por pseudomonas
 - Pautas amplio espectro (tratamientos hospitalarios).

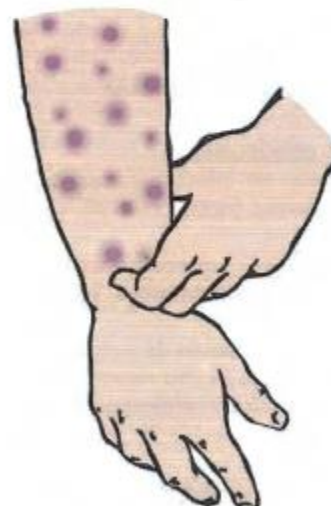


repeMIR

Tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad que precisa ingreso: cefalosporina de tercera generación más macrólido. (3+)

4. PRINCIPAL EFECTO SECUNDARIO:

Reacciones de hipersensibilidad (reacciones cruzadas con las penicilinas).



2.1.3. OTROS BETA-LACTÁMICOS:

1. CARBAPENEMES:

Imipenem, carbapenem, meropenem, ertapenem...

- **Gran espectro** al ser activo frente a Gram-positivos, Gram-negativos y anaerobios (también *B. Fragilis*). Puede utilizarse como **tratamiento empírico en infecciones nosocomiales graves** en las que se cree que la etiología se debe a múltiples especies bacterianas o microorganismos multirresistentes (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*...)
- El imipenem también se usa en infecciones por *proteus* y sistémicas por *campylobacter*.
- No se pueden dar vía oral. Se inactivan en riñón por una peptidasa, por lo que se administran con cilastatina, un inhibidor de peptidasa.
- Sus efectos indeseables más importantes son las convulsiones.

2. MONOBACTÁMICOS:

Aztreonam, caromonam.

- El Aztreonam es eficaz frente a gramnegativos aerobios, no frente a grampositivos ni frente a anaerobios. Es una alternativa a cefalosporinas en meningitis meningocócica si alergia.
- Tampoco se da vía oral. No presenta reacciones cruzadas con penicilinas (puede emplearse en alérgicos a Penicilina y Cefalosporinas).

2.2. Inhibidores de beta-lactamasa

- Se unen con avidez a la enzima inactivadora evitando que ataque al antibiótico, por lo que aumentan el espectro de éste y disminuyen la posibilidad de resistencias.
- Clavulánico (junto a amoxicilina o ticarcilina), sulbactam (junto a ampicilina) y tazobactam (junto a piperacilina).
- Principales indicaciones Amoxi-clavulánico:
 - NAC asociado a macrólidos.
 - Absceso pulmonar por anaerobios (si no hay *B. fragilis*).
 - Infecciones leves por *haemophilus*, neumococo... por ejemplo otitis.

MIR 97 (5406): ¿Cuál de estos antibióticos posee una actividad antimicrobiana insignificante?

1. Penicilina.
2. Amoxicilina.
3. Acido clavulánico.
4. Cefotaxima.
5. Imipenem.

2.3. Glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina)

1. CARACTERÍSTICAS:

Son antibióticos **glucopéptidos bactericidas** que **inhiben la síntesis de la pared bacteriana** en un paso diferente al utilizado por betalactámicos, se unen a los precursores impidiendo la elongación del peptidoglicano.

Se administran vía IV.

2. INDICACIONES:

Sólo útiles frente a Grampositivos.

Indicaciones principales:

- De elección en infecciones por estafilococos, si son metilín-resistentes (nosocomiales), o si hay alergia a penicilinas.
- Endocarditis por enterococo en alérgicos a penicilinas.
- Colitis pseudomembranosa por *C. difficile* (vía oral en este caso).
- Forma parte de pauta de tratamiento empírico de meningitis en que se sospecha neumococo, por aumento de R de éste a penicilinas y cefalosporinas.

MIR 96 (4721): La vancomicina no tiene actividad contra:

1. *Streptococo viridans*.
2. *Escherichia coli**.
3. *Clostridium*.
4. *Streptococo pneumoniae*.
5. Enterococos.

MIR 01 (7210): ¿Cuál de los siguientes antimicrobianos utilizaría en primer lugar en monoterapia, para tratar una infección grave por *Staphylococcus Aureus* resistente a meticilina?:

1. Eritromicina.
2. Rifampicina.
3. Vancomicina.*
4. Levofloxacino.
5. Linezolid.

MIR 08 (9027): Señale cuál de los siguientes antibióticos NO ofrece cobertura frente a *Pseudomonas aeruginosa*:

1. Cefazidima.
2. Vancomicina.*
3. Ciprofloxacino.
4. Piperacilina-Tazobactam.
5. Imipenem.

La vancomicina sólo es útil para Grampositivos.



repeMIR

El tratamiento del *Staphylococcus aureus* metilín resistente (o el sensible en alérgicos a betalactámicos) se realiza con Vancomicina. (7+)

3. EFECTOS SECUNDARIOS:

Deben administrarse por **goteo IV lento** para evitar el síndrome del "hombro rojo" (también llamado del "hombre rojo"), caracterizado por **prurito, rubor y eritema de la cabeza y parte superior del tronco**. Se debe a la liberación de **histamina**.

No se debe administrar en embolada ya que puede ocasionar una hipotensión arterial grave.

Son **ototóxicas y nefrotóxicas**, debiéndose ajustar sus dosis en insuficiencia renal.

La Teicoplanina es un glucopéptido similar. No da reacciones locales, puede darse IM y por vía IV no produce el síndrome del hombro rojo.

MIR 96 (FAMILIA) (4487): ¿Cuál es la **reacción adversa más frecuente** tras la administración de Vancomicina?:

1. Ototoxicidad.
2. Nefrotoxicidad.
3. Neutropenia.
4. Diarrea.
5. "Síndrome del hombre rojo".

2.4. Fosfomicina

- Inhibe la síntesis de peptidoglicano en primeras fases.
- Amplio espectro: Gram positivos (sobre todo estafilococos) y gram negativos (enterobacterias).
- Se emplea sobre todo en infecciones no complicadas del tracto urinario.

3. Antibióticos que actúan sobre la membrana bacteriana

Son bactericidas.

3.1. Polimixinas

- La colistina es el principal representante.
- **Sólo actúan frente a gram negativos**. Se usan en infección por gramnegativos multirresistentes si no hay otras opciones.

MIR 09 (9175): Ante un paciente en el que sospechamos participación etiológica de la flora Gram positiva, ¿qué antimicrobiano NO utilizaremos?:

1. Tigeciclina.
2. Linezolid.
3. Vancomicina.
4. Colistina.*
5. Daptomicina.

MIR 2012 (9980): Paciente politraumatizado ingresado en la UCI que presenta neumonía asociada a ventilación mecánica. El hemocultivo es positivo a *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenem y ampicilina/sulbactam. ¿Cuál de los siguientes antibióticos sería de elección?:

1. Cefepima.
2. Vancomicina.
3. Linezolid.
4. Amikacina.
5. Colistina.*

Ver capítulo de gramnegativos aerobios. El *Acinetobacter baumannii* es un germen gram negativo, productor frecuente de infecciones hospitalarias y de difícil tratamiento, por su capacidad para adquirir resistencias. La vancomicina y el linezolid no son útiles en gram negativos, sólo frente a gram positivos, por lo que no serían útiles en este caso (respuestas 2 y 3 incorrectas). La resistencia que presenta a beta-lactámicos, como nos indican en el enunciado, invalidaría la opción de tratamiento con cefepima (respuesta 1 incorrecta). *A. baumannii* produce muchas beta-lactamasas, y si presenta resistencia a carbapenem, resultará seguramente resistente a la mayoría de beta-lactámicos. La amikacina es un aminoglucósido, puede usarse para diferentes gérmenes gram positivos y gram negativos, y podría ser una alternativa, pero casi siempre se emplea en asociación y no sería primera indicación para este agente (respuesta 4 incorrecta). La colistina es una polimixina, específica para gérmenes gram negativos, y muy eficaz para este agente, considerándose el tratamiento de primera línea (respuesta 5 correcta)

3.2. Lipopéptidos

- La daptomicina es el principal representante.
- Sólo actúan frente a gram positivos, incluyendo a bacterias resistentes a otros grupos, de forma que su principal indicación es para estafilococos con resistencia a vancomicina.

4. Antibióticos que actúan sobre la síntesis proteica (sobre ribosomas)

4.1. Aminoglucósidos

Gentamicina, amikacina (el que menos resistencias tiene o susceptible a un menor número de enzimas bacterianas), tobramicina (actividad mayor que la gentamicina frente a *P.aeruginosa*), neomicina estreptomycin netilmicina, sisomicina, dibekacina, paromomicina.

1. CARACTERÍSTICAS:

- Aminoazúcares que se unen a proteínas ribosómicas.
- Único grupo inhibidor de la síntesis de proteínas que es bactericida.
- Escasa absorción vía oral y escasa difusión al LCR.
- Necesitan un medio aerobio para actuar, por lo que no son activos frente a anaerobios.
- En general, para antibióticos que actúan en síntesis proteica, el principal mecanismo de resistencia de las bacterias es la síntesis de enzimas inactivantes.

MIR 03 (7721): Uno de los siguientes grupos de antibióticos antibacterianos actúa inhibiendo la síntesis de proteínas:

1. Quinolonas.
2. Aminoglucósidos.*
3. Isoniacida.
4. Cicloserina.
5. Vancomicina.

2. INDICACIONES:

- Se centra en Gram - y estafilococos. No son activos frente a anaerobios y poco frente a estreptococos.
- Suelen asociarse con betalactámicos en pautas de amplio espectro. Así por ejemplo cloxa + genta en infecciones estafilocócicas, cefas 3ª g + aminogluc. en infecciones hospitalarias por Gram negativos...
- Están entre los fármacos de primera elección para infección de vía urinaria alta (pielonefritis).
- Infecciones sistémicas por campylobacter.
- La estreptomycin se emplea sólo en tuberculosis (fármaco de 2ª línea), peste, brucelosis y tularemia.
- La neomicina sólo se usa en preparación quirúrgica del intestino (es muy tóxico, pero no se absorbe).
- La espectinomycin sólo se usa como alternativa a la Ceftriaxona en el tratamiento de la gonococia.

MIR 05 (8244): ¿Cuál de las siguientes características NO es propia de los aminoglucósidos?:

1. Algunos fármacos de esta familia presentan buena actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*.
2. La actividad bactericida depende de las concentraciones alcanzadas, por lo que pueden administrarse en dosis única diaria.
3. Todos los fármacos presentan buena actividad frente a bacilos Gram negativos.
4. La toxicidad producida por los fármacos de este grupo se relaciona con el mantenimiento de una concentración mínima (concentración previa a una dosis) elevada.
5. Cuando existe inflamación meníngea resultan muy útiles en el tratamiento de las infecciones bacterianas localizadas en el sistema nervioso central, especialmente las producidas por bacterias Gram negativas.*

3. EFECTOS SECUNDARIOS:

Ototoxicidad: Lesión de las células ciliadas del órgano de Corti (alteraciones auditivas), y de las células ciliadas de los conductos semicirculares (toxicidad vestibular). La toxicidad auditiva comienza por los niveles de frecuencia altos (4.000 a 8.000 Hz), momento en que todavía suele ser reversible; cuando la afectación incluye ya a los niveles más bajos, la lesión suele ser irreversible. Debe evitarse en el embarazo.

Nefrototoxicidad: TCProximal, debiendo ajustarse la dosis en casos de insuficiencia renal. Es reversible y dosis-dependiente.



La vancomicina y los aminoglucósidos son ototóxicos y nefrotóxicos.

MIR 95 (FAMILIA) (4046): ¿Cuál de los fármacos siguientes NO afecta la función vestibular?:

1. Rifampicina*.
2. Dihidroestreptomycin.
3. Gentamicina.
4. Kanamicina.
5. Quinina.

MIR 97 (FAMILIA) (5150): ¿Cuál de los siguientes medicamentos puede producir necrosis tubular por mecanismo tóxico?:

1. La ticlopidina.
2. La penicilina.
3. La heparina.
4. La gentamicina.*
5. El diamox.

MIR 02 (7460): Tiene que iniciar un tratamiento con un aminoglicósido en un paciente de 80 kg. de peso, que tiene una creatinina sérica de 2,5 mg/dl. Si la pauta habitual en pacientes con función renal normal es de 1,5 mg/kg/día, repartido en 3 dosis, indique cuál de las siguientes es la dosis inicial que administraría:

1. 40 mg.
2. 60 mg.
3. 80 mg.
4. 120 mg.*
5. 140 mg.

Los aminoglicósidos son nefrotóxicos, y en insuficiencia renal se prolonga su $t_{1/2}$ de eliminación, existiendo correlación lineal entre creatinemia y la concentración plasmática, por lo que modificaciones en valores de creatinina deben acompañarse de ajuste de dosis. Ahora bien, la dosis de carga o inicial es independiente de la función renal, mientras que la dosis de mantenimiento debe ajustarse al clearance de creatinina (por ejemplo para gentamicina la dosis inicial es de 1,5-2 mg/kg, mientras que la dosis de mantenimiento es de 3-5 mg/kg).

MIR 04 (7982): ¿Cuál de las siguientes circunstancias NO condiciona un incremento del riesgo de toxicidad renal por aminoglicósidos?:

1. Uso simultáneo de Furosemida.
2. Uso simultáneo de Antiinflamatorios no esteroideos.
3. Hipovolemia.
4. Uso simultáneo de Vancomicina.
5. Uso simultáneo de Fluoxetina.*

La furosemida produce depleción de volumen, lo que aumenta el riesgo de cualquier tóxico renal, al igual que la hipovolemia. Vancomicina y AINES pueden ser tóxicos renales, por lo que también añaden riesgo. La fluoxetina no incrementa el riesgo de toxicidad renal, se trata de un fármaco antidepresivo, inhibidor de la recaptación de serotonina, y podría tener toxicidad hepática.

4.2. Cloranfenicol

1. CARACTERÍSTICAS:

- Bacteriostático, se une a la subunidad ribosómica 50S, con lo que inhibe la síntesis de proteínas.
- Se absorbe rápidamente en la porción alta del intestino delgado. Molécula pequeña y muy liposoluble. Atraviesa la barrera feto-placentaria y aparece en la leche materna. Buena penetración a LCR.
- El Tiamfenicol es similar.

2. INDICACIONES:

- Amplio espectro frente a aerobios, anaerobios, rickettsias, clamidias, micoplasmas, espiroquetas...
- Especialmente útil en meningitis (meningococo, neumococo) por su buena penetración en LCR, si hay alergia a penicilina.
- También útil frente a anaerobios.
- Muy eficaz en Fiebre tifoidea, aunque no se emplea de primera elección.
- Primera elección en Fiebre de Oroya y Verruga peruana.

3. EFECTOS SECUNDARIOS:

- Aplasia medular, tanto de tipo dosis-dependiente como idiosincrásico, lo que ha restringido enormemente su uso en clínica.
- En recién nacidos prematuros y lactantes puede producir el síndrome del niño gris, que se caracteriza por distensión abdominal, disnea, cianosis... debido a la incapacidad del recién nacido para metabolizar el fármaco (deficiencia en glucuronil-transferasa).
- Contraindicado en embarazo.

4.3. Tetraciclinas

1. CLASIFICACIÓN:

DE VIDA MEDIA...

CORTA	INTERMEDIA	LARGA
Tetraciclina	Demeclociclina	Doxiciclina
Oxitetraciclina	Metaciclina	Minociclina
Clortetraciclina		

2. CARACTERÍSTICAS:

Bacteriostáticos. Unión a la subunidad pequeña 30S; inhiben la síntesis de proteínas al impedir la unión del aminoacil-ARNt. Se administran vía oral. Eliminación renal excepto doxiciclina y clortetraciclina.

Su absorción disminuye cuando se toma con alimentos; asimismo, también disminuye en presencia de calcio, hierro, aluminio y productos lácteos (salvo doxiciclina y minociclina).

La doxiciclina se absorbe muy bien por vía oral (Biodisponibilidad = 93%), tiene una vida media más prolongada (la mayor: 18h) y presenta menor incidencia de efectos indeseables.

3. INDICACIONES:

- Uretritis-cervicitis no gonocócica.
- Tratamiento empírico de uretritis-cervicitis asociadas a cefalosporinas de 3ª generación.
- Brucelosis (doxiciclina más estreptomina)
- Espiroquetas: Alternativa a la penicilina en sífilis. Borreliosis de Lyme (enfermedad inicial o leve). Leptospirosis (enfermedad leve).
- Rickettsias (Fiebre Q, Fiebre botonosa, Ehrlichiosis)

4. EFECTOS SECUNDARIOS:

- Gastrointestinales (los más frecuentes).
- No deben darse ni a embarazadas ni a niños menores de 8 años ya que se acumulan en tejidos en crecimiento alterando tejido dentario (pigmentación dentaria) y óseo. En el tratamiento de la brucelosis en niños menores de 8 años se podría sustituir por cotrimoxazol
- Efecto antianabólico (inhiben la transformación de aminoácidos a proteínas) con lo que pueden aumentar la urea y BUN, e incluso producir síntomas de uremia. Por ello, no deben administrarse en la insuficiencia renal.
- Fotosensibilidad.



Tetraciclinas y quinolonas: **NO** se usan en gestantes ni en niños (alteran el desarrollo osteocartilaginoso).

- Hipertensión intracraneal benigna: Se ha asociado a intoxicación con los siguientes fármacos: Tetraciclinas, nitrofurantoina, indometacina y vitamina A.
- Hepatotoxicidad dosis-dependiente (en embarazadas o en administraciones IV superiores a 2 gr).



4.4. Glicilciclinas

- Tigeciclina es el primer compuesto de uso clínico de las Glicilciclinas, análogos de las Tetraciclina.
- Amplio espectro (no frente a pseudomonas), incluso frente a bacterias que han desarrollado resistencia a tetraciclina.

4.5. Macrólidos

Eritromicina, claritromicina, azitromicina, roxitromicina, diritromicina, espiramicina, josamicina, telitromicina...

1. CARACTERÍSTICAS:

Bacteriostáticos; se unen a 50S inhibiendo la síntesis de proteínas. Metabolismo hepático y eliminación biliar (ajustar dosis en hepatopatía avanzada). No difunde a través de la barrera hematoencefálica.

La claritromicina y la azitromicina tienen espectro similar a eritromicina in vitro, excepto azitromicina que es más eficaz frente a clamidia. Estos fármacos tienen la ventaja de producir menos efectos secundarios gastrointestinales.

MIR 05 (8242): ¿Cuál de los siguientes antibióticos antibacterianos no actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular?

1. Cefalosporinas.
2. Carbopenems.
3. Macrólidos.*
4. Vancomicina.
5. Penicilinas.

2. INDICACIONES:

- La eritromicina es de elección para:
 - Infecciones por estreptococos en alérgicos a penicilina (faringitis, profilaxis FR, erisipela)
 - Difteria
 - Tos ferina
 - Micoplasma
 - Enteritis por género campylobacter (si precisan tratamiento)
 - Angiomatosis bacilar en inmunodeprimidos
 - Alternativa a la penicilina en la sífilis (si alergia) en mujeres embarazadas.

En muchas infecciones, su uso está desplazado por los nuevos macrólidos (sobre todo azitromicina y claritromicina), y ya claramente se indican éstos en:

- Tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) asociados a betalactámicos (amoxicilina, cefalosporinas)
- Legionella. (Si mala evolución, trasplante... se prefieren las quinolonas).
- Infecciones por micobacterias atípicas (en combinación con etambutol...) y su profilaxis.
- La azitromicina se emplea como tratamiento de uretritis-cervicitis no gonocócicas y se asocia a ceftriaxona como tratamiento empírico del síndrome uretritis-cervicitis. Es de elección en chancro blando y granuloma inguinal. También se emplea en algunos casos de diarrea del viajero y en fiebre tifoidea.
- La claritromicina forma parte de una pauta de erradicación del H. pylori.
- La espiramicina se emplea frente a toxoplasma y en algunos casos en embarazo (profilaxis meningococo si no puede utilizarse ceftriaxona).

MIR 97 (FAMILIA) (5140): Ante un enfermo con sospecha de infección producida por Legionella SP ¿Qué tratamiento antimicrobiano elegiría preferentemente, entre los siguientes?:

1. Amoxicilina
2. Claritromicina
3. Penicilina G sódica
4. Cefamandol
5. Cefalotina

MIR 03 (7626): Un paciente consulta por diarrea sanguinolenta y fiebre de 39° C de más de una semana de duración. En el coprocultivo se aísla Campylobacter Jejuni. ¿Cuál de los siguientes antibióticos es el recomendado como de primera elección?

1. Amoxicilina.
2. Ciprofloxacino.
3. Cefotaxima.
4. Gentamicina.
5. Eritromicina.*

3. EFECTOS SECUNDARIOS:

- Poco tóxicos. Lo más frecuente es la intolerancia gastrointestinal (pirosis, náuseas y vómitos).
- Precaución en pacientes con daño hepático.
- Se han descrito arritmias como la prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular o "torsade de pointes". Debe contraindicarse la administración de claritromicina con fármacos que pueden prolongar el intervalo QT (cisaprida, pimozida y terfenadina).

La eritromicina no tiene riesgos sobre el recién nacido ni en el embarazo (excepto la forma estolato de eritromicina, que produce hepatitis colestásica en gestantes. No requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal.

La claritromicina tiene una contraindicación relativa en embarazo, no está establecida su inocuidad durante embarazo y lactancia.

MIR 09 (9261): Un paciente es traído a urgencias por haber presentado síncope, del cual se recuperó en la ambulancia. Está tomando pimizida por un trastorno de ansiedad desde hace 3 meses. Hace unos pocos días se tomó por su cuenta un antibiótico al presentar un cuadro pseudogripal. En el ECG llama la atención un plargamiento del espacio QT de nueva aparición. ¿Cuál de los siguientes antibióticos cree usted más probable como desencadenante del cuadro?

1. Cefalexina.
2. Clarithromicina.*
3. Cloxacilina.
4. Colistina.
5. Amoxicilina.

MIR 2013 (10083): En un paciente trasplantado de hígado que está recibiendo inmunosupresión con tacrolimus, ¿cuál de los siguientes antibióticos incrementa de forma notable los niveles del inmunosupresor y por tanto debe evitarse?

1. Amoxicilina-clavulánico.
2. Ciprofloxacino.
3. Eritromicina.*
4. Cefuroxima.
5. Norfloxacino.

Ver Farmacología. El tacrolimus tiene numerosas interacciones medicamentosas. Entre las mismas están los inhibidores de la CYP3A4 (ó citocromo P450): eritromicina (respuesta 3 correcta), claritromicina, telitromicina, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, fluconazol, ritonavir. Con estos fármacos sus niveles plasmáticos subían y hay riesgo de toxicidad.

4.6. Lincosamidas

- Lincomicina (antibiótico natural).
- Clindamicina (obtenida por modificación de la lincomicina)

1. CARACTERÍSTICAS:

Bacteriostático, que al unirse también a 50S, inhibe la síntesis proteica.

2. INDICACIONES:

- Anaerobios. Muy útil en absceso pulmonar.
- Comparte el espectro de la eritromicina frente a cocos grampositivos, pero es más activa frente a estafilococos sensibles. Por eso podía utilizarse por ejemplo en profilaxis de EGB si alergia a penicilina, y es de elección en profilaxis de endocarditis si alergia a beta-lactámicos.
- Es fármaco de elección en infecciones graves invasoras por estreptococos A.
- Clindamicina tópica en vaginosis bacteriana.

3. EFECTOS SECUNDARIOS:

La clindamicina tiene como efecto secundario más notable la diarrea aguda (15-20%). También puede producir colitis pseudomembranosa (es el antibiótico con mayor riesgo específico).



repeMIR

El empleo de antibióticos de amplio espectro facilita la aparición de colitis pseudomembranosa, causada por *Clostridium difficile*. Se trata con vancomicina oral o metronidazol. (9+)

4.7. Otros

1. OXAZOLIDINONAS

Linezolid: Espectro frente a bacterias G+. Uso específico frente a estafilococos y enterococos resistentes a vancomicina (tanto *E. faecalis* como *E. faecium*), y neumococos resistentes a penicilina.

2. ESTREPTOGRAMINAS

Mezcla de dos compuestos que actúan sinérgicamente: B (quinupristina) y A (dalfopristina). Se utiliza en infecciones por estafilococos y *E. faecium* R a vancomicina, no es eficaz frente a *E. faecalis*.

3. ACIDO FUSÍDICO

Bacterias arampositivas, sobre todo estafilococo.

4. MUPIROCINA

- Cocos grampositivos, sobre todo estafilococo.
- Se utiliza en forma tópica para tratamiento del impétigo. También útil eficaz para eliminar el estado de portador nasal de *S. aureus* en grupos de riesgo.
- Las principales reacciones adversas son: prurito y dermatitis de contacto.

5. Antibióticos que actúan sobre ácidos nucleicos (en el núcleo)

5.1. Rifamicinas

Rifampicina y Rifabutina

RIFAMPICINA

1. CARACTERÍSTICAS:

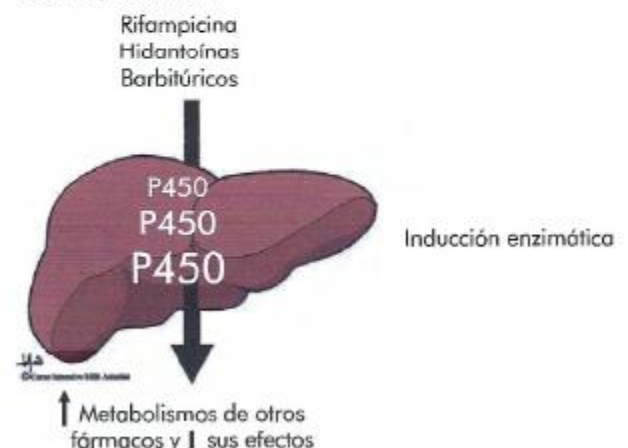
- Bactericida. Inhibe la RNA polimerasa (transcripción).
- Un cambio en un aminoácido de este enzima hace que aparezcan rápidamente resistencias.
- Su metabolización y eliminación es hepática, (no precisando ajustes en la insuficiencia renal).

2. INDICACIONES:

1. Tratamiento de la tuberculosis (politerapia).
2. Eradicación de estafilococos en portadores nasales crónicos.
3. Infecciones por Staphylococcus metilín-resistentes: vancomicina + rifampicina (efecto sinérgico, sobre todo si hay prótesis...)
4. Neumonía grave por Legionella (macrólido + rifampicina).
5. Profilaxis de meningitis meningocócica (2 días) e infecciones por *H. Influenzae b* (4 días).
6. Brucelosis: una pauta es doxiciclina + rifampicina 45 días.
7. Fiebre Q crónica: doxiciclina + rifampicina (como alternativa a doxiciclina + hidroxiquina).

3. EFECTOS SECUNDARIOS:

- Administración continua: hepatotoxicidad (reacción adversa más grave) y coloración naranja de líquidos corporales (orina, saliva, lágrimas). Pese a que atraviesa la placenta, no se ha relacionado con teratogenia hasta el momento, el embarazo se considera contrindicación relativa (se daría si es necesario como en una tuberculosis activa...)
- Administración intermitente (< 2 días/semana, por mecanismo inmune): síntomas pseudogripales, eosinofilia, trombocitopenia, hemólisis (rara) nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda por necrosis tubular aguda y shock.
- Es un potente inductor enzimático de microsomas hepáticos (P450). Puede interferir con otros fármacos al inducir su metabolismo, y por tanto disminuye los efectos de: anticoagulantes orales, anticonceptivos orales, antidepressivos tricíclicos, antidiabéticos orales, benzodiazepinas, esteroides, ciclosporina, digitoxina, metadona, inhibidores de proteasa de VIH, teofilina...



La rifampicina es un inductor de las enzimas microsomas hepáticas que aumentan el catabolismo de muchos fármacos.

MIR 96 (4748): Un paciente de 31 años con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha sido diagnosticado por cultivo de tuberculosis ganglionar. La respuesta inicial al tratamiento con rifampicina, isoniacida, etambutol y pirazinamida es satisfactoria, pero a los 19 días presenta fiebre alta, rash y síntomas pseudogripales. ¿Cuál es el responsable más probable de este cuadro?

1. Rifampicina.*
2. Pirazinamida.
3. Isoniacida.
4. Etambutol.
5. Una infección independiente de la tuberculosis.

MIR 97 (FAMILIA) (5027): En un paciente tratado con anticoagulación de forma crónica, señale cuál de los medicamentos reseñados tiene riesgo de disminuir la eficacia anticoagulante, al administrarlo conjuntamente:

1. Rifampicina.*
2. Metronidazol.
3. Clofibrato.
4. Trimetoprim-sulfametoxazol
5. Aspirina.

MIR 98 (FAMILIA) (5662): Para su actividad inductora del sistema del citocromo P450, la rifampicina disminuye los niveles séricos e interfiere la actividad de todos los fármacos siguientes MENOS uno. Señale cuál:

1. Ciclosporina.
2. Penicilina G.*
3. Glucocorticoides.
4. Anovuladores orales.
5. Dicumarínicos.

MIR 00 (FAMILIA) (6682): Una mujer que está tomando anticonceptivos orales comienza un tratamiento de Rifampicina que durará algunos meses. ¿De entre las siguientes consideraciones cual le parece adecuada?

1. Que suspenda los anticonceptivos orales porque aumentan los niveles de Rifampicina favoreciendo su toxicidad.
2. Que tome precauciones adicionales para evitar un embarazo ya que la Rifampicina disminuye el efecto de los anticonceptivos al aumentar su metabolismo.*
3. Que tome precauciones adicionales para evitar un embarazo ya que la Rifampicina disminuye el efecto de los anticonceptivos al reducir su absorción.
4. Que la Rifampicina aumenta la toxicidad de los anticonceptivos orales y por tanto tiene ahora un riesgo aumentado de enfermedad tromboembólica.
5. Que se deberá administrar dosis de Rifampicina mayores de las habituales, ya que los anticonceptivos reducen la concentración de Rifampicina.

MIR 07 (8799): ¿Cuál de los siguientes fármacos debe ser utilizado con gran precaución por el riesgo derivado de su capacidad para inducir la actividad de varias de las isoenzimas CYP450 provocando interacciones peligrosas?

1. Cloramfenicol.
2. Eritromicina.
3. Rifampicina.*
4. Ritonavir.
5. Itraconazol.

MIR 08 (9024): ¿Cuál de los siguientes antibióticos es el que puede generar un mayor número de interacciones medicamentosas?

1. Ciprofloxacino.
2. Ceftazidima.
3. Azitromicina.
4. Rifampicina.*
5. Gentamicina.

MIR 10 (9492): Un paciente con insuficiencia renal moderada (filtrado glomerular de 55ml/min) es diagnosticado de tuberculosis pulmonar. ¿Cuál sería la actitud correcta respecto a la dosis de rifampicina a emplear en su tratamiento?

1. No es preciso modificar la dosis habitual.*
2. Debe reducirse la dosis al 50% de la dosis habitual.
3. El periodo de tiempo interdosis debe duplicarse.
4. Esta contraindicada su utilización.
5. Debe reducirse la dosis a un tercio de la dosis habitual.

La rifampicina se metaboliza vía hepática.

MIR 2012 (9984): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es la correcta?

1. Los glicopéptidos son unos antibióticos de amplio espectro, con una más que aceptable actividad frente a bacterias Gram (+) y Gram (-)
2. Ciprofloxacino es un buen antibiótico para tratar todas las infecciones producidas por bacterias Gram (+).
3. Los aminoglucósidos son unos antibióticos con una magnífica biodisponibilidad oral.
4. La Rifampicina es un medicamento que hay que administrarlo con otros antibióticos, para reducir el riesgo de una rápida selección de resistencias.*
5. Las cefalosporinas son unos magníficos antibióticos con una buena actividad frente a Enterococcus faecalis.

Los glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina) sólo son útiles para grampositivos, no son activos para gramnegativos (respuesta 1 incorrecta)

El ciprofloxacino, quinolona de segunda generación, no es activa para gram +, tiene únicamente una acción moderada para el neumococo, es más útil para gram - (respuesta 2 incorrecta).

Los aminoglucósidos, al ser compuestos muy básicos, se encuentran ionizados en el estómago e intestino, por lo que no se absorben bien por vía oral, motivo por el cual tienen una biodisponibilidad oral reducida, se administran vía parenteral, im e iv, (respuesta 3 incorrecta).

La rifampicina es un fármaco para el que pueden aparecer rápidamente resistencias si se administra sólo, en general por mutaciones del enzima RNA polimerasa de la bacteria sobre el que actúa. La asociación con otros antibióticos que tengan mecanismos de acción diferentes reduce la probabilidad de aparición de mutantes resistentes (respuesta 4 correcta).

Enterococcus faecalis es resistente a cefalosporinas, precisando fármacos como la vancomicina para su tratamiento (respuesta 5 incorrecta).



repeMIR

La rifampicina es un potente inductor enzimático de microsomas hepáticos (P450). Puede interferir con otros fármacos al inducir su metabolismo, y por tanto disminuye los efectos de: anticoagulantes orales, anticonceptivos orales, antidepresivos tricíclicos, antidiabéticos orales, benzodiazepinas, esteroides, ciclosporina, digitoxina, metadona, inhibidores de proteasa de VIH, teofilina... (8+)

RIFABUTINA

- Tiene mayor vida media (45 horas) que la rifampicina. Su absorción disminuye con los alimentos.
- Se emplea en la profilaxis de MAC en SIDA con menos de 50 linfocitos CD4/mm³ y en el tratamiento de tuberculosis resistente.
- Si se asocia a Claritromicina produce uveítis anterior (hasta en 30-40% de los sujetos), hiperpigmentación y polimialgias-artralgias (reversibles).
- Es menos susceptible a interacciones con inhibidores de proteasa (anti-VIH) que la rifampicina.

5.2. Metronidazol

1. CARACTERÍSTICAS:

Bactericida por rotura de las hebras del DNA.

Sufre metabolismo hepático (debe reducirse la dosis en caso de insuficiencia hepática). La excreción es vía renal, pero sólo requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal severa.

2. INDICACIONES:

- **Anaerobios** (más eficaz para G- que para G+ y actinomicetos), por eso se emplea más en infecciones por anaerobios infra-diafragmáticas, y menos en actinomicosis y en neumonía por aspiración
- **Protozoos:** amebiasis -de elección cuando hay clínica o afectación extraintestinal-, giardiasis y tricomoniasis.
- **Vaginosis bacteriana** (alternativa a la clindamicina tópica)
- También es útil en colitis pseudomembranosa, encefalopatía hepática, profilaxis de cirugía ginecológica y de colon, y en las fistulas perianales asociadas a la enfermedad de Crohn.

3. EFECTOS SECUNDARIOS:

- **Problemas gastrointestinales** (los más frecuentes), que se minimizan al administrarlo junto a las comidas.
- Convulsiones, **efecto antabús** (debe desaconsejarse la ingesta de alcohol) y coloración **pardo-rojiza de la orina**.



- Se ha recomendado no administrar en el primer trimestre del embarazo, aunque no se ha demostrado teratogénico (dudosa capacidad mutágena y cancerígena).

MIR 01 (7206): A una mujer de 53 años con una **insuficiencia renal crónica** (aclaramiento de creatinina 55 ml/minuto) se le diagnostica una **tricomonirosis vaginal** y se le prescribe **metronidazol**. ¿Cuál de las siguientes consideraciones sobre el tratamiento es **INCORRECTA**?

1. Debe advertirse a la mujer que su pareja sexual debe tratarse.
2. El metronidazol puede oscurecer la orina mientras dure el tratamiento.
3. **La dosis de metronidazol debe reducirse al 50% de la habitual para evitar acumulación en el organismo.***
4. Si se administra junto a las comidas se minimizan las molestias gastrointestinales.
5. Se debe desaconsejar la ingesta de alcohol mientras dure el tratamiento.

5.3. Quinolonas

1. CLASIFICACIÓN:

1ª generación	2ª g	3ª g	4ª g
Activas frente a enterobacterias exclusivamente de localización urinaria	Activas frente a BGN aerobios	Activas frente a BGN y CGP aerobios	Activas frente a BGN, CGP y anaerobios
Ác nalidíxico Ác oxalínico Ac pipemídico Cinoxacino Rosoxacino	Norfloxacino Ciprofloxacino Ofloxacino Enoxacino Pefloxacino	Levofloxacino Grepofloxacino Esfarfloxacino	Moxifloxacino Trovafloracino Clinofloxacino

BGN: Bacilos Gram Negativos.
CGP: Cocos Gram Positivos.

2. CARACTERÍSTICAS:

Bactericidas; inhiben la replicación del DNA por unirse a la DNA girasa.

3. INDICACIONES:

- El uso de las **quinolonas de 1ª generación** queda restringido a las ITU (infecciones del tracto urinario). El problema es que se desarrollan resistencias con gran rapidez.
- La **norfloxacina** prácticamente también sólo se utiliza en infecciones urinarias.
- La **ofloxacina** era útil en infecciones genitales por gonococo

- El **ciprofloxacino** alcanza concentraciones plasmáticas adecuadas para tratar infecciones sistémicas, especialmente indicado en el grupo de las **enterobacterias**:
 - Es fármaco de primera elección en infecciones urinarias.
 - Diarrea del viajero (si precisa antibiótico).
 - Primera elección en salmonelosis y fiebre tifoidea, así como en tratamiento erradicador de ésta.
 - Primera elección en shigella
- Las nuevas quinolonas tipo **levofloxacino** y **moxifloxacino** amplían el espectro, sobre todo para cocos G+ como *S. pneumoniae*, y se emplean en tratamiento de NAC. Son los fármacos más eficaces en la neumonía por *Legionella*.
- **No útiles frente a anaerobios** (excepto las de 4ª generación)

MIR 98 (FAMILIA) (5540): ¿Cuál de los siguientes antibióticos **NO** es útil en el tratamiento de infecciones por **anaerobios**?

1. Cloranfenicol
2. Metronidazol.
3. Clindamicina.
4. Amoxicilina-ácido clavulánico.
5. **Ofloxacino.***

MIR 09 (9174): Ante un **paciente anciano**, con **trastornos de la deglución** y que sufre un cuadro febril con escalofríos y es **diagnosticado tras una RX de tórax de neumonía**, ¿qué **tratamiento antimicrobiano** de los siguientes **NO** le prescribiría en **monoterapia**?

1. Amoxicilina-clavulánico.
2. Imipenem.
3. **Ciprofloxacino.***
4. Ertapenem.
5. Piperacilina-tazobactam.

Ciprofloxacino no es eficaz para anaerobios, que sospechamos en este caso, pero incluso para neumococo sería la peor opción. Ver comentario en capítulo de anaerobios.



repeMIR

Las quinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino...) no sirven para tratar infecciones por anaerobios. (4+)

4. EFECTOS SECUNDARIOS:

Los más frecuentes son digestivos (náuseas, diarrea) y en el SNC (mareos e insomnio).

En niños pueden afectar a los cartílagos, por lo que no se recomienda su uso en niños prepúberes o en crecimiento, ni en embarazadas (excepto en el primer trimestre en el que Sí se pueden administrar; su uso está contraindicado en el tercer trimestre, sobre todo, en el último mes de gestación; su uso en el segundo trimestre es discutido).

5.4. Sulfamidas. Trimetoprim

1. CARACTERÍSTICAS:

Bacteriostáticos que interfieren en el metabolismo del ácido fólico: el **sulfisoxazol** inhibe específicamente la síntesis de **ácido pteroilglutámico**, las **sulfamidas**, por ser **análogos del PABA** (precursor del folato en bacterias), y el **trimetoprim**, por **inhibir la dihidrofolato reductasa**, un paso posterior.

Cuando se asocian ambos se forma el **cotrimoxazol** (5 sulfametoxazol+1 trimetoprim). Se inhibe la síntesis en dos pasos diferentes llegando a ser bactericida esta combinación.

2. INDICACIONES:

- Las **sulfamidas** tienen muchos efectos secundarios, además es rápida la aparición de resistencias. No suelen darse de forma individual excepto:
 - Nocardiosis (sulfisoxazol)
 - Toxoplasmosis (sulfadiazina con pirimetamina)
- Se utiliza más la combinación **Cotrimoxazol**:
 - Infecciones por gramnegativos no complicadas: infecciones urinarias, otitis media, infecciones intestinales (salmonelosis). No útil en anaerobios.

- Cotrimoxazol + rifampicina es alternativa a la pauta con doxiciclina en niños y embarazadas con brucelosis.
 - De elección para *Pneumocystis jirovecii* (antes *carinii*) (tratamiento y profilaxis).
 - Es útil como profiláctico en niños neutropénicos y con enfermedad granulomatosa crónica. También en profilaxis de bacteriuria en mujeres con I.U. recidivante.
- La **cotrimoxina** es similar, combinación de trimetoprim y sulfametoxazol

3. EFECTOS SECUNDARIOS:

- **Hipersensibilidad:** reacciones cutáneas, desde leves hasta muy graves: síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell. En pacientes VIH es frecuente la aparición de reacciones cutáneas.
- **Alteraciones hematológicas** (anemia hemolítica aguda, trombopenia y agranulocitosis), que se pueden prevenir con ácido fólico sin perder actividad antimicrobiana.
- A dosis elevadas, el **trimetoprim** interfiere en la secreción renal de potasio, ocasionando una **hiperpotasemia**. Contraindicación en pacientes con anemia megaloblástica y precaución en deficiencias de folatos.
- En tratamientos **prolongados**, puede aparecer **insuficiencia renal (cristaluria en VIH que toman sulfamidas para una toxoplasmosis)**.
- Las sulfamidas en el último trimestre del embarazo favorecen la aparición de kernicterus.

5.5. Nitrofurantoína

La **nitrofurantoína** y la **nitrofurazona** son **compuestos nitrofuranos sintéticos**. Su mecanismo de acción no es muy bien conocido.

- Sólo se utilizan en infecciones no complicadas de vías urinarias inferiores. No pueden utilizarse en infecciones de vías altas ni en infecciones complicadas, ni tampoco en infecciones generales.
- La actividad de la nitrofurantoína se reduce en pH alcalino, por lo que no puede darse en infecciones por proteus.
- La **nitrofurantoína** puede causar **infiltrados intersticiales en el pulmón y hepatopatía crónica**.
- La nitrofurantoína no debe utilizarse al final de la gestación (para algunos está contraindicada en 2º y 3º trimestre de embarazo, para otros sólo el último mes). En 1º trimestre puede utilizarse si no hay otra alternativa.

MIR 03 (7607): Mujer de 32 años de edad, **embarazada de 11 semanas**, sin antecedentes personales de interés salvo **alergia a las penicilinas**, acude a su médico de familia con el objeto de recoger los resultados de la analítica del primer trimestre, en el que se evidencia una **bacteriuria**, estando la paciente asintomática. Una vez comprobada la bacteriuria, ¿qué actuación terapéutica y de control debería ser aconsejada en este caso?:

1. Buena hidratación y vigilancia de síntomas urinarios o fiebre.
2. Cefalexina 500 mg/6h durante 3-7 días y cultivo urinario a la semana de haber finalizado el tratamiento.
3. Cotrimoxazol 800/160mg/12h durante 3-7 días y cultivo urinario mensual hasta el final de la gestación.
4. Nitrofurantoína 100 mg/6h durante 3-7 días y cultivo urinario **mensual hasta el final de la gestación.***
5. Ciprofloxacino 500 mg/12h durante 10 días y cultivo urinario a la semana de haber finalizado el tratamiento.

La bacteriuria asintomática es indicación de tratamiento en embarazo. De elección sería ampicilina o cefalosporinas. Al ser una paciente alérgica a penicilina no podemos utilizar cefalosporinas. Ciprofloxacino y cotrimoxazol están contraindicados en embarazo. La nitrofurantoína está contraindicada en 2º y 3º t de embarazo, sobre todo el último mes. En 1º t puede utilizarse si no hay otra alternativa.

MIR 03 (7727): Hombre de 20 años con clínica de **infección urinaria**. En el urocultivo se aísla una cepa con fenotipo sensible de *Proteus Mirabilis*. Señale el antimicrobiano **MENOS** apropiado para tratar esta infección:

1. Trimetoprim-sulfametoxazol.
2. Cefuroxima.
3. Ciprofloxacino.
4. Amoxicilina/ácido clavulánico.
5. Nitrofurantoína.*

Esta bacteria produce grandes cantidades de ureasa, la cual hidroliza la urea a amoníaco y a su vez alcaliniza la orina. Este hecho conduce a la precipitación de compuestos orgánicos e inorgánicos y a la formación de cristales de estruvita (fosfato amónico-magnésico) y de carbonato-apatita, originando cálculos coraliformes. La detección de proteus obliga a investigar la presencia de cálculos. Una infección urinaria por Proteus en un varón joven nos debe hacer sospechar cálculos o alguna anomalía u obstrucción de la vía urinaria. Tenemos dos razones para evitar nitrofurantoína, por un lado los antisépticos urinarios se utilizan en infecciones urinarias de vías bajas, pero no en infecciones complicadas o de vías altas. Además, de cuantos antimicrobianos se ofertan la Nitrofurantoína reduce su actividad a pH alcalino, por lo que su utilización no es aconsejable ante este caso clínico.

El estudio de **antituberculosos** se hace en la asignatura de Respiratorio.

6. Resistencias

Beta-lactámicos	1º) Destrucción del anillo beta-lactámico por beta-lactamasas (el más frecuente) 2º) Alteración de proteínas fijadoras de penicilina (estafilococos R a meticilina, neumococos R a penicilina...) 3º) Disminución de la permeabilidad y aumento del flujo del fármaco al exterior (típico de gramnegativos). Mediada por genes que codifican proteínas de la membrana externa llamadas porinas
Vancomicina	Genes que codifican enzimas que alteran la síntesis de pared (peptidoglicano), de forma que no puede unirse la vancomicina. Se da en enterococos.
Aminoglucósidos	Inactivación del antibiótico por enzimas codificadas por genes plasmídicos
Macrólidos y Lincosamidas	Enzima codificada por plásmidos que metila el ARN ribosómico, interfiriendo la unión del antibiótico.
Cloranfenicol	Enzimas que inactivan el fármaco por acetilación.
Tetraciclinas	En bacilos G-: Bomba de expulsión activa del antibiótico, codificada por plásmidos. En bacilos G+: salida activa o alteraciones de los ribosomas
Rifampicina	Mutaciones de la subunidad B de la ARN polimerasa que impiden su unión al antibiótico.
Quinolonas	Mutaciones en DNA girasa y topoisomerasa que impiden la interferencia del antibiótico.
Trimetoprim y sulfamidas	Enzimas no sensibles (dihidrolato reductasa, dihidropteroato sintetasa)

MIR 00 (6941): ¿Cuál de estos antibióticos **aminoglucósidos** es **susceptible a un menor número de enzimas bacterianas?**:

1. Gentamicina.
2. Estreptomina.
3. Tobramicina.
4. **Amikacina.***
5. Kanamicina.

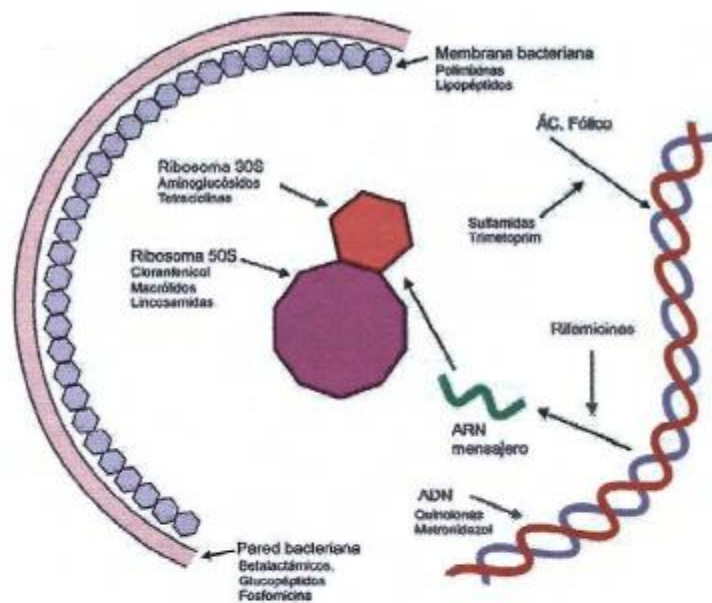
MIR 10 (9494): Indique en cuál de los ejemplos que se citan a continuación **el riesgo de resistencia cruzada entre los antibióticos que se mencionan y, por tanto, de fracaso del tratamiento es mayor:**

1. Si ante el fracaso del tratamiento con amoxicilina se utiliza posteriormente la combinación amoxicilina/ácido clavulánico.
2. **Si ante el fracaso del tratamiento con claritromicina se utiliza posteriormente clindamicina.***
3. Si ante el fracaso del tratamiento con cloxacilina se utiliza posteriormente vancomicina.
4. Si ante el fracaso del tratamiento con clindamicina se utiliza posteriormente daptomicina.
5. Si ante el fracaso del tratamiento con penicilinas se utiliza posteriormente un antibiótico aminoglucósido.

Nota: Pregunta difícil. La resistencia es cruzada cuando aparece resistencia simultánea a varios antibióticos de un mismo grupo que poseen estructura similar, un mecanismo de acción parecido, comparten el mismo sistema de transporte o poseen mecanismos de resistencia similares. La amoxicilina tiene como principal mecanismo de resistencia la producción de betalactamasas por lo que su unión al ácido clavulánico, inhibidor de betalactamasas, proporcionará un espectro más amplio y un menor riesgo de resistencias (respuesta 1 incorrecta). La doxacilina es un betalactámico resistente a betalactamasas específico para estafilococos, no obstante el desarrollo de *S. Aureus* resistentes a metilina (SARM) y por tanto a doxacilina ha condicionado que ante el fracaso de éste, deba emplearse vancomicina (respuesta 3 incorrecta). La daptomicina, nuevo antibiótico de uso exclusivo para GP posee un mecanismo de acción único. El fármaco se une a la membrana, penetra en el interior de la célula e induce una despolarización de la célula que condiciona la detención de la síntesis de proteínas, DNA y RNA produciendo la muerte de la bacteria. Su peculiar mecanismo de acción la hace insensible a los mecanismos de resistencia habituales (respuesta 4 incorrecta). La penicilina actúa inhibiendo la síntesis de pared y posee diferentes mecanismos de resistencia como betalactamasas (el más común), alteración de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), modificación del canal de pared por el cual penetra el antibiótico y bombas de expulsión. Los aminoglucósidos ejercen su función bactericida mediante la inhibición de la síntesis proteica y poseen un mecanismo de resistencia diferente al de los betalactámicos como es la inhibición enzimática (respuesta 5 incorrecta). Macrólidos y lincosamidas (clindamicina) son antibióticos bacteriostáticos que comparten idéntico mecanismo de acción (inhibición de síntesis proteica alterando la subunidad 50S) y mecanismo de resistencia (inhibición enzimática con una metilasa de RNAR que además se distribuye ampliamente en un plásmido). El hecho de que compartan idéntico mecanismo de acción y de resistencia conlleva un alto riesgo de resistencia cruzada (respuesta 5 correcta).

REPASOS

1. Esquema mecanismo de acción



2. ABS en insuficiencia renal y en embarazo

	INSUFICIENCIA RENAL	EMBARAZO
NO RIESGO	Rifampicina Eritromicina Doxiciclina Cloranfenicol Metronidazol Ketoconazol	Penicilinas Eritromicina (excepto estolato) Cefalosporinas Clindamicina
CONTRAINDICACION RELATIVA	Aminoglucósidos Aciclovir Vancomicina	Aminoglucósidos Rifampicina Vancomicina Metronidazol Aciclovir Cotrimoxazol
CONTRAINDICACION ABSOLUTA	Tetraciclina Nitrofurantoína Ac. nalidixico Neomicina Cicloserina	Tetraciclina Nitrofurantoína (en 2º y 3º t) Ac. nalidixico Estolato de eritromicina Quinolonas (excepto en 1º t) Amantadina, Ribavirina Cloranfenicol Sulfamidas (en 3º trimestre)

3. Efectos secundarios

El efecto/s secundario/s más característicos o frecuentes de ...	es/son ...
β-lactámicos	Reacciones hipersensibilidad
Cefalosporinas	Hipersensibilidad
Vancomicina	Síndrome del hombro rojo o del hombre rojo por liberación de histamina. Ototoxicidad
Aminoglucósidos	Oto y nefrotóxicos
Cloranfenicol	Toxicidad medular reversible. Aplasia idiosincrásica Contraindicado en embarazo
Tetraciclina	Molestias GI Fotosensibilidad Contraindicadas en embarazo y en menores de 8 años por depósito en huesos y dientes.
Macrólidos	Diarrea Hepatitis colestásica la forma estolato de eritromicina
Rifampicina	Insuficiencia hepática Inductor enzimático
Lincosamidas (clindamicina)	Diarrea Colitis pseudomembranosa
Metronidazol	Náuseas, gusto metálico, convulsiones, encefalopatía, efecto disulfirán (+ etanol)
Quinolonas	Contraindicadas en niños pequeños por afectación de los cartílagos
Sulfamidas	Riesgo de kernicterus en embarazo y hepatopatía en la madre



1. El síndrome de mononucleosis cursa con fiebre, malestar general, astenia, adenopatías y esplenomegalia. La primera causa es el virus de Epstein-Barr, típica la faringitis exudativa y anticuerpos heterófilos, éstos ya permiten el diagnóstico. La segunda causa es CMV, donde no hay faringitis exudativa ni anticuerpos heterófilos. En ambos hay linfomonocitosis atípica y alteración enzimas hepáticas. (10+)
2. Virus Epstein Barr: Produce mononucleosis infecciosa y se asocia a leucoplasia oral vellosa (pacientes VIH) y a los tumores: cáncer nasofaríngeo, linfoma B no Hodgkin en inmunodeprimidos y trasplantados (linfoma cerebral primario), Linfoma Burkitt y algunos tipos de Hodgkin. (10+)
3. El tratamiento de las infecciones por virus herpes simple (cutáneas, encefalitis...), así como las producidas por virus herpes zóster es el aciclovir. (8+)
4. Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): VIH, focalidad neurológica, RM con lesiones hiperintensas en sustancia blanca, producido por el virus JC (poliomavirus), diagnóstico mediante PCR para virus JC en LCR, mal pronóstico (ausencia de tratamiento específico). (7+)
5. Los serotipos oncogénicos (16 y 18) del virus papiloma humano (VPH) con causa necesaria en la etiopatogenia del cáncer del cuello uterino. (6+)
6. Rotavirus: causa más frecuente de diarrea en lactantes. (5+)
7. La detección de ADN viral mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) es útil en el diagnóstico de la encefalitis herpética. (4+)
8. La infección por CMV es frecuente en el receptor de trasplante de órgano sólido, cursando con afectación general, fiebre, hipertransaminasemia y leuco-trombopenia. (4+)
9. Dengue: fiebre, cefalea, artromialgias (fiebre del quebrantahuesos), exantema, epistaxis y petequias, leucopenia, trombopenia y hemoconcentración. Lo produce un Flavivirus, se transmite por la picadura del mosquito *Aedes aegypti*. (4+)
10. La ribavirina es un antivirico usado en la infección por el virus sincitial respiratorio en niños pequeños. (3+)
11. El tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en un paciente VIH se realiza con ganciclovir o foscarnet. (3+)
12. Herpes genital: fiebre, malestar, adenopatías inguinales, lesiones genitales vesiculosas. (2+)
13. Citomegalovirus es un patógeno capaz de permanecer en latencia y reactivarse con posterioridad. (2+)

1. Generalidades

1.1. Introducción

A. CONCEPTO

- Son genomas transmisibles. Constan de un **ácido nucleico** (ADN o ARN) y una **cubierta proteica (cápside)**
- La **cápside** está formada por subunidades repetitivas o capsómeros, y suele adoptar determinadas simetrías (helicoidal, icosaédrica...). La unidad de ácido nucleico, nucleoproteínas y cápside se denomina **nucleocápside**.
- Algunos poseen una **envoltura lipídica** que adquieren al infectar células (virus envueltos) y que también expresa proteínas específicas del virus.
- Según el ácido nucleico los virus pueden ser:
 - ADN de cadena simple o de cadena doble
 - ARN de cadena simple con sentido o polaridad positiva, de cadena simple antisentido (de polaridad negativa) o de cadena doble.
- La estructura del genoma va a ser determinante en su mecanismo de transcripción y replicación.

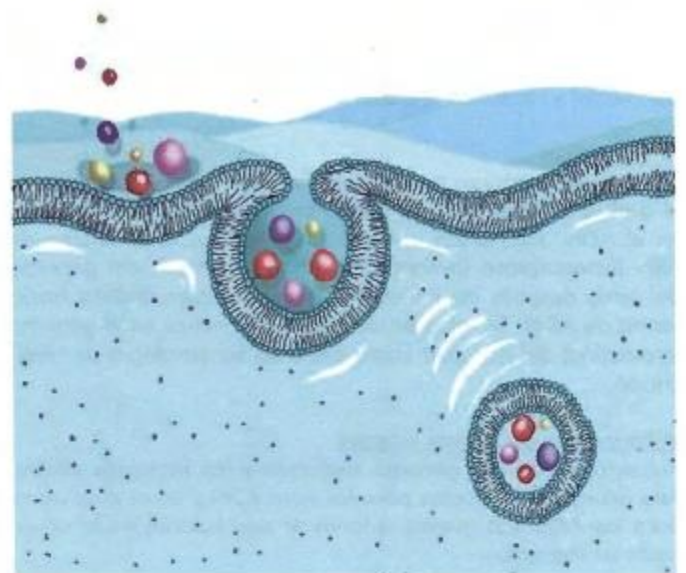
B. BIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN VÍRICA

a) Adsorción

Los viriones se fijan a células diana (reconocimiento de moléculas que actúan de receptores específicos...)

b) Penetración

- Endocitosis (virus sin envueltas)
- Fusión membrana-envoltura (virus envueltos)
- Penetración directa por la membrana.



c) Liberación del genoma vírico

- A la vez que la penetración liberándose de envueltas y cápside (virus envueltos)
- Degradación de cápside en fagosomas (virus desnudos).

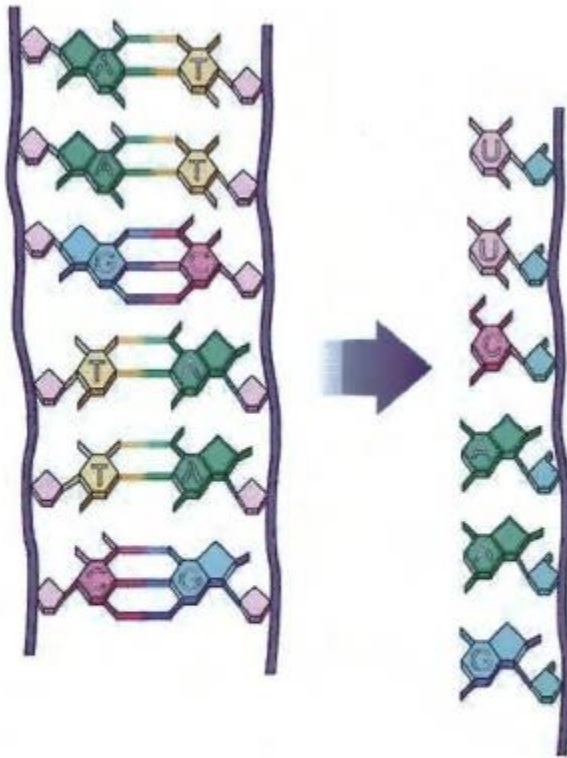
d) Replicación vírica y expresión de sus genes

La **replicación** es el proceso por el cual el virus se multiplica reproduciendo su material una vez infectada la célula. Utilizan la maquinaria celular para síntesis de copias de sus ácidos nucleicos y de proteínas enzimáticas y estructurales.

Virus ADN

Los virus ADN (excepto poxvirus) replican su ácido nucleico y se ensamblan en nucleocápsides en el núcleo celular, mientras que los virus ARN (excepto los de la gripe) transcriben y replican su ácido nucleico y se ensamblan en el citoplasma.

Para expresarse (síntesis de las proteínas que codifica su ADN), éste se transcribe a ARNm gracias a la ARN polimerasa II celular. El ARNm pasará al citoplasma donde ocurrirá la síntesis proteica, al combinarse con los ribosomas.



Virus ARN de cadena simple con polaridad +

El ARN de los virus ARN de cadena simple positiva se libera al citoplasma sin enzimas asociadas. Los ribosomas lo reconocen y se asocian para la producción de proteínas, una será la ARN polimerasa vírica que transcribirá el ARN.

Virus ARN de cadena simple antisentido (con polaridad -)

Los virus ARN de cadena simple antisentido (negativa) se liberan al citoplasma asociados a una ARN polimerasa (ARN dependiente) y muestran una elevada tendencia a las mutaciones.

Retrovirus

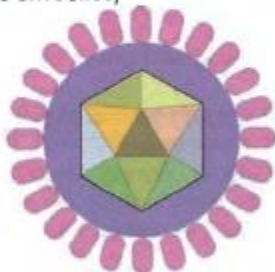
Los retrovirus poseen un ciclo peculiar de replicación mediante el cual la información genética se codifica en el ARN en vez de en el ADN. Contienen una ADN polimerasa dependiente de ARN (transcriptasa inversa) que dirige la síntesis del genoma del virus después de infectar a la célula hospedadora hacia forma de ADN. Se integran de forma sistemática en el genoma (cromatina) del huésped como parte de su estrategia de replicación.

e) Formación de nuevos viriones

Autoensamblaje del genoma replicado y las proteínas virales. Esto ocurre en el núcleo para los virus ADN y en el citoplasma para los ARN. Los nuevos viriones se acumularán en la célula hasta su liberación.

f) Liberación

- Gemación (virus envueltos)



- Lisis celular (virus desnudos)



C. PATOGENICIDAD

Hay muchas posibilidades cuando infectan una célula:

- Desde no ocurrir nada hasta lisis celular.
- Alteraciones celulares (fusiones) por inducir síntesis de proteínas anormales de membrana...
- Aparición de antígenos nuevos (que pueden provocar reacciones inmunes).
- Proliferación inducida (oncogénesis).
- Latentes reactivándose tardíamente, etc...

La defensa del huésped comprende barreras naturales, Acs, interferón, IgA secretora... pero es fundamental la inmunidad celular: N, NK, linfocitos citotóxicos y macrófagos.

D. DIAGNOSTICO DE VIRIASIS

- Criterios epidemiológicos y clínicos.
- Los test serológicos para detección de anticuerpos (ELISA...) se utilizan para diagnóstico y para valorar si es un proceso agudo o crónico.
- El diagnóstico específico es difícil:
 - Detección de partículas víricas
 - Mostrar el ADN o ARN viral específico (PCR...)
 - Aislamiento del virus de muestras e inocular a animales susceptibles o a cultivos celulares para buscar antígenos, efectos citopáticos, aplicar pruebas de identificación como la inmunofluorescencia...

MIR 03 (7725): Una de las siguientes propiedades referidas a los virus RNA es cierta:

- La mayoría de ellos se multiplican en el núcleo.
- La estructura del genoma no es determinante del mecanismo de transcripción y replicación.
- No es necesario que codifiquen RNA polimerasas RNA dependientes.
- No muestran tendencias a las mutaciones.
- El genoma RNA (+) de los retrovirus se convierte en DNA, que es integrado en la cromatina del huésped y transcrito como un gen celular.*

1.2. Clasificación

1.2.1. VIRUS DNA

FAMILIA	CADENA NUCLEICA	ENVUELTO
HERPES-VIRUS - Herpes simplex (VHS) I y II - Virus Varicela-zóster (VZV) - Epstein-Barr (EPB) - Citomegalovirus (CMV)	Doble	Sí
PARVOVIRUS	Sencilla	No
PAPOVAVIRUS - Virus Papiloma - Virus Polioma (JC)	Doble	No
ADENOVIRUS	Doble	No
POXYVIRUS - Virus de la viruela - Virus de la vacuna - Virus de la paravacuna (nódulo de los ordeñadores) - Molluscum contagiosum	Doble	Sí
HEPADNAVIRUS - Virus de la hepatitis B	Doble	Sí

1.2.2. VIRUS RNA

FAMILIA	CADENA NUCLEICA	ENVUELTO
ORTOMIXOVIRUS - Virus influenza A, B y C	Sencilla RNA fragmentado	Sí
PARAMIXOVIRUS - Virus parainfluenza - VSR) - Virus de la parotiditis - Virus del sarampión	Sencilla	Sí
PICORNAVIRUS i. Rinovirus ii. Enterovirus - Virus de la polio - Virus hepatitis A - Virus Echo-coxackie	Sencilla	No
CALICIVIRUS - Agente Norwalk	Sencilla	No
REOVIRUS - Rotavirus	Doble	No
CORONAVIRUS	Sencilla	Sí
ARBOVIRUS-ARENAVIRUS - Ver apartado 7.3	Sencilla	Sí
FLAVIVIRUS - Virus de la Fiebre Amarilla - Virus del Dengue - Virus de la Hepatitis C	Sencilla	Sí
RETROVIRUS - Retrovirus de la leucemia de células T: HTLV I y II - VIH-1 y VIH-2	Sencilla (VIH diploide, dos cadenas RNA)	Sí

1.3. Quimioterapia antiviral

1.3.1. INTRODUCCION

La dificultad para obtener fármacos antiviricos se debe a que los virus son dependientes del metabolismo de la célula huésped para su replicación. Por ello, los fármacos que impiden la replicación vírica también pueden alterar la fisiología celular, son pocos los sistemas enzimáticos específicos de los virus que sean vulnerables, así los límites entre dosis tóxicas y dosis terapéuticas son estrechos.

1.3.2. ANTIVIRICOS MÁS EMPLEADOS

A. ACICLOVIR

- Es eficaz frente a virus herpes (excepto CMV). De elección para infecciones por herpes simple.
- Inhibe la DNA-polimerasa vírica y por tanto la replicación de la cadena DNA. Su selectividad se basa en que es fosforilado a una forma monofosfato por una enzima en las células infectadas por los virus herpes, gracias a una timidincinasa codificada por el virus. Luego la forma monofosfato pasa a trifosfato por enzimas celulares, incorporándose al DNA del virus.
- Muy buena tolerancia. Pocos efectos tóxicos:
 - Riñón: nefropatía cristalina reversible.
 - SNC: encefalopatía, temblores, alucinaciones.

B. VALACICLOVIR Y FAMCICLOVIR

- El valaciclovir es profármaco del aciclovir.
- El famciclovir es profármaco del penciclovir (nucleósido similar a aciclovir).
- Tienen mejor biodisponibilidad y vida media más prolongada lo que permite una posología menos frecuente

C. CIDOFOVIR

Análogo fosfonato de la citosina, es activo frente a diversos virus herpéticos; no requiere la fosforilación inicial por cinasas inducidas por el virus, por lo que podría ser útil frente a VHS resistentes a aciclovir. Su principal indicación son las infecciones por CMV. Su principal efecto adverso la neurotoxicidad.

D. AMANTADINA

Amina que inhibe la replicación del virus de la gripe A (no se sabe a qué nivel actúa, ¿interacción con la proteína de matriz M2?), también bloquea la penetración vírica. Se emplea en la profilaxis y en el tratamiento precoz de la gripe A. No se metaboliza, eliminación renal. La rimantadina es similar. La amantadina puede causar síntomas tipo mareos, ansiedad e insomnio.

E. RIBAVIRINA

Actúa sobre varios virus ADN y ARN, es análogo a un nucleósido, pero se desconoce su mecanismo preciso. Se emplea en forma de aerosol para infecciones por Virus Respiratorio Sincitial en el lactante.

F. ZANAMIVIR Y OSELTAMIVIR

Son inhibidores de neuronaminidasas, enzimas de superficie del virus de la gripe que intervienen en su liberación de células infectadas favoreciendo la diseminación. Acortan la duración media de la gripe, reducen la transmisión y disminuyen complicaciones. El zanamivir se da inhalado y el oseltamivir oral. El oseltamivir es el más utilizado, y fármaco de elección en gripe aviar y en gripe pandémica A H1N1. Pocos efectos secundarios (náuseas, cefaleas, insomnio, tos, infecciones tipo bronquitis...), posibles efectos neuropsiquiátricos (más en niños).

G. VIDARABINA

Análogo de un purín-nucleósido. Inhibe la síntesis de ADN. Eficaz frente a virus del herpes simplex I y II, Varicela-Zóster y Epstein Barr. Se utiliza en herpes simple neonatal. Puede utilizarse en Varicela y Herpes-zóster de inmunodeprimidos y encefalitis por Herpes simplex (aunque es mejor Aciclovir).

H. GANCICLOVIR Y VALGANCICLOVIR

- Ganciclovir es un análogo del Aciclovir. Inhibe la ADN polimerasa del Citomegalovirus (también se fosforila por la timidincinasa del VHS y VZV, y en las células infectadas por CMV se fosforila por una cinasa del virus codificada por el gen vírico UL97). Se emplea en infecciones por este virus en inmunodeprimidos y SIDA. Produce importante mielodepresión (neutropenia).
- El valganciclovir tiene una buena biodisponibilidad oral, se absorbe e hidroliza a ganciclovir, ha sustituido en gran medida al ganciclovir.

I. FOSCARNET

Inhibe ADN polimerasas de CMV y es alternativa al Ganciclovir. Tiene efecto anti-VIH+ (antirretroviral no análogo a nucleósidos). También se emplea en infecciones por VHS y VZV resistentes a aciclovir.

No produce mielodepresión, la principal toxicidad es renal, que sólo parcialmente puede evitarse con buena hidratación, debe evitarse su uso junto con otros fármacos neurotóxicos como anfotericina, aminoglucósidos o pentamidina. También produce anemia, alteraciones iónicas (hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesimias), y úlceras genitales.

J. IDOXURIDINA

Inhibe la replicación de virus ADN (herpes y poxvirus), se incorpora al ADN sintetizado y produce una molécula anormal. Por su toxicidad sólo se emplea como antiviral local. La TRIFLUOROTIMIDINA es un análogo.

K. INTERFERON

Producto celular natural liberado por las células en respuesta a infección por ácidos nucleicos víricos o exógenos. Mecanismo desconocido, parece que bloquea la traducción y/o transcripción del ARN vírico sin alterar la función celular. No es virus-específico. Se está fabricando por técnicas de ADN recombinante y podría ser útil en profilaxis y tratamiento de muchas viriasis (condiloma acuminado, hepatitis, SIDA, Rinovirus, Varicela-Zóster...)

NOTA: Los fármacos anti-VIH se estudiarán en el capítulo del SIDA.

MIR 11 (9736): Debido a las características de su ciclo de replicación, ¿Cuál de los siguientes virus puede ser erradicado del organismo tras ser sometido a tratamiento antiviral con agentes de acción directa?:

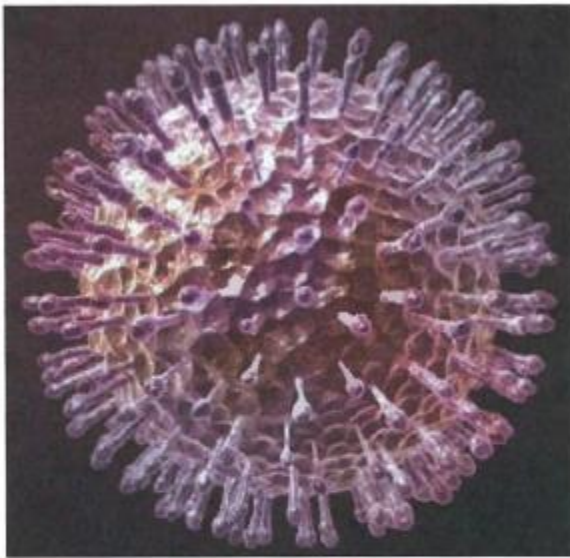
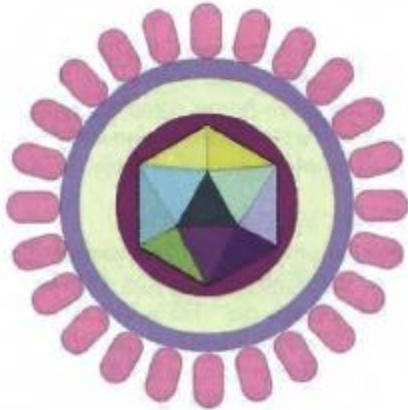
1. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
2. El virus del herpes simple (VHS).
3. El virus de Epstein-Barr (VEB).
4. Citomegalovirus (CMV).
5. El virus de la hepatitis C (VHC).*

El VHC posee ARN monocatenario, lineal, de polaridad positiva y se clasifica en el género Hepacivirus, de la familia Flaviviridae. La opción 5 es la correcta debido a que el VHC no se multiplica a través de un ADN intermediario y es el único de los que se ofertan que no se integra en el genoma del hospedador, y por ello puede ser erradicado (a diferencia de los que se ofertan en el resto de las opciones) mediante tratamiento antiviral con agentes de acción directa entre los que destacan Boceprevir y Telaprevir. Tanto los retrovirus (VIH) (opción 1) como los Herpesvirus (VHS, VEB y CMV) se integran en el genoma del hospedador como parte de su estrategia de replicación.

2. Infecciones por virus herpes

2.1. Caracterización

Virus DNA doble cadena, cápside proteica, envoltura lipídica y simetría icosaédrica.



- Se replican en el núcleo produciendo inclusiones nucleares eosinófilas.
- El virus Herpes simple y el Varicela-zóster tienen especial tropismo por neuronas ganglionares, se acantonan y se reactivan ante determinadas circunstancias (inmunodepresión, estrés, cambios temperatura) provocando recurrencias.
- Para el caso del Epstein-Barr y el CMV varios tejidos pueden ser asiento de infección latente.

GENEROS

- a) Virus Herpes simplex I y II (VHS)
- b) Virus Varicela-Zóster (VVZ)
- c) Virus Epstein-Barr (VEB)
- d) Citomegalovirus (CMV)

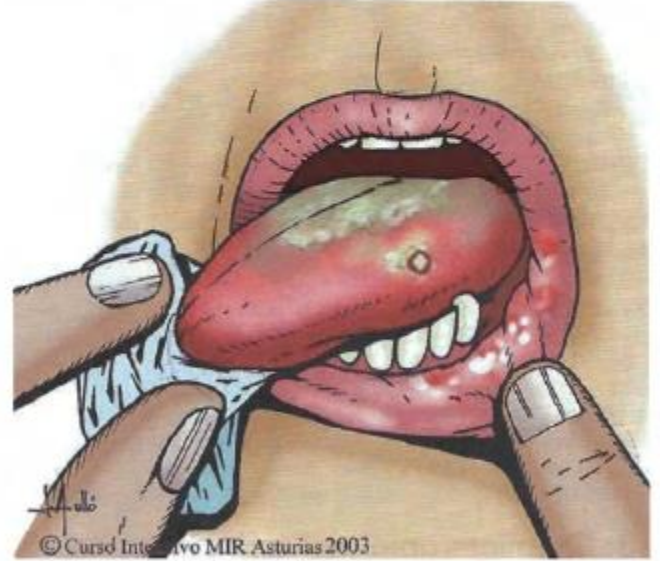
2.2. Virus herpes simple (VHS)

A. GENERALIDADES

Diferenciamos dos subtipos: VHS-1 y VHS-2. Consideramos al primero como orolabial y al segundo como genital, dado su epidemiología y afectación más frecuente.

B. INFECCION POR VHS TIPO 1

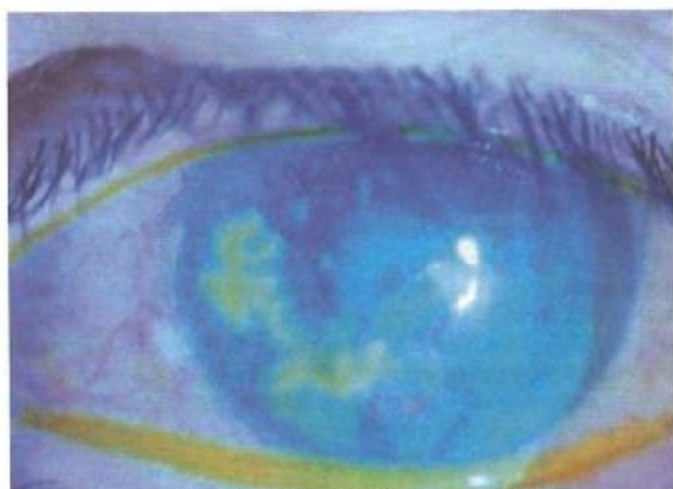
a) **Contagio:** Ocurre durante la infancia. Hay poblaciones con más del 90 % de positividad para anti-VHS-1. La primoinfección suele cursar con gingivostomatitis dolorosa (úlceras en encías y lengua, feto, afectación general y adenopatías), o faringoamigdalitis herpética.



b) **Recurrencias:** La manifestación más frecuente de la reactivación es el herpes orolabial recidivante, típicas lesiones vesiculasas, más frecuentes en zona oro-labial. En las recurrencias no suele haber clínica general. Complicación más frecuente: impetigización.



c) **Afectación ocular:** La mayoría por VHS-1. **Queratitis dendrítica**, conjuntivitis folicular, blefaritis vesicular, queratitis estromales (intersticial necrotizante y disciforme), iridociclitis, coriorretinitis en pacientes con SIDA y en R.N. (Ver Oftalmología)



Úlcera dendrítica (tinción fluoresceína)

C. INFECCION POR VHS TIPO 2

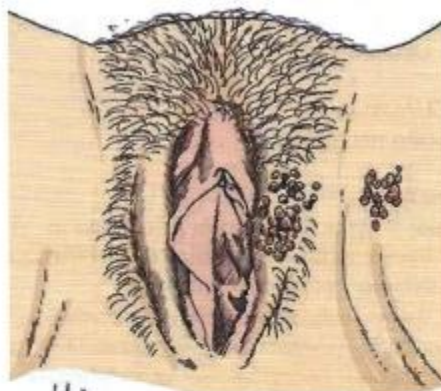
a) **Contagio:** ETS. Es la primera causa de úlceras anogenitales en ambos sexos.

b) **Clínica:** La clínica se inicia sensación de quemazón y parestesias, aparecen lesiones eritematosas con vesículas, úlceras y costra final, acompañadas de adenopatías dolorosas.



Úlceras por herpes simple en pene

En la mujer la localización más frecuente es cérvix, seguido de vulva.



©Curso Intensivo MIR Asturias



Úlceras por herpes simple en vulva

La primoinfección suele ser más grave que las recidivas. El primer episodio de herpes genital suele acompañarse de fiebre, cefalea, malestar general, mialgias, dolor, disuria, secreción vaginal o uretral, y mayor frecuencia de **bilateralidad**.

Puede producir afectación ano-rectal (proctitis) con secreción, úlceras en mucosa y tenesmo.

La **apetencia del virus por el tejido nervioso** explica otros síntomas como retención urinaria e impotencia.

Las recurrencias se explican por la difusión del virus a ganglios de las raíces dorsales sacras.

REPASO		
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ÚLCERAS GENITALES:		
SIFILIS Treponema	Única, indolora e indurada. La lesión inicial es una pápula. Incubación: 1 mes	Penicilina-benzatino
HERPES VHS II	Múltiples, pequeñas, superficiales, vesiculosas y dolorosas. Recurrencia Incubación: 2-7 días	Aciclovir Valaciclovir Famciclovir
CHANCROIDE H. ducrey	Único o múltiple, blanda, dolorosa, fondo friable. Supurada. Incubación: 1-14 días	Azitromicina Ceftriaxona Eritromicina Ciprofloxacino
LGV Clamidias L	Úlcera superficial única indolora con grandes adenopatías dolorosas (síndrome inguinal) Incubación: 1-3 semanas	Doxiciclina Eritromicina
GRANULOMA INGUINAL Klebsiella granulomatis	Única o múltiple. Bordes elevados, serpinginosa, pseudobubón (inflamación subcutánea) Incubación: muy variable (de 1 semana a meses)	Azitromicina, doxiciclina, cotrimoxazol

Tras una infección herpética, al igual que tras otros cuadros víricos, puede aparecer un Eritema Multiforme Minor o un síndrome de Guillain-Barré.

D. OTROS CUADROS

a) Afectación neurológica:

Encefalitis herpética

- **Patogenia:** Se asocia con más frecuencia a VHS-1, (causa más frecuente de encefalitis viral identificable) y la mayoría se deben a reactivación del virus.
- **Clínica:** fiebre, cefalea holocraneal, confusión, alteración de la conducta (como cualquier encefalitis), además de síntomas focales neurológicos, especialmente del lóbulo temporal.
- Las alucinaciones auditivas y gustatorias, seguidas de convulsiones focales y/o generalizadas, la afasia y la hemiparesia son especialmente evocadoras.
- Un proceso encefalítico focal habla más a favor de etiología herpética, en oposición a un proceso difuso.
- Las secuelas neurológicas son frecuentes, sobre todo en personas mayores de 35 años.
- **Diagnóstico:**
 - **TC y RNM:** Se afectan sobre todo zonas basales de áreas temporales, también porción orbitaria del lóbulo frontal.
 - **LCR:** Muestra pleocitosis linfocítica y hematies, los cultivos son negativos.
 - **Definitivo:** La biopsia era el mejor método diagnóstico. Actualmente desplazada por un método no invasor muy sensible, la demostración de ADN del VHS en LCR mediante PCR.
- **Tratamiento:** Aciclovir intravenoso.



Encefalitis herpética. TC craneal sin contraste. Extensa lesión hipodensa temporal derecha (flechas) con áreas de mayor densidad en su interior que corresponden a sangre.

Meningitis herpética

Cuadro autolimitado, más frecuente por VHS-2, que suele aparecer en el seno de una infección primaria genital. Se diagnostica por presencia de anticuerpos anti-VHS o presencia de ADN vírico en LCR.

VHS es el agente más frecuente encontrado en la **meningitis linfocítica recurrente (meningitis de Mollaret)**.

A nivel periférico el VHS produce mielitis y disfunción autónoma (más frecuente de región sacra).

b) **Infección herpética en inmunodeprimidos:** Los cuadros más frecuentes son:

- **Eccema herpético variceliforme de Kaposi:** Diseminación vesiculosa extensa por VHS (más frecuente el 1) en áreas afectadas de pacientes con eccema atópico.

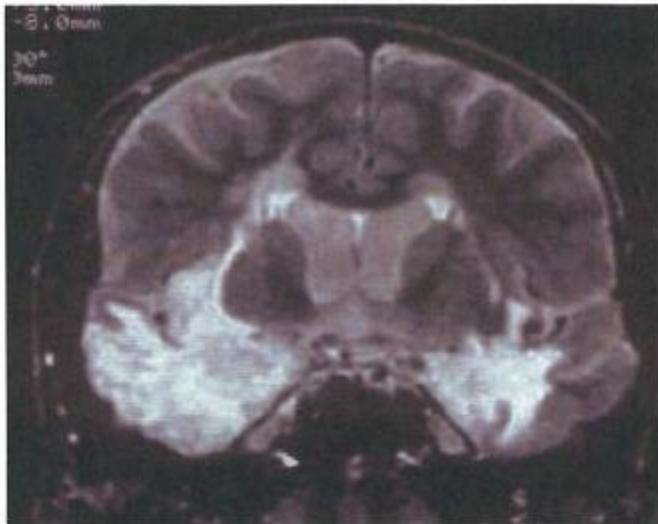
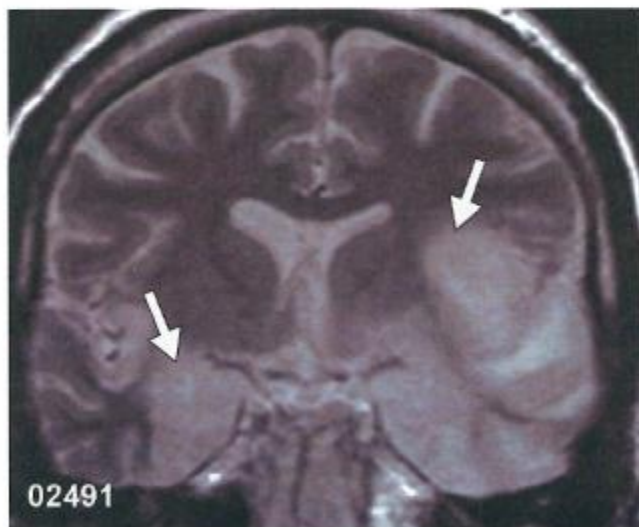


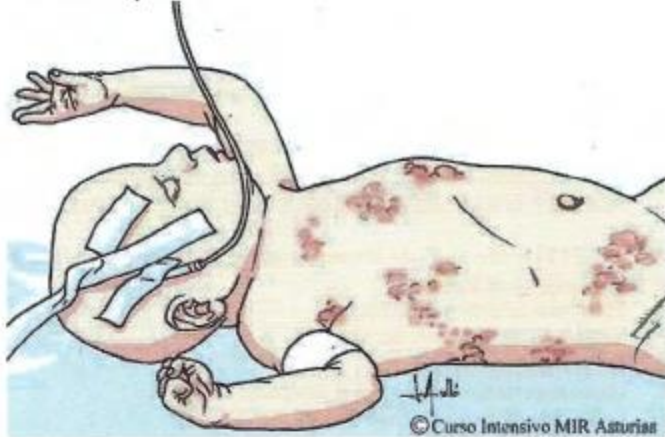
Imagen de RM donde se aprecia la afectación temporal bilateral de un paciente con meningoencefalitis vírica. Se respeta característicamente el núcleo lenticular.





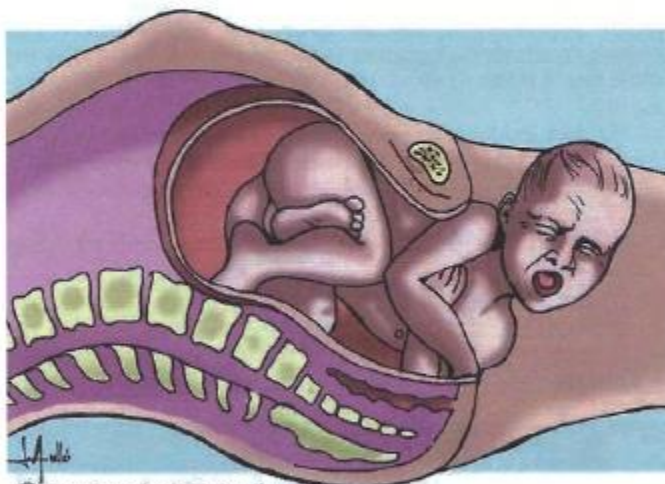
- Esofagitis (similar a la producida por *Candida*).
- Neumonitis necrosante, hepatitis, artritis...
- Cuadros mucocutáneos graves: mucositis, úlceras persistentes en inmunodeprimidos (SIDA). Un herpes mucocutáneo crónico es criterio de SIDA.

c) **Recién nacidos:** Las lesiones cutáneas son las manifestaciones más típicas; hay alta frecuencia de diseminación y afectación visceral y del SNC.



Herpes simple congénito diseminado

La mayor parte de herpes neonatal se debe a VHS-2 por contaminación en canal del parto con secreciones genitales infectadas.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2005

En casos de infección activa materna en el momento del parto está indicada cesárea, no sería útil la terapéutica antivírica.

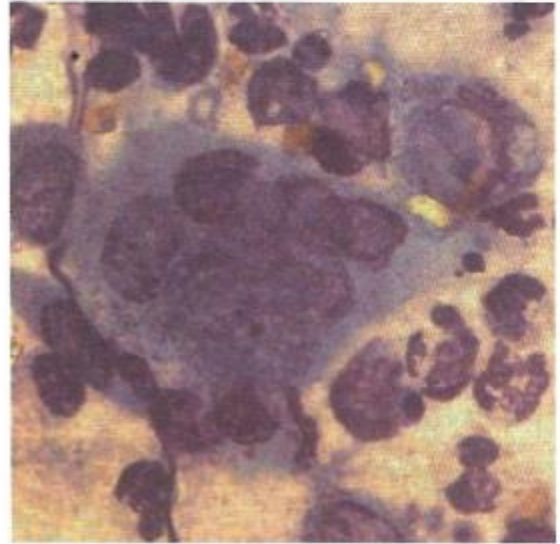
MIR 07 (8712): A una gestante a término que ingresa en **trabajo de parto** se le detectan unas pequeñas vesículas vulvares de **herpes simple recidivante**. Años antes de la gestación tuvo una primoinfección de herpes genital y varios brotes de herpes recidivante. ¿Cuál es la **conducta** a seguir?:

1. **Hacer una cesárea.***
2. Permitir el parto vaginal y tratar con aciclovir al recién nacido.
3. No es necesario una conducta especial ya que el herpes recidivante no tiene riesgo para el recién nacido.
4. Permitir el parto vaginal y aislar al recién nacido de la madre.
5. Tratar inmediatamente las lesiones con ácido tricloroacético para inactivar el virus y entonces permitir el parto vaginal.

E. DIAGNOSTICO

a) **Clínica.** Diagnóstico de presunción

b) **Citodiagnóstico Tzanck** (apoyo): Inducen la formación de células gigantes multinucleadas por fusión celular, edema celular y lisis.



c) **Confirmación:** Aislamiento en cultivos tisulares o determinación de antígenos o de DNA del VHS en secreciones y raspados, mediante inmunofluorescencia, ELISA o PCR.

d) **Serología:** Detectar portadores asintomáticos.

F. TRATAMIENTO

ACICLOVIR (y sus **prefármacos valaciclovir y famciclovir**) .

- Se administra de **forma tópica** (pomadas de aciclovir y penciclovir) y **forma oral** en afectación mucocutánea, genital y ocular. (No hace falta memorizar dosis, en infección primaria las dosis son más altas que en infección recurrente)
 - **Aciclovir:** 200 mg 5 veces al día ó 400 mg 3 veces al día 7-10 días.
 - **Famciclovir:** 250 mg/8h o 500 mg/12 h.
 - **Valaciclovir:** 1 g 1 ó 2 veces al día.
- En inmunocompetentes son eficaces regímenes cortos de dosis altas (de 1 a 3 días).
- El tratamiento acorta la duración de las lesiones (acelera la curación) y alivia los síntomas, pero no elimina la latencia (**no evita recidivas**).
- El tratamiento sistémico es obligado en inmunodeprimidos, la elección de la vía oral o intravenosa depende de la gravedad del cuadro y de la capacidad del paciente de tomar medicación vía oral.
- La administración crónica diaria puede ser útil en pacientes con reactivación frecuente, inmunodeprimidos... en estos casos se utiliza más valaciclovir y famciclovir.
- El **aciclovir intravenoso** se emplea en cuadros graves como encefalitis, su principal efecto secundario es una insuficiencia renal pasajera.
- En pacientes tratados crónicamente, sobre todo en infectados por VIH, se han identificado **cepas resistentes a Aciclovir**, en este caso habría que subir la dosis y si no hay respuesta el tratamiento de elección sería el **foscarnet** o **cidofovir**.

- Para prevenir reactivación de VHS en pacientes inmunodeprimidos seropositivos a VHS que van a sufrir quimioterapia de inducción para leucemias o tras recibir trasplante de médula ósea, puede ser útil el aciclovir oral o intravenoso. Incluso es útil para prevenir la infección por CMV en receptores de médula, aunque no sea eficaz en el tratamiento del CMV.

MIR 85 (1518): Un varón homosexual consultó por dolor anorrectal, tenesmo, retención urinaria e impotencia de una semana de duración. La rectoscopia mostró rectitis con eritema, mucosa friable y exudación mucopurulenta. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

1. Rectitis gonocócica
2. Infección por Chlamydia trachomatis (LGV2)
3. Shigellosis
4. Infección por herpes simplex II*
5. Rectocolitis por Campylobacter fetus

La clínica neurológica (impotencia y retención urinaria) resulta definitiva para contestar herpes, porque también los otros agentes pueden causar proctitis.

MIR 97 (FAMILIA) (5087): Niño de 3 años de edad que desde hace 4 días presenta fiebre de 38-39°C, dolor a la deglución, rechazo de alimento, decaimiento y fetor oral. En la exploración se observan lesiones ulcerosas de tamaño variable en encías, lengua y mucosa bucal que sangran con facilidad y adenopatías submaxilares y cervicales. El diagnóstico debe ser:

1. Herpangina.
2. Estomatitis herpética.*
3. Candidiasis bucal.
4. Infección bucal por anaerobios.
5. Infección estafilocócica.

MIR 00 (FAMILIA) (6562): Una paciente de 25 años con una historia de contactos sexuales con distintas parejas en los últimos meses, consulta por fiebre elevada, cefalea, adenopatías inguinales y lesiones ulcerosas dolorosas en vulva. ¿Cuál es el diagnóstico más adecuado?

1. Infección por Cytomegalovirus.
2. Primoinfección por Herpes Simple tipo 2.*
3. Vaginitis candidiástica.
4. Enfermedad pélvica inflamatoria por Chlamydia.
5. Lúes secundaria.

MIR 00 (6961): El método de laboratorio más sensible y específico para el diagnóstico de la encefalitis herpética es:

1. Cultivos víricos del líquido cefalorraquídeo (LCR).
2. Detección de antígeno en LCR.
3. Detección de ADN vírico en LCR por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).*
4. Detección de anticuerpos específicos en suero.
5. Detección de anticuerpos específicos en LCR.

MIR 01 (7107): La llamada meningitis de Mollaret es un cuadro, poco frecuente, consistente en episodios recurrentes de meningitis en las que suelen verse células sugerentes de esta entidad en el LCR. Hoy se cree que:

1. Está causada por Enterovirus.
2. Está causada por Adenovirus.
3. Se trata de meningitis bacterianas abortadas por tratamiento antibiótico.
4. Se ha vinculado a Virus del Herpes Simple.*
5. Es una forma frustrada de enfermedad tuberculosa.

MIR 01 (7212): ¿En qué situación clínica el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha convertido en la técnica de referencia para realizar su diagnóstico?

1. Diagnóstico de SIDA.
2. Tuberculosis pulmonar no bacilífera.
3. Síndrome mononucleósido por CMV.
4. Encefalitis por virus Herpes Simplex.*
5. Meningitis meningocócica.

MIR 02 (7372): Joven de 23 años que trabaja como pinchadiscos en un bar nocturno y tiene una historia de promiscuidad bisexual e ingesta de drogas sintéticas, consulta por fiebre, malestar general y dolor en glande. La exploración física muestra múltiples tatuajes, "piercings" y la presencia de tres lesiones vesiculosas en glande y adenopatías inguinales bilaterales. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

1. Herpes genital.*
2. Secundarismo luético.
3. Primoinfección VIH.
4. Infección por citomegalovirus.
5. Condilomas acuminados.

La afectación general (fiebre, malestar) y las características de las lesiones (múltiples, vesiculosas y afectación bilateral) nos da el diagnóstico.

MIR 04 (7881): Señale la cierta, en relación a la encefalitis herpética:

1. Está producida casi siempre por el virus del herpes simple tipo 2.
2. La clínica característica es la presencia de fiebre con síntomas focales del lóbulo occipital.
3. La PCR en el líquido cefalorraquídeo no es útil para establecer el diagnóstico.
4. El tratamiento de elección es el zanamivir i.v.
5. Las secuelas neurológicas son frecuentes.*

MIR 05 (8240): Una de las siguientes afirmaciones referidas a fármacos antivíricos es FALSA:

1. El aciclovir posee acción selectiva contra los herpesvirus que codifican una timidina cinasa.
2. El aciclovir es especialmente eficaz en las infecciones por virus del herpes simple, como encefalitis, herpes diseminado y otros cuadros graves.
3. El ganciclovir tiene una actividad significativa sobre citomegalovirus.
4. La azidotimidina, un análogo de la timidina, inhibe la transcriptasa inversa del VIH.
5. La amantidina y la rimantidina, análogos de los nucleósidos, se administran en forma de aerosol para el tratamiento de los niños con bronquiolitis grave por el virus sincitial respiratorio.*

MIR 09 (9121): ¿En cuál de las siguientes enfermedades se observa pleocitosis en el LCR?

1. Esclerosis lateral amiotrófica.
2. Síndrome de Guillain-Barré.
3. Encefalitis herpética.*
4. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
5. Enfermedad de Creutzfeld-Jakob.

MIR 09 (9173): ¿Qué es cierto de la encefalitis herpética?

1. Está causada por el virus del herpes tipo II.
2. Afecta con preferencia los lóbulos occipitales.
3. Causa un LCR purulento.
4. El tratamiento de elección es aciclovir.*
5. La resonancia magnética es diagnóstica.

MIR 09 (9267): La prueba de elección para establecer el diagnóstico de encefalitis herpética (causada por los virus del herpes simple tipo 1 o tipo 2) en un paciente con sospecha de dicho proceso, es:

1. El cultivo del líquido cefalorraquídeo en una línea celular.
2. La detección de antígeno de herpes simple 1 y 2 en el LCR.
3. Detección de IgG frente al virus del herpes simple 1 y 2 en el LCR por prueba de ELISA.
4. Detección de antígeno de los virus del herpes simple 1 y 2 en orina.
5. Prueba de la reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos para los virus del herpes simple 1 y 2 en una biopsia cerebral o alternativamente en el líquido cefalorraquídeo.*



repeMIR

El tratamiento de las infecciones por virus herpes simple (cutáneas, encefalitis...), así como las producidas por virus herpes zóster es el aciclovir. (8+)



repeMIR

La detección de ADN viral mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) es útil en el diagnóstico de la encefalitis herpética. (4+)



repeMIR

Herpes genital: fiebre, malestar, adenopatías inguinales, lesiones genitales vesiculosas. (2+)

2.3. Virus varicela-zóster (VZV)

A. PATOGENIA

La infección primaria es la varicela. El virus permanece latente en ganglios nerviosos y cuando se reactiva causa el Zóster.

B. VARICELA

a) EPIDEMIOLOGIA

- Máxima incidencia en niños de 3 a 10 años.
- Transmisión vía aérea. Contagiosa desde 48 horas antes de iniciarse el exantema hasta 1 semana después, cuando aparecen las costras.

b) CLINICA

- Incubación: unos 15 días
- Pródromos: Fiebre y malestar, precede al exantema en 1 ó 2 días.
- Exantema: Erupción que se inicia en tronco y cara con extensión a extremidades... Se caracteriza por evolucionar en brotes, mácula-pápula-vesícula-costra, y por encontrarnos simultáneamente lesiones en distinto estadio. También se afectan mucosas. Puede ser grave en leucémicos y en tratados con corticoides. Peor curso en adultos.

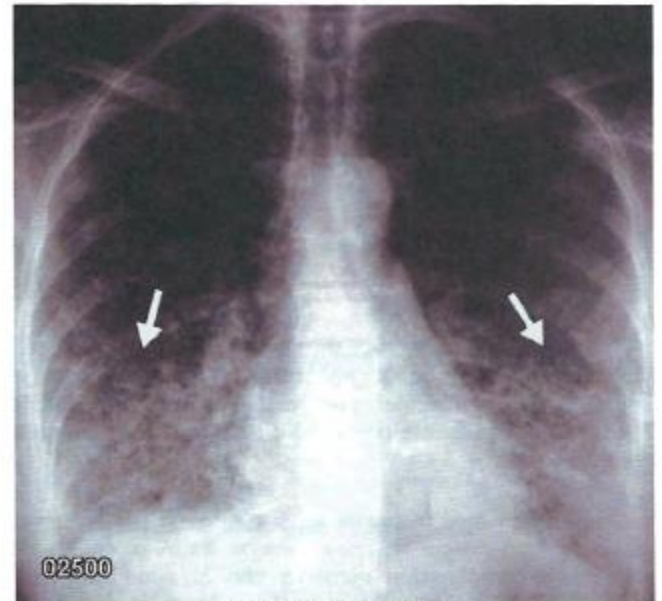
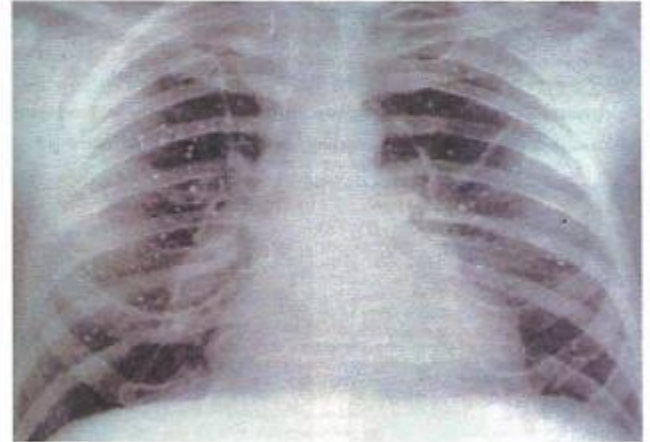


c) LABORATORIO

Ligera leucocitosis. Células gigantes en raspados de vesículas.

d) COMPLICACIONES

- La más frecuente es la sobreinfección de las lesiones por estafilococos-estreptococos (impétigo)
- En niños la afectación no cutánea más frecuente es la ataxia cerebelosa con irritación meníngea. Son posibles: meningitis aséptica, mielitis, encefalitis postvaricela, síndrome de Reye...
- La complicación más grave es la neumonía por varicela (infiltrados nodulares y neumonitis intersticial). Más frecuente en adultos.



- La varicela perinatal tiene alta tasa de mortalidad.
- Otras: neuritis óptica, trombopenia, miocarditis, endocarditis...

e) DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- Infección diseminada por VHS en pacientes atópicos.
- Exantemas vesiculopapulosis de virus Echo-Cosackie y del Sarampión atípico: Estas lesiones suelen ser más morbiliformes y de componente hemorrágico.
- Erupciones por rickettsias: mancha precursora en el lugar de la picadura del vector.

C. ZOSTER

Reactivación del virus Varicela-zóster a partir de ganglios locales. Más frecuente en inmunodeprimidos.

La clínica consiste en dolor neurálgico, a veces intensísimo, y erupción vesículo-costrosa en dermatoma tributario del ganglio afectado.

- El más frecuente es el Zóster torácico.



- El **Zóster oftálmico** aparece en la zona de inervación de la primera rama del trigémino (nervio oftálmico), tras recurrencia a partir del ganglio de Gasser. Ver Oftalmología.



- El **Zóster geniculado (Sd. de Ramsay-Hunt)** se debe a la afectación del ganglio geniculado: dolor y vesículas en CAE, pabellón auricular, paladar blando y pilares anteriores. A veces se asocia una parálisis del facial (Síndrome de Ramsay-Hunt).

La complicación más frecuente es la **neuralgia postherpética**, que causa persistencia del dolor meses después del cuadro agudo, esta complicación aumenta con la edad avanzada. También posible la afectación neurológica (angeltis granulomatosa con hemiplejía contralateral –diagnóstico por arteriografía-, meningoencefalitis). Diseminación cutánea en inmunodepresión celular (linfoma).

D. TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE INFECCIONES POR VZV

a) Tratamiento:

- **Varicela no complicada:** Aislamiento y tratamiento sintomático en niños con buen estado inmunitario (higiene y humedecimiento de la piel). Se pueden administrar antihistamínicos. Evitar AAS (riesgo Sd. Reye). En el adolescente y adulto está especialmente indicado el aciclovir oral si se administra de forma precoz (primeras 48 h). El tratamiento en niños menores de 12 años no es absolutamente necesario, pero cada vez se emplea más y puede ser útil si se inicia en las primeras 24 h.
- **Zóster no complicado:** Tratamiento beneficioso (curación más rápida, menos dolor) siempre que se inicie antes de 72 h. Puede emplearse aciclovir (800 mg 5 veces al día 7-10 días), valaciclovir (1 g 3 veces al día 5-7 días) y el famciclovir (500 mg 3 veces al día 7 días); estos profármacos ofrecen la ventaja de menor frecuencia de dosificación. El valaciclovir acelera la curación y la resolución del dolor vinculado al zóster con mayor rapidez que el aciclovir.

- **Varicela grave con afectación visceral, zóster generalizado, varicela neonatal grave:** Aciclovir intravenoso
- **Varicela y zóster en paciente inmunodeprimido:** Aciclovir vía iv. No recomendada la vía oral.
- **Neuralgia postherpética:** analgésicos (a veces incluso tipo narcótico), antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), anticonvulsivos (carbamazepina), fármacos para el dolor neuropático como gabapentina, pregabalina...

b) Inmunoprofilaxis:

La inmunización pasiva con **inmunoglobulina específica anti-VZV** es útil si se administra hasta los primeros 3-4 días tras contacto de riesgo. Se indica en:

- Niños inmunodeprimidos (leucemias)
- Embarazadas seronegativas (primeras 20 semanas o 25 días preparto)
- Adolescentes y adultos susceptibles (sin historia previa de varicela)
- R.N. de madre cuya varicela se inició desde < 5 días antes del parto hasta 2 días después.
- Prematuros < 28 semanas o < 1000 gr de peso expuestos.

También puede modificar el curso de la enfermedad. Si no se dispone de la IgG específica, se administra la IgG inespecífica o polivalente.

Los pacientes hospitalizados con varicela deben aislarse hasta que aparezcan las costras.

c) Vacuna:

La vacuna, de virus vivos atenuados (derivada de la cepa Oka de VZV), confiere protección excelente frente a enfermedad grave, buena contra la enfermedad clínica con exantema y modesta frente la infección, de forma que su valor radica en evitar complicaciones, (la varicela en vacunados habitualmente es leve). Se ha descrito también, que administrada como **profilaxis postexposición**, en los tres días siguientes, puede evitar o atenuar la enfermedad.

Hay dos estrategias de vacunación:

- **Universal**, recomendada por la Sociedad Española de Pediatría. Se dan dos dosis, 1ª dosis a los 12 meses, 2ª dosis a los 2-3 años. El objetivo es intentar erradicar la varicela, aunque parece que durante algún tiempo podrían aumentar los casos de zóster al disminuir el virus circulante que produce un recuerdo inmunológico en la población.
- **Al iniciar adolescencia**, es la recomendada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. La pauta recomendada es administrar 2 dosis separadas 1 mes en niños de 12 años, siempre que no refieran haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. El objetivo es evitar las complicaciones en una edad donde hay más susceptibilidad, sin alterar el patrón epidemiológico, ya que la mayoría de los casos de varicela ocurren en primera infancia.

Contraindicaciones: Por ser una vacuna de virus vivos atenuados, está contraindicada en inmunodeprimidos celulares y en la mujer embarazada. Se puede administrar en sujetos con deficiencias de la inmunidad humoral, en infección por VIH asintomática y en niños con leucemia linfática aguda (siempre y cuando estén en remisión).

Se recomienda no administrar salicilatos durante las 6 semanas siguientes a la vacunación, por el riesgo teórico de desarrollar un síndrome de Reye. Se recomienda posponer vacunación en sujetos que están cursando con una enfermedad aguda febril, y en personas que han recibido inmunoglobulinas o dosis altas de corticosteroides

d) Varicela y embarazo

- **Varicela congénita:** Riesgo de afectación fetal si la madre tiene la primoinfección en las primeras 20 semanas de gestación, sobre todo primer trimestre. El riesgo de malformaciones fetales es menor del 5%. No hay riesgo si la madre tiene un herpes zóster. Ante una embarazada no inmunizada que tiene contacto de riesgo, en las primeras 20 semanas: Administrar inmunoglobulina anti-VZV en las primeras 72 horas, se disminuye la intensidad de la infección materna, aunque no está claro o se desconoce si hay efecto protector sobre el feto. Medida en discusión.
- **Varicela perinatal:** Si la madre tiene varicela en torno al parto, alto riesgo de varicela neonatal grave. Indicado administrar la inmunoglobulina específica a R.N. de madre cuya varicela se inició desde < 5 días antes del parto hasta 2 días después

No existe acuerdo respecto a la terapia rutinaria de la varicela en mujeres gestantes, algunos expertos no recomiendan el uso de aciclovir dada la falta de información respecto a seguridad en el feto, otros recomiendan su uso rutinario, vía oral, especialmente en el segundo y tercer trimestre de gestación. Su uso está destinado a prevenir las complicaciones severas de la varicela cuyo riesgo está aumentado por dos factores: ser adulto y además estar embarazada. No se ha comprobado que el uso de aciclovir prevenga la transmisión de la infección al feto.

MIR 94 (3758): Niña de 4 años, sin antecedentes patológicos. Hace 4 días presenta lesiones cutáneas, primero rosadas que se transforman en vesículas de contenido transparente, en tronco, cara y brazos. Algunas vesículas han evolucionado a costras. A la exploración, tiene fiebre 38° C, las lesiones vesículo-pustulosas descritas y, en velo del paladar, se aprecian 5 lesiones ulcerosas de 2 mm. de diámetro. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

1. Primoinfección herpética.
2. Varicela.*
3. Síndrome boca-mano-pie.
4. Impétigo infeccioso.
5. Erupción variceliforme de Kaposi.

MIR 00 (FAMILIA) (6619): El Síndrome de Ransay Hunt se caracteriza por parálisis facial que acompaña a:

1. Otitis media colestomatosa.
2. Parálisis iatrogénica.
3. Parálisis por traumatismo craneal.
4. Neurinoma del facial.
5. Herpes zóster.*

MIR 04 (7926): Gestante de 24 semanas que acude a la consulta porque a su hijo de 4 años le diagnosticaron hace 5 días la varicela. La paciente no recuerda si padeció la enfermedad en la infancia, pero sí sabe que no fue vacunada y está muy preocupada por la posible afectación fetal. ¿Qué actuación sería la correcta?

1. Administrar la vacuna específica.
2. Solicitar cuantificación de Ig G, y si fuera negativo, administrar la gammaglobulina específica.
3. Tranquilizar a la paciente informándole de la ausencia de riesgos fetales.*
4. Administrar aciclovir oral a dosis de 800 mg, 5 veces al día, durante 5-7 días.
5. Administrar gammaglobulina específica y tranquilizar a la madre informándole de la ausencia de riesgos fetales.

Tras las primeras 20 semanas, aunque podría haber paso transplacentario de virus, prácticamente no hay riesgo de afectación fetal. La gammaglobulina específica habría que administrarla en las primeras 72 horas, no obstante puede prevenir complicaciones maternas, pero no ha demostrado eficacia en la prevención de la afectación fetal.

MIR 10 (9404): Mujer de 71 años con antecedentes de artritis reumatoide en tratamiento con sulfasalazina 1 gr/8h, prednisona 15 mg/d y etanercept 25 mg veces/semana. Acude a urgencias por clínica de 72h compatible con herpes zóster facial afectando a hemifacies derecha incluyendo pabellón auricular, respetando frente y quemosis conjuntival. ¿Cuál sería el tratamiento adecuado?

1. Tratamiento sintomático del dolor únicamente.
2. Tratamiento tópico con aciclovir.
3. Tratamiento ambulatorio con aciclovir, valaciclovir o famciclovir oral.
4. Ingreso hospitalario y tratamiento con aciclovir o famciclovir.*
5. Inmuglobulina parenteral y vacunación.



repeMIR

El tratamiento de las infecciones por virus herpes simple (cutáneas, encefalitis...), así como las producidas por virus herpes zóster es el aciclovir. (8+)

2.4. Virus Epstein-Barr

- a) Es un virus de la familia Herpes.
- b) Tiene tropismo por los linfocitos B.
- c) Agente de la **MONONUCLEOSIS INFECCIOSA**.
- d) Responsable de la **leucoplasia oral vellosa**: aparece en pacientes infectados por VIH, consiste en una lesión filamentososa blanca, más frecuente en los bordes laterales de la lengua. Se debe a replicación de VEB. No es lesión premaligna, más bien indica cierto grado de inmunodepresión. Se trata con podofilina tópica o aciclovir sistémico.



Leucoplasia vellosa

- e) Está asociado a determinados procesos malignos:
 - Linfoma Burkitt (sobre todo africano).
 - Linfomas B no Hodgkin en inmunodeprimidos (en Sida con predominio en SNC) y trasplantados.
 - Algunos tipos de linfomas Hodgkin
 - Carcinoma nasofaríngeo anaplásico
- f) Asociación también a: leiomiomas en niños trasplantados, carcinoma amigdalino, timoma, carcinoma gástrico, adenopatía angioinmunoblástica...

MIR 90 (2775): La infección crónica activa por el virus de Epstein-Barr (EBV), se relaciona con las siguientes entidades, EXCEPTO:

1. Carcinoma naso-faríngeo
2. Carcinoma del canal anal*
3. Leucoplasia vellosa lingual
4. Linfomas del SNC
5. Linfoma de Burkitt

MIR 99 (FAMILIA) (6194): Todas las enfermedades siguientes, EXCEPTO una, se han relacionado con un agente infeccioso. Señala:

1. Angiodisplasia de colon.*
2. Sarcoma de Kaposi del inmunodeprimido.
3. Linfoma MALT gástrico.
4. Úlcera péptica.
5. Linfoma asociado a inmunodepresión.

MIR 99 (6433): Una metástasis de carcinoma en una adenopatía cervical, en la que se demuestra la presencia del virus de Epstein-Barr, es muy sugerente de:

1. Mononucleosis infecciosa.
2. Asociación con enfermedad de Hodgkin.
3. Carcinoma nasofaríngeo.*
4. Estado de inmunodepresión.
5. Infección por el VIH.

MIR 03 (7622): Un joven de 16 años realiza un viaje de fin de curso por Europa. Al mes de regreso comienza con malestar general, odinofagia y fiebre; en la exploración destaca hipertrofia amigdalar con exudado blanquecino, adenopatías occipitales, laterocervicales dolorosas; en el hemograma se observa leucocitosis de 15000/mm³ con un 70% de linfocitos, alguno de ellos atípico. Ante la sospecha diagnóstica se debe realizar:

1. Biopsia ganglionar.
2. Biopsia de médula ósea.
3. Tratamiento con Penicilina.
4. Serología para virus de Epstein Barr.*
5. Tratamiento con clindamicina.

El citomegalovirus es un herpesvirus con ADN bicatenario y puede originar al igual que otros virus herpéticos (VHS-1, VHS-2, VZV, VEB, HHV-6, HHV-7 y HHV-8) una infección lítica y productiva o una infección latente con posterior reactivación. El resto de las opciones agrupan a virus con genoma ARN.

MIR 04 (7985): Todos los siguientes virus tienen como célula diana la que se indica en cada caso, SALVO uno. Indíquela:

1. El virus de Epstein Barr los linfocitos B.
2. Los rinovirus las células epiteliales (receptor ICAM-1, proteína de adherencia de la superfamilia de las inmunoglobulinas).
3. El virus de la rabia las neuronas (receptor de acetilcolina).
4. Los reovirus las células epiteliales (receptor sialil oligosacáridos).*
5. El virus de la inmunodeficiencia humana los linfocitos T facilitadores (moléculas CD4).

MIR 06 (8398): ¿Cuál de las siguientes enfermedades /manifestaciones NO se asocia con el virus de Epstein-Barr?:

1. Síndrome mononucleósico.
2. Sarcoma de Kaposi.*
3. Linfoma cerebral primario.
4. Linfoma de Burkitt.
5. Leucoplasia oral vellosa.

MIR 11 (9734): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones referidas a los virus herpes humanos es correcta?:

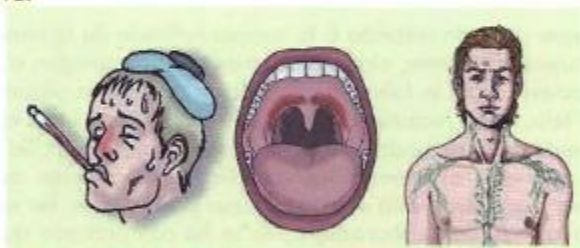
1. Son virus RNA de simetría icosaédrica y desnudos (sin envoltura).
2. Los mecanismos involucrados en la patogenia de las infecciones causadas por los virus del herpes simple tipos 1 y 2 son muy diferentes.
3. La queratitis herpética casi siempre afecta a ambos ojos.
4. El virus de Epstein Barr presenta una relación etiológica con el linfoma endémico de Burkitt, la enfermedad de Hodgkin y el carcinoma nasofaríngeo.*
5. La vía frecuente de transmisión de citomegalovirus es la aérea.

B. PATOGENIA

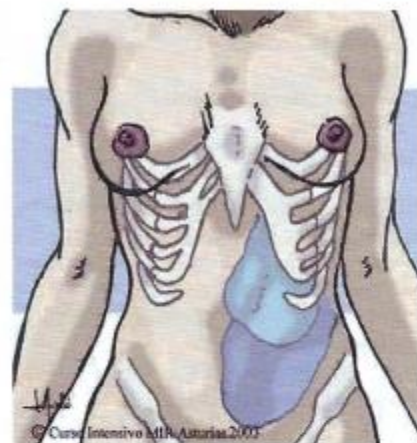
1. Se replica en tejido oronasofaríngeo.
2. Gran tendencia a infectar linfocitos B, reconoce al receptor C3d (CD21), que sufren estimulación produciendo Ig polidonal, lo que da lugar a la aparición de anticuerpos heterófilos (inespecíficos, aglutinan hematíes de otras especies), además de adenopatías y esplenomegalia.
3. Los linfocitos T citotóxicos se activan para destruir células infectadas, son el principal componente de la linfocitosis, algunos se convierten en células mononucleares atípicas.

C. CLINICA

- Período de incubación largo, 2-6 semanas.
- Tras un pródomo inespecífico aparece un cuadro de fiebre, faringitis exudativa y adenopatías (sobre todo cervicales). El motivo de consulta suele ser una faringitis exudativa.



- Menos frecuente esplenomegalia (50%) y hepatomegalia.



Esplenomegalia en mononucleosis infecciosa

- Un 5% presentan rash cutáneo (exantema maculopapular, a veces petequiral, menos frecuente escarlatiniforme)



Rash cutáneo

repeMIR

Virus Epstein Barr: Produce mononucleosis infecciosa y se asocia a leucoplasia oral vellosa (pacientes VIH) y a los tumores: cáncer nasofaríngeo, linfoma B no Hodgkin en inmunodeprimidos y trasplantados (linfoma cerebral primario), Linfoma Burkitt y algunos tipos de Hodgkin. (10+)

2.5. Mononucleosis infecciosa

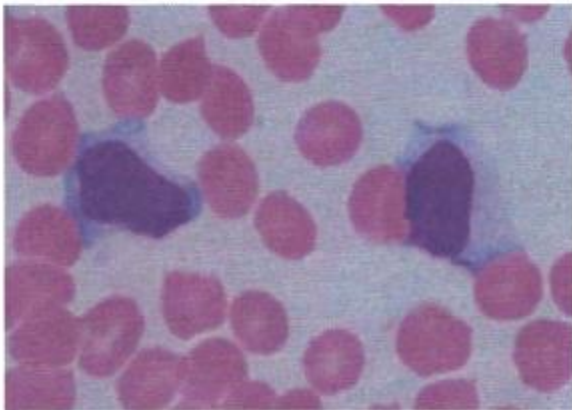
A. EPIDEMIOLOGIA

Transmisión por saliva -enfermedad del beso- (contagia bastante tiempo tras pasar el cuadro) y transfusiones. La infección suele ocurrir en la infancia y causa enfermedad asintomática o subclínica. Si ocurre en adolescencia y juventud (clases sociales más altas) es más probable el cuadro clínico de Mononucleosis. La mayoría de los adultos son seropositivos.

- En caso de administración de ampicilina o amoxicilina, es típica la aparición de una erupción cutánea máculo-papulosa y pruriginosa.
- Tiende a la resolución espontánea, pero es frecuente un estado persistente de malestar, fatiga crónica y falta de concentración.

D. DIAGNOSTICO

- Anticuerpos heterófilos (IgM), positivos desde la primera semana hasta los tres meses: **PAUL-BUNELL +**. Constituye la mejor prueba diagnóstica y la más rápida.
- En menores de 5 años, ancianos y pacientes con síntomas atípicos pueden no encontrarse, para estos casos, y con presunta infección, se puede buscar los anticuerpos específicos anti-VEB, (en fase aguda se elevan con rapidez IgM e IgG anti cápside viral, aunque descienden pronto, quedando + los IgG, si sólo detectamos IgG es difícil discernir entre infección aguda o infección pasada).
- Linfomonocitosis, con un porcentaje de linfocitos atípicos (células T activadas).
- Discreta trombopenia y elevación de enzimas hepáticas.



- Tras la infección se pueden detectar **antígenos nucleares del virus (ANEB)** en los núcleos de las células infectadas. Una minoría de linfocitos B infectados entran en ciclo lítico y producen antígenos del virus detectables: **antígeno precoz complejo (AP)** y **antígenos de cápside viral (ACV)**. El AP tiene dos grupos: difuso (AP-D) detectado en núcleo y en citoplasma y restringido (AP-R) sólo detectable en citoplasma. Nos sirven de marcadores.

ANTICUERPOS ESPECÍFICOS Anti-VEB

Anti-ACV IgM	Indicador de primoinfección No aparece en reactivación
Anti-ACV IgG	Dura toda la vida. Marcador de infección anterior.
Anti-AP-D	Carcinoma nasofaríngeo (IgA) Relación con formas graves de M.I.
Anti-AP-R	Aparece en el linfoma Burkitt africano Indicador reactivación inmunodeprimidos
Anti-ANEB	Marcador de primoinfección (útil si no hay IgM-anti-ACV)

E. COMPLICACIONES

La mayoría se recuperan en 2-3 semanas. Si hay complicaciones:

- Hematológicas:** Anemia hemolítica autoinmune, neutropenia y trombopenia, aplasia medular y síndrome hemofagocítico.
- Neurológicas:** Inferiores al 1%. Encefalitis, parálisis pares craneales, mielitis, meningitis aséptica, Guillain-Barré...
- Otras:** Hepatitis (anicterica), neumonitis, miocarditis, rotura esplénica (rara)...

Síndrome hemofagocítico (SH)

Se trata de una entidad extraordinariamente rara, y que comentamos sólo a raíz de una controvertida pregunta del MIR 2013.

Se caracteriza por activación inmune patológica, con una proliferación de histiocitos de morfología normal, con intensa actividad fagocítica de células hematopoyéticas. Puede ser primario (mutaciones genéticas), o asociado a infecciones (virus EBV el más frecuente), neoplasias...

El **cuadro clínico** se caracteriza por una inflamación desproporcionada que produce fiebre, esplenomegalia, citopenias (hemofagocitosis en médula ósea), hipertrigliceridemia e hipofibrinogenemia.

El **diagnóstico** se establece si uno o dos de los criterios se cumplen:

- Detección de mutaciones genéticas consistentes con SH
- Criterios diagnósticos para SH; deben cumplirse 5 criterios de los siguiente:
 - Fiebre
 - Esplenomegalia
 - Citopenias (afectan 2 ó 3 líneas en sangre periférica)
 - Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
 - Hemofagocitosis en médula ósea, ganglios o bazo
 - No evidencia de malignidad
 - Niveles bajos o ausencia de actividad de células NK
 - Ferritina > 500 µg/l
 - CD 25 soluble > 2,400 U/ml

Nota: Si la médula ósea no es concluyente para el hallazgo de hemofagocitosis, se debe buscar en otros órganos, o realizar múltiples aspirados de médula ósea.

La mortalidad es alta, por lo que es **importante tener un alto índice de sospecha para iniciar tratamiento precoz** con inmunosupresores (dexametasona, ciclosporina, etopósido, metotrexate) y trasplante de médula ósea en casos primarios o refractarios.

F. OTROS CUADROS (FORMAS CRÓNICAS)

Procesos linfoproliferativos asociados a VEB

En receptores de trasplantes la infección aguda por VEB puede causar un síndrome linfoproliferativo, y también la reactivación, ésta es más frecuente en las células del injerto donante y ocurre 1-3 meses tras el injerto, durante la inmunosupresión. Se describen tres cuadros: aumento de tamaño de ganglios linfáticos, mononucleosis fulminante y linfoma no-Hodgkin

Enfermedad linfoproliferativa ligada a X o Síndrome de Duncan

Mononucleosis fulminante con insuficiencia hepática y hemorragias en pacientes con esa mutación en X.

Síndrome de fatiga crónica

No está clara su asociación, recientemente también se han encontrado en este síndrome títulos elevados de anticuerpos frente a citomegalovirus, virus del sarampión y herpes simple.

G. TRATAMIENTO

- Reposo, evitar alcohol y antitérmicos.
- Corticoides si trombopenia, anemia hemolítica grave u obstrucción de vías respiratorias.

MIR 97 (5277): Mujer de 17 años sin hábitos tóxicos, que cinco días antes de su ingreso, comienza con **fiebre, odinofagia, cansancio extremo** y dolorimiento sordo en hipocondrio izquierdo. Su médico ha indicado tratamiento con **amoxicilina dos días antes del ingreso**. Examen físico: febril y deshidratada; **rash macular** con componente petequial discreto en brazos, abdomen y piernas; **linfadenopatía cervico-axilar**; **fauces edematosas con exudados blanquecinos**; **hepato esplenomegalia** moderada, petequias en paladar. Laboratorio: fórmula leucocitaria, 70% linfocitos, 18% monocitos, 3% neutrófilos; plaquetas 70.000/mm³; GOT y GTP tres veces su valor máximo normal. Sangre periférica: **Células mononucleares atípicas ASLO < 100 U Todd**. Con toda probabilidad el **diagnóstico** de esta paciente será:

1. Infección por citomegalovirus.
2. Púrpura trombopénica idiopática.
3. Infección por virus de Epstein-Barr.
4. Infección por virus de la hepatitis A.
5. Infección por streptococo hemolítico del grupo A.

MIR 11 (9645): Mujer de 17 años de edad que acude a urgencias por un cuadro agudo de fiebre elevada, dolor faríngeo y adenopatías cervicales. Previamente había sido diagnosticada de faringitis aguda y recibió tratamiento con amoxicilina, presentando posteriormente un exantema cutáneo maculoso generalizado. Se realiza analítica que presenta ligera leucocitosis con linfocitosis y presencia de linfocitos activados, ligera trombopenia y transaminasas levemente aumentadas. ¿Cuál sería el diagnóstico más probable de este cuadro clínico?

1. Es un cuadro típico de mononucleosis infecciosa.*
2. Infección por virus varicela zoster.
3. Toxoplasmosis aguda.
4. Enfermedad de Lyme.
5. Infección por herpes virus 8.

MIR 13 (10119): Chico de 16 años que consulta por presentar amigdalitis pultácea, fiebre de hasta 38,5°C, adenopatías cervicales dolorosas, exantema macular no pruriginoso en tórax y hepatoesplenomegalia leves, de 4-5 días de evolución. El test de Paul-Bunnell y la IgM para el virus de Epstein-Barr son positivos. Durante su ingreso desarrolla fiebre continua de hasta 40°C, pancitopenia, hepatitis icterica y coagulopatía de intensidad progresiva. A la semana del ingreso, se traslada a UCI por confusión e insuficiencia respiratoria. Los hemocultivos y un urocultivo son negativos, el LCR es normal y la placa de tórax no muestra infiltrados. La procalcitonina es normal, pero PCR y ferritina están muy elevados. De los enunciados a continuación, ¿cuál sería el planteamiento diagnóstico y terapéutico más correcto?

1. Tiene una sepsis bacteriana de origen indeterminado y se debe administrar ceftriaxona y tratamiento de soporte.
2. Tiene una sepsis bacteriana de origen indeterminado y se debe administrar vancomicina, ceftazidima y tratamiento de soporte.
3. Se trata de una mononucleosis infecciosa de curso grave y se deben de administrar glucocorticoides.
4. Se trata de una mononucleosis infecciosa de curso grave y se debe iniciar tratamiento con aciclovir.
5. Realizaría una biopsia/aspirado de medula ósea y si se confirma hemofagocitosis, iniciaría tratamiento con inmunosupresores.*

Nos presentan un cuadro clínico típico de mononucleosis infecciosa, confirmado con el test de Paul-Bunnell, e incluso de forma más específica con la positividad de IgM frente al virus de Epstein-Barr. Durante el ingreso el cuadro se complica con fiebre alta continua, pancitopenia, hepatitis icterica y coagulopatía, terminando en un cuadro de confusión e insuficiencia respiratoria. Los estudios bacterianos son normales y destaca una PCR y ferritina muy elevados, parámetros que nos indican un proceso inflamatorio importante. Todos estos datos nos hacen sospechar un curso grave de la mononucleosis, con compromiso hepático, y el tratamiento indicado serían los glucocorticoides, por lo que la opción 3 podría encajar en nuestra opinión. El síndrome hemofagocítico es una entidad muy rara, pero de extraordinaria gravedad, por lo que es muy importante tener un alto índice de sospecha para iniciar tratamiento precoz con inmunosupresores. Si repasas este síndrome verás que se cumplen varios criterios de sospecha: fiebre, esplenomegalia, citopenia, ferritina elevada... por lo que es razonable descartar lo antes posible un síndrome hemofagocítico, dada la trascendencia de iniciar tratamiento precoz. En nuestra opinión, sigue siendo una opción muy rara y la opción 3 también encajaría en este contexto.



repeMIR

El síndrome de mononucleosis cursa con fiebre, malestar general, astenia, adenopatías y esplenomegalia. La primera causa es el virus de Epstein-Barr, típica la faringitis exudativa y anticuerpos heterófilos, éstos ya permiten el diagnóstico. La segunda causa es CMV, donde no hay faringitis exudativa ni anticuerpos heterófilos. En ambos hay linfomonocitosis atípica y alteración enzimas hepáticas. (10+)

REPASO	
Se ha asociado el GERMEN ...	Con las siguientes NEOPLASIAS ...
Helicobacter pylori	Adenocarcinoma gástrico de cuerpo y antro Linfoma gástrico tipo no Hodgkin o MALT
Virus de Epstein-Barr	- Linfoma de Burkitt - Carcinoma nasofaríngeo anaplásico. - Linfomas B no Hodgkin en inmunodeprimidos y trasplantados - Algunos linfomas Hodgkin
HTLV-I	Leucemia-linfoma T del adulto
HTLV-II	Tricoleucemia (variante T)
VIH-I	- Sarcoma de Kaposi - Linfoma no Hodgkin B: sarcoma inmunoblástico B, linfoma de células pequeñas no hendidas, linfoma cerebral primario - Algunos sarcomas - Mayor incidencia de carcinoma de cérvix (por Virus papiloma)
HTLV-V	Micosis fungoide
Papilomavirus	- Papilomatosis - Displasias epiteliales (Bowen) - Carcinoma de cerviz - Carcinoma de orofaringe
Aspergillus flavus	Hepatocarcinoma (aflatoxina)
Esquistosoma haematobium	Cáncer urotelial

2.6. Citomegalovirus

A. CARACTERIZACION Y PATOGENIA

Virus herpético caracterizado por su citopatología: **Células gigantes con grandes inclusiones intranucleares rodeadas de halo claro.**



B. EPIDEMIOLOGIA

Virus muy difundidos. Se eliminan por múltiples fluidos. Más de un 50 % de personas jóvenes tienen anticuerpos anti-CMV positivos. Se transmiten por saliva, contacto sexual, transfusiones, trasplantes...



C. PATOGENIA

a) Produce estimulación policlonal de linfocitos B y activación de linfocitos T8. Puede causar formación de inmunocomplejos (glomerulopatía), y también reacciones granulomatosas.

b) Si se altera la inmunidad dependiente de linfocitos T por inmunodepresión o por estimulación antigénica permanente, como ocurre en trasplantes, puede reactivarse una infección latente por citomegalovirus.

D. CLINICA

a) En pacientes inmunocompetentes:

Infecciones agudas pasan desapercibidas. Al igual que otros virus herpéticos permanecen latentes y pueden reactivarse ante situaciones de compromiso inmunológico.

MIR 03 (7726): ¿Cuál, entre los siguientes, es un virus persistente que puede permanecer en latencia y reactivarse?:

1. El virus de la hepatitis A.
2. El virus respiratorio sincitial.
3. El citomegalovirus.*
4. El virus de la poliomielitis.
5. El rotavirus.

MIR 2012 (9981): ¿Cuál de los siguientes virus puede permanecer en latencia después de la infección primaria y reactivarse frecuentemente en un paciente trasplantado?:

1. Virus de la hepatitis A.
2. Virus respiratorio sincitial.
3. Citomegalovirus.*
4. VIH.
5. Rotavirus.



repeMIR

Citomegalovirus es un patógeno capaz de permanecer en latencia y reactivarse con posterioridad. (2+)

La infección sintomática produce un cuadro de **Mononucleosis**, pero sin faringitis exudativa ni anticuerpos heterófilos. Hay fiebre, adenopatías, astenia, cefalea, mialgias, faringitis (no exudativa), esplenomegalia, exantema si se administra ampicilina, se elevan transaminasas y fosfatasa alcalina, y hay linfocitosis con linfocitos atípicos.

b) Infecciones congénitas y perinatales

CMV es la causa más frecuente de infección fetal y perinatal:

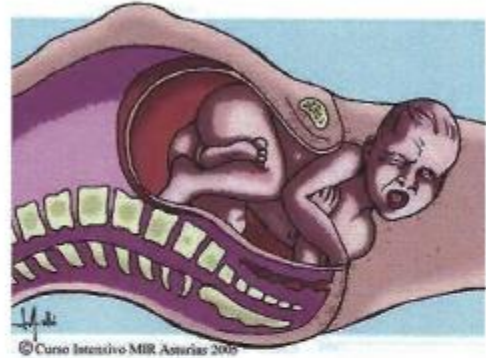
- **Infección congénita:** (por placenta, si madre se infecta durante el embarazo); **enfermedad por inclusiones citomegálicas:** premadurez, petequias, hepatoespleno-megalia, eritroblastosis, anemia, ictericia y **microcefalia con calcificaciones intracerebrales** en casi la mitad de los casos.

Hepatomegalia y esplenomegalia
Erupción purpúrica, ictericia, trombopenia



Infección congénita por CMV

- **Infección perinatal:** (contagio en canal del parto o por lactancia); en general la infección es **asintomática** o aparece un cuadro tipo mononucleosis. Si es un niño prematuro: faringitis, bronquitis, crup y **neumonitis intersticial**.



©Curso Intensivo MIR Asturias 2005

c) Infección en trasplantados

CMV es el **agente infeccioso viral más importante y frecuente en receptores de trasplantes**. Máxima incidencia 1-6 meses tras el trasplante.

- La **reactivación por CMV** ocurre en trasplantados seropositivos para CMV. El riesgo de infección activa (replicación vírica) es cercano al 100%, la mayoría excretan virus con o sin clínica, pero la mayor parte de las infecciones son asintomáticas.
- La **infección primaria** ocurre cuando el donante es seropositivo para CMV y el receptor seronegativo, el riesgo de infección activa (replicación vírica) está en torno al 50%, pero el riesgo de desarrollar enfermedad es mayor.
- **Clínica:** Síndrome febril, con artromialgias, astenia, leucopenia, trombopenia, linfocitosis atípica y elevación de transaminasas... La **neumonía** es el cuadro más grave en un trasplantado, especialmente en receptores de médula ósea, cursa con fiebre, tos seca, disnea, infiltrados bilaterales difusos e insuficiencia respiratoria progresiva. También es grave la **afectación gastrointestinal:** odinofagia, úlceras, dolor abdominal... pudiendo complicarse con hemorragia y perforación. También puede haber hepatitis, pancreatitis, colecistitis alitiásica...
- El injerto u órgano trasplantado es muy vulnerable a la infección, es el órgano diana del CMV, (hepatitis en trasplante hepático, miocarditis en trasplante cardíaco... Plan-tea diagnóstico diferencial con el rechazo).
- Los **receptores de médula ósea son los más susceptibles**, la infección suele cursar con neumonía intersticial y fracaso del injerto (o supresión de la médula ósea).
- Las infecciones graves por CMV se acompañan de viremia persistente, pancitopenia y afectación de múltiples órganos.



Neumonía por Citomegalovirus en paciente trasplantado. Se observa un patrón intersticial bilateral que afecta fundamentalmente los campos pulmonares inferiores. Catéter venoso vía subclavia derecha cuyo extremo distal (flecha) se encuentra en la vena cava superior en las proximidades de su desembocadura en la aurícula derecha.

d) Infecciones en inmunodeprimidos

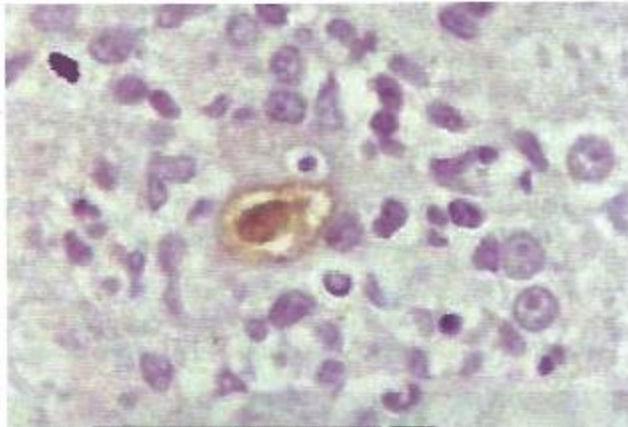
Sobre todo se ven en pacientes **SIDA y severa inmunodepresión (menos de 50-100 CD4/mm³):** Retinitis, colitis y esofagitis. También neumonía intersticial, adrenalitis, úlceras digestivas, encefalitis, hepatitis...



Retinitis por CMV: Áreas de necrosis, exudación y hemorragias, que suelen seguir el trayecto de una arcada vascular.

E. DIAGNOSTICO

- **Aislamiento del virus:** El cultivo es el método más específico de diagnóstico, y sólo se puede hacer en medios con fibroblastos humanos. Se estudian los efectos citopáticos del virus. La identificación de viremia es más fiel que de infección aguda, el aislamiento en orina o saliva no demuestra por sí solo que haya infección aguda, ya que después de haber padecido la enfermedad puede continuar meses o años la eliminación del virus.
- **Detección de antígenos o DNA del CMV.** La detección de antígeno precoz o de DNA mediante PCR en leucocitos periféricos puede acelerar el diagnóstico respecto al cultivo.
- **Citología:** células gigantes con inclusiones.



Técnicas inmunohistoquímicas ponen de relieve la presencia de una célula gigante con inclusiones intranucleares

- **Serología:**
 - **Infección congénita:** La detección de IgM en feto (cordocentesis) o recién nacido confirma la infección congénita.
 - **Infección adquirida:** Elevación de anticuerpos específicos al cuádruplo. IgM específico es útil para diagnosticar infección aguda. IgG no tiene tanto valor pues un amplio sector de la población ya contactó con el virus.

F. TRATAMIENTO

- **Ganciclovir iv.** Vigilar posible mielodepresión (neutropenia). Puede haber resistencia en tratados durante más de 3 meses, en relación a mutaciones del gen UL97 (el gen que codifica la cinasa que fosforila el fármaco).
- El **valganciclovir** es un profármaco biodisponible vía oral que se metaboliza a ganciclovir. Es tan eficaz vía oral como el ganciclovir vía intravenosa, tanto para la inducción como para tratamiento de mantenimiento.
- El **foscarnet** es una alternativa eficaz en el tratamiento de las retinitis, aunque es muy tóxico, sobre todo produce disfunción renal, también hipopotasemia, hipocalcemia, parestesias... No precisa forofilación, por lo que es eficaz para cepas de CMV resistentes al ganciclovir.

- En pacientes VIH con retinitis o con afectación neurológica se suele emplear el foscarnet: la supervivencia es mayor, quizás porque no produce neutropenia o por su efecto antirretroviral, y además tiene buena difusión cerebral. En general, suele utilizarse más el foscarnet en pacientes Sida, y el ganciclovir en trasplantados.
- Se están ensayando nuevos fármacos: cidofovir, fomiviren... Se utilizan para el tratamiento de la retinitis cuando hay un fracaso o intolerancia a los anteriores. El primero se administra i.v., es muy nefrotóxico, y el segundo intravítreo.
- La recuperación del sistema inmune, cuando es posible, resulta fundamental (tratamiento anti-retroviral en VIH, disminución de inmuno-supresores en trasplantados).
- La neumonía por CMV en receptores de trasplantes requiere ganciclovir más gammaglobulina anti-CMV.

G. PROFILAXIS

- En trasplantes: se estudian varias estrategias: seleccionar donantes seronegativos sería probablemente la más eficaz, también administrar inmunoglobulina específica, ganciclovir (no en trasplante autólogo, por sus efectos secundarios), aciclovir, y se están evaluando vacunas recombinantes. Resulta novedoso también terapia antivírica anticipada, el paciente no tiene todavía síntomas, pero en laboratorio se evidencia precozmente la replicación por CMV.
- En pacientes con SIDA y enfermedad por CMV hay recaídas al suspender el tratamiento, por lo que se aconseja regímenes prolongados.

MIR 97 (FAMILIA) (5006): Un paciente con infección por VIH, con inmunodepresión severa, acude al Servicio de Urgencias refiriendo disminución de la agudeza visual. En el examen del fondo de ojo presenta hallazgos típicos de retinitis por citomegalovirus. La analítica muestra glucosa 82 mg/dl, creatinina 0,7 mg/dl, 1.100 leucocitos/mm³ con 70% de segmentados, 15% de linfocitos y 12% de monocitos; 58.000 plaquetas/mm³, 8,5 g/dl de Hb y 27% de hematocrito. ¿Cuál sería el tratamiento de elección para iniciar el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en este caso?.

1. Ganciclovir i.v.
2. No es preciso ningún tratamiento.
3. Anfotericina B i.v.
4. Foscarnet i.v.
5. Zidovudina i.v.

Ganciclovir presenta el inconveniente de la mielodepresión, aunque suele utilizarse como tratamiento de inducción, y el foscarnet de su toxicidad renal y sobre iones. En la analítica de este paciente, observamos una mielodepresión importante con leucopenia y linfopenia, 1100 leucocitos/mm³, cuando el límite inferior se establece entre 4000 y 5000, con un 15% de linfocitos, es decir unos 150/mm³. La serie roja está también afectada con niveles bajos de hemoglobina y hematocrito, y se evidencia notable plaquetopenia (niveles normales entre 150.000 y 400.000 por mm³). En este caso se impone el tratamiento con foscarnet, que en pacientes con SIDA y sin alteración de la función renal (la creatinina en este caso está en niveles normales), se considera que aumenta ligeramente la supervivencia, en parte por su acción antirretroviral, y en parte por permitir el tratamiento concomitante con otros antirretrovirales que pueden tener efecto mielodepresor.

MIR 00 (FAMILIA) (6660): ¿Cual de los siguientes microorganismos no produce síndrome monocucleósico?:

1. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
2. *Toxoplasma Gondii*.
3. Virus de Epstein-Barr.
4. *Listeria Monocytogenes*.*
5. Cytomegalovirus.

MIR 03 (7602): Paciente trasplantado renal de 2 meses de evolución que acude al servicio de urgencias por síndrome febril de 3 días de evolución bien tolerado y acompañado de epigastralgias. En la analítica practicada destaca una moderada leucopenia (2400/mm³) con una leve elevación en la cifra de transaminasas (ALT 75 UI/l; AST 89 UI/l). ¿Cuál sería el primer diagnóstico de sospecha?:

1. Tuberculosis pulmonar.
2. Infección por *Helicobacter pilorii*.
3. Infección por *Pneumocistis carinii*.
4. Infección por Citomegalovirus.*
5. Hepatitis por VHC.

MIR 08 (9026): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones referidas al citomegalovirus es cierta?:

1. Posee el genoma de menor tamaño de todos los herpes virus humanos.
2. La inmunidad celular es esencial para eliminar y controlar el desarrollo excesivo de la infección.*
3. El virus facilita la presentación de antígenos tanto a los linfocitos T citotóxicos CD8 como a los linfocitos T CD4.
4. En casi todos los casos se replica y disemina originando una sintomatología clínica muy característica (fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías y trombocitopenia).
5. El riesgo de anomalías congénitas graves es muy bajo en los niños nacidos de madres que padecieron infección primaria durante el embarazo.

El CMV interactúa con el sistema inmunitario del huésped y, entre otras alteraciones, suprime la función específica de antígeno de los linfocitos T citotóxicos (respuesta 3 incorrecta) e invierte la proporción de linfocitos CD4/CD8.

MIR 13 (10056): La reactivación de un citomegalovirus latente, en un paciente inmunodeprimido puede dar lugar a un cuadro sistémico grave. ¿Cómo haría el diagnóstico etiológico?

1. Detectando las Ig G específicas en el suero.
2. Por cultivo de la orina en una línea celular avanzada.
3. Por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en la sangre.*
4. Por detección de antígeno en la orina.
5. Por detección de Ig M específicas en el suero.

Los anticuerpos Ig G no ayudan al diagnóstico, ya que más del 50% de la población ha contactado con este virus, su positividad indica sólo la existencia de una infección previa, y no avalan la reactivación (opción 1 falsa). La detección de Ig M específica en suero es indicativa de una infección aguda (opción 5 falsa) y sólo ocasionalmente se produce en inmunodeprimidos. Muchos pacientes eliminan virus por la orina incluso sin clínica, por lo que la detección de antígeno o cultivo de orina no es útil para establecer si un cuadro sistémico grave es debido a esta reactivación e insuficiente en inmunodeprimidos (opciones 2 y 4 falsas). En cambio, la detección de viremia es mucho más predictiva de que el cuadro clínico sí se deba a la reactivación del virus, tal y como refleja la opción 3 que es la cierta, la cuantificación de la misma mediante PCR permite el diagnóstico etiológico.



repeMIR

El síndrome de mononucleosis cursa con fiebre, malestar general, astenia, adenopatías y esplenomegalia. La primera causa es el virus de Epstein-Barr, típica la faringitis exudativa y anticuerpos heterófilos, éstos ya permiten el diagnóstico. La segunda causa es CMV, donde no hay faringitis exudativa ni anticuerpos heterófilos. En ambos hay linfomonocitosis atípica y alteración enzimas hepáticas. (10+)



repeMIR

La infección por CMV es frecuente en el receptor de trasplante de órgano sólido, cursando con afectación general, fiebre, hipertransaminasemia y leuco-trombopenia. (4+)



repeMIR

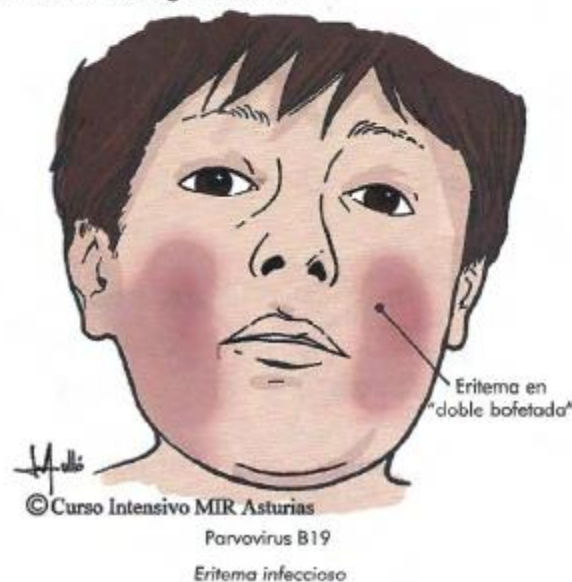
El tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en un paciente VIH se realiza con ganciclovir o foscarnet. (3+)

3. Infecciones por otros virus DNA

- Parvovirus
- Adenovirus
- Papovavirus
- Poxvirus
- Hepadnavirus

3.1. Parvovirus

- El **parvovirus humano B19** (del género eritrovirus) es responsable del **EXANTEMA INFECCIOSO**, también llamado **QUINTA ENFERMEDAD** o **MEGALOERITEMA**. Es más frecuente en niños y jóvenes.
- Tiene una incubación de 7 días y el exantema se inicia en la cara, con un color rojo intenso y confluyente sobre las mejillas, "aspecto de cara abofeteada". Más tarde también aparece en tórax y extremidades. El exantema se va aclarando por su parte central adquiriendo un aspecto "geográfico". No hay descamación. El exantema dura una media de 7 días.
- En adultos la infección se manifiesta sobre todo con artralgias agudas y poliartritis, en general de rápida instauración y con rigidez matutina, a veces con exantema. Las artralgias son raras en niños.
- Este virus es también responsable de crisis aplásicas en anemias hemolíticas crónicas.
- No suele requerir tratamiento, pero en inmuno-deficientes se administra inmunoglobulina i.v.



MIR 09 (9139): Una profesora de escuela de parvulario acudió a consulta por una poliartritis simétrica con rigidez matutina de rápida instauración. En la anamnesis dirigida refería que en el lugar donde trabajaba varios de los niños habían tenido fiebre y algún tipo de exantema. ¿Cuál sería su presunción diagnóstica?:

1. Lupus eritematoso sistémico.
2. Artritis Reumatoide.
3. Artritis por Parvovirus.*
4. Artritis Reactiva.
5. Espondiloartropatía.

MIR 13 (10176): ¿Cuál de las siguientes asociaciones (enfermedad - síntoma o signo clínico) es INCORRECTA?

1. Sarampión - Manchas de Koplik
2. Exantema súbito - Fiebre
3. Eritema infeccioso - Anemia por aplasia medular
4. Varicela - Adenopatías occipitales.*
5. Escarlatina - Fiebre y disfagia

Las adenopatías occipitales son características de la rubéola.

3.2. Adenovirus

a) Afectan con más frecuencia a lactantes y niños. Las infecciones víricas respiratorias son su manifestación más común.

b) También producen: neumonías, diarreas y meningitis.

c) En adultos lo más frecuente son las epidemias de enfermedad respiratoria aguda (rinitis y faringitis), sobre todo los serotipos 4 y 7 en invierno y primavera.

Más frecuencia en lactantes y niños



Neumonías



Diarreas



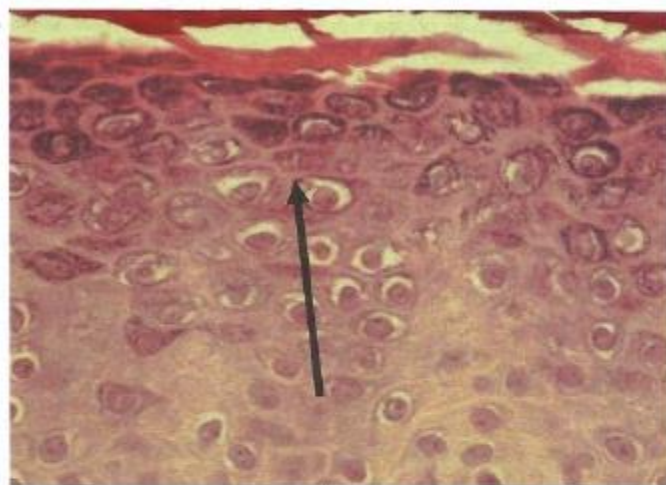
Meningitis



En adultos: rinitis y faringitis

H. de

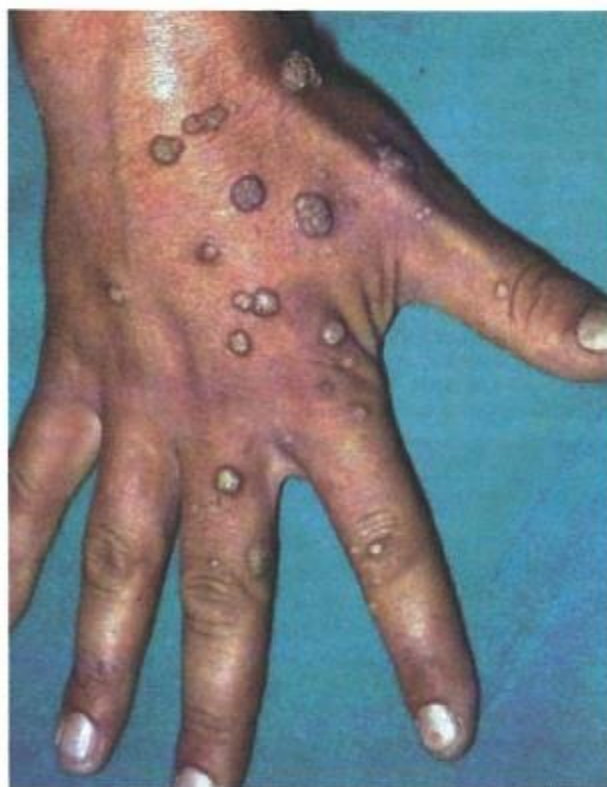
©Curso Intensivo MIR Asturias 2004



Koilocitos

Clinica

- Causan verrugas vulgares (manos), plantares (crecen hacia dentro), planas (niños y jóvenes) y venéreas (anogenitales) o condilomas acuminados.



Verrugas vulgares



Verrugas planas

d) Como cuadros más específicos tenemos:

A. FIEBRE FARINGOCONJUNTIVAL (tipos 3 y 7)

Fiebre, conjuntivitis, faringitis, rinitis y adenopatías. Cursa en brotes epidémicos.

B. QUERATOCONJUNTIVITIS EPIDEMICA (tipos 8 y 19): Cursa sin síntomas generales (Ver oftalmología).

C. CISTITIS HEMORRAGICA (tipos 11 y 21)

D. BRONQUIOLITIS OBLITERANTE EN EL LACTANTE (tipos 3, 7 y 21): También llamado Síndrome del pulmón hiperclaro unilateral o Sd. de McLeod.

MIR 00 (6976): Señale cuál de los siguientes cuadros clínicos se asocia de forma característica a los adenovirus:

1. Pericarditis aguda idiopática.
2. Fiebre faringoconjuntival.*
3. Mialgia epidémica.
4. Orquiepididimitis aguda.
5. Herpangina.

3.3. Papovavirus

A. VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH)

- Virus específico de especie. Infecta células epidérmicas y mucosas. Produce proliferación de todas las capas de la epidermis, excepto de la basal, se evidencia acantosis, papilomatosis, hiperqueratosis y paraqueratosis. En la granulosa aparecen koilocitos (células grandes redondeadas con núcleos picnóticos hiper cromáticos).



Condilomas acuminados

- Están implicados en la **Epidermodisplasia verruciforme**: enfermedad autosómica recesiva, cursa con imposibilidad de eliminar la infección por VPH que produce una infección crónica. Cursa con pápulas, verrugas... y es enfermedad premaligna.



Epidermodisplasia verruciforme

- Se han relacionado con **displasias e hiperplasias epiteliales**, enfermedad de Bowen, papilomatosis respiratoria, papilomas laríngeos y conjuntivales.
- También se ha asociado a la **displasia y cáncer de cuello uterino (CCU)**.
- En aumento el número de casos de **carcinoma escamoso orofaríngeo** asociado a este virus.

Tratamiento

Las verrugas pueden remitir espontáneamente. Los procedimientos terapéuticos son: cáusticos locales (ácido salicílico, formaldehído...), crioterapia (de elección en la cara donde no debemos utilizar tratamientos tópicos), cauterización, exéresis con láser... En el condiloma acuminado se prefieren los tratamientos autoaplicados: podofilotoxina al 0,5% (ciclos de 3 días) o imiquimod crema 5% (3d/sem). Alternativa sería la crioterapia, aplicada por personal sanitario. También eficaz el interferón.

B. VPH Y CÁNCER DE CUELLO UTERINO

En mujeres jóvenes la frecuencia de infección por VPH es alta, hasta un 50% de las adolescentes y adultas jóvenes adquieren la infección por VPH en los primeros 4-5 años de tener una vida sexual activa. La mayoría de infecciones (90-95%) son transitorias y asintomáticas. Sólo el 1-2% de todas las mujeres que se infecten por un virus VPH "de alto riesgo", desarrollarán lesiones precancerosas.

Los VPH de alto riesgo son principalmente los tipos 16 y 18. Los VPH de bajo riesgo, sobre todo 6 y 11, se relacionan con verrugas/condilomas anogenitales y la papilomatosis.

La persistencia de la infección por VPH de alto riesgo oncogénico es requisito imprescindible para el desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado con fenotipo neoplásico: CIN 2-3 (HSIL) y cáncer.

El VPH es causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de cáncer de cuello uterino (CCU).

El VPH es el responsable causal del 100% de los cánceres de cuello uterino escamosos o glandulares. Además, se relaciona causalmente con el 90% de los cánceres de canal anal y con el 40% de los cánceres de vulva y pene, además del cáncer de orofaringe ya comentado.



Cáncer escamoso de cuello uterino

Otros factores del VPH relacionados con el cáncer de cérvix:

- **Co-factores virales:** tipo viral, carga viral por unidad celular, variantes filogenéticas y la integración con el DNA celular.
- **Co-factores genéticos:** marcadores de susceptibilidad genética, factores que regulan la respuesta inmunitaria celular y humoral a la infección por HPV (HLA, p53).
- **Co-factores medioambientales:** El principal factor de riesgo es el número de compañeros/as sexuales (múltiples parejas) sin protección. También entre otros factores que están asociados: el tabaco, coinfecciones (ETS anteriores), una primera relación sexual a una edad precoz.

Ver ginecología.

C. VACUNA FRENTE A VPH

(Documentos de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia y Sociedad Española de Citología)

Existen dos tipos de vacunas:

- **Vacuna bivalente:** incluye los serotipos 16 y 18 (responsables de lesiones precancerosas). **Pauta:** 3 dosis (0-1-6 meses). Recientemente la Comisión Europea ha autorizado la pauta de dos dosis 0-6 meses. El intervalo mínimo debe ser 5 meses, si se administra antes de ese periodo habría que dar una tercera dosis
- **Vacuna tetravalente:** incluye los serotipos 6, 11, 16 y 18. **Pauta:** 3 dosis (0-2-6 meses)

- El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud recomienda administrar la vacuna en una única cohorte a niñas a los 14 años de edad. Con la nueva pauta de la bivalente, cada vez más CCAA optan por esta vacuna.
- Esta vacuna es estrictamente profiláctica. El objetivo a corto / medio plazo de la vacuna es la prevención de las lesiones precursoras del cáncer de cuello de útero (neoplasia intraepitelial de cuello de útero, CIN), especialmente la considerada lesión precursora necesaria, CIN 3. Los tipos 16 y 18 son los responsables de un 70-75% de CCU3.
- La vacuna no es terapéutica. No protege frente a los virus que ya estuvieran infectando a la mujer en el momento de la vacunación, ni tiene efecto sobre la evolución de una eventual lesión o neoplasia cervical que esté ya presente en el momento de la vacunación. Por eso el máximo potencial preventivo se obtiene al vacunarse antes del comienzo de las relaciones sexuales. Recientemente se ha visto que podría haber cierta protección cruzada frente a otros serotipos oncogénicos no incluidos en la vacuna.
- No se recomienda realizar cribado sistemático de VPH previo a la vacunación (citología, DNA VPH o anticuerpos VPH). La probabilidad de que la mujer esté simultáneamente infectada por los 4 tipos es prácticamente del 0%. Por lo tanto, siempre habrá un potencial preventivo de la vacuna en mujeres ya infectadas.
- La duración de la protección estaría alrededor de 5-6 años. Se desconoce cuánto tiempo persiste la protección más allá, y si sería necesaria dosis de recuerdo (que aún no se ha establecido). Hay estudios muy recientes que hablan de la posibilidad de duración más prolongada del efecto protector (10 años ?, de por vida?...)
- La eficacia de estas vacunas en los hombres no es conocida. La vacuna no puede ser recomendada para los hombres. Todavía faltan estudios y hay muchas controversias respecto a éste y otros puntos.
- No está recomendado su uso en embarazo, pero puede administrarse a mujeres en periodo de lactancia. No hay suficientes estudios para determinar si se pueden vacunar mujeres inmunodeprimidas o infectadas VIH, parece que no habría contraindicación, aunque la inmunogenicidad puede verse afectada y su efectividad ser baja.
- La vacunación no debe contemplarse como la única y principal estrategia de prevención del cáncer de cuello de útero, ya que al incluir solo dos serotipos 16-18 y no ser efectiva la vacuna al 100%, es preciso complementarla con realización de citologías según los protocolos de cribado establecidos en cada Comunidad. Esta vacuna es un complemento al cribaje del cáncer de cuello de útero, no un sustituto.

MIR 00 (FAMILIA) (6643): Los Koilocitos son células patognomónicas de infección por:

1. Virus herpes simple 1.
2. Virus herpes simple 2.
3. Papiloma virus humano.*
4. Chlamydia Trachomatis.
5. Gonococia.

MIR 06 (8456): El carcinoma escamoso de cérvix uterino ocupa el 5º lugar de los cánceres que afectan a la mujer. Se ha demostrado que su origen está íntimamente ligado a:

1. Infección por virus del papiloma humano (HVP). *
2. El consumo de tabaco.
3. Utilización de tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia.
4. Infecciones vaginales repetidas por Candida Albicans.
5. Infección por herpes virus tipo II.

MIR 07 (8758): Las vacunas del papilomavirus frente al carcinoma cervical han demostrado su eficacia mediante:

1. La demostración de que no aparece cáncer cervical en los vacunados.
2. La demostración de que se producen anticuerpos tras la vacunación.
3. La demostración de protección frente a la aparición de lesiones preneoplásicas (CIN 2/3) asociadas a los virus incluidos en la vacuna.*
4. La demostración de la remisión del cáncer cervical en las mujeres vacunadas.
5. Estudios clínicos no controlados.

MIR 08 (9018): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre el papilomavirus humano (HPV) NO es cierta?:

1. Los serotipos 16 y 18 son los causantes del 70% de los cánceres de cervix uterino.
2. La vacuna tetravalente ha demostrado disminución del riesgo de neoplasia de cervix en mujeres no infectadas previamente.
3. La inmunidad que se adquiere ya se ha comprobado que es de por vida.*
4. La vacuna tetravalente también reduce el riesgo de lesiones vaginales asociadas al HPV en mujeres.
5. Se están llevando a cabo estudios para valorar el coste-efectividad.

MIR 08 (9034): Una mujer de 25 años presenta en una citología cervicovaginal de rutina la presencia de coilocitos. La biopsia cervical demuestra la presencia de CIN de alto grado. Mediante técnicas de hibridación se pone de manifiesto la existencia de HPV tipos 16-18. ¿Cuál es la significación biológica y pronóstica de este hallazgo?:

1. Que el genoma vírico se halla integrado en el ADN celular del huésped y que el riesgo de desarrollo de un carcinoma invasivo es alto.*
 2. Que el genoma vírico no se halla integrado en el ADN celular del huésped y que el riesgo de desarrollo de un carcinoma invasivo es alto.
 3. Que el ADN viral permanece en forma episódica libre en la célula huésped y que el riesgo de desarrollo de carcinoma infiltrante es muy alto.
 4. Que el ADN viral permanece en forma episódica libre en la célula huésped y que el riesgo de desarrollo de carcinoma infiltrante es bajo.
 5. Que existe ya un carcinoma microinvasor.
- La confirmación mediante técnicas de hibridación de la existencia de HPV tipos 16-18 en una biopsia cervical indica que el genoma vírico se halla integrado en el ADN. Si una biopsia cervical demuestra la presencia de CIN de alto grado el riesgo de malignización, carcinoma invasivo, es alto

MIR 11 (9676): La principal causa de aparición del cáncer de cuello uterino es:

1. Tabaco.
2. Infección por ciertas cepas de virus del papiloma humano.*
3. Multiparidad.
4. Inmunosupresión.
5. Antecedente de displasia vaginal.

MIR 13 (10037): El papiloma virus humano (HPV) está implicado en la patogenia del:

1. Cáncer de cervix.*
2. Cáncer de endometrio.
3. Cáncer de ovario.
4. Cáncer de mama.
5. Linfoma de Burkitt.

MIR 13 (10209): Paciente de 45 años con hábito tabáquico moderado, no bebedor, sin otros antecedentes de interés que ha sido diagnosticado de un carcinoma escamoso de orofaringe cT1N2b. Está pendiente de decisión de tratamiento en comité. ¿Qué agente infeccioso le interesaría despistar antes de plantear el tratamiento?

1. Helicobacter pylori.
2. Virus Herpes Simple tipo 2.
3. Virus del papiloma humano. *
4. Virus de Epstein Barr.
5. Citomegalovirus.

La orofaringe se divide en fosa amigdalina, base de la lengua, paladar blando, y pared de la faringe. Las localizaciones más frecuentes del **cáncer de orofaringe**, son la amígdala palatina y la base de la lengua (amígdala lingual). El cáncer de orofaringe *tradicionalmente* se relaciona con el consumo de tabaco y alcohol. Es especialmente frecuente en Asia central y en la India, donde llega a representar el 50% de todos los cánceres. En los últimos años se está viendo un incremento de la incidencia de este cáncer en pacientes no fumadores ni bebedores, por la exposición al virus del papiloma humano (HPV 16 y 18 fundamentalmente) (respuesta 3 correcta). En este caso suele tratarse de personas más jóvenes que los casos debidos a tabaco y alcohol, cuyo pronóstico es mejor. El virus de Epstein Barr se relaciona con el cáncer de **epifaringe** o cavum, no con el cáncer de **orofaringe** (respuesta 4 incorrecta)



repeMIR

Los serotipos oncogénicos (16 y 18) del virus papiloma humano (VPH) son causa necesaria en la etiopatogenia del cáncer del cuello uterino. (6+)

D. VIRUS POLIOMA

El **virus polioma** o **JC** es el responsable de la **LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)**.

- Produce una lisis de oligodendrocitos. Se trata de una enfermedad desmielinizante, progresiva y letal.
- Se asocia a alteración de la inmunidad celular. Es más frecuente en linfomas, leucemias y **SIDA (causa predisponente más frecuente)**.

Clínica: Los pacientes presentan **múltiples déficit focales sin alteración de la conciencia**: déficit visuales en casi la mitad de los casos (ya que la región paraoccipital suele ser la más afectada), deterioro mental frecuente, también ataxia, hemiparesia, afasia, alteraciones sensitivas... la muerte sobreviene pronto.

Estudios:

- En TAC y RNM se observan múltiples lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca subcortical. La RNM es más sensible y muestra lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en secuencias T2 que no captan contraste. No hay edema ni efecto masa.
- Puede haber alteraciones en EEG
- El LCR es normal (o ligera elevación de proteínas).

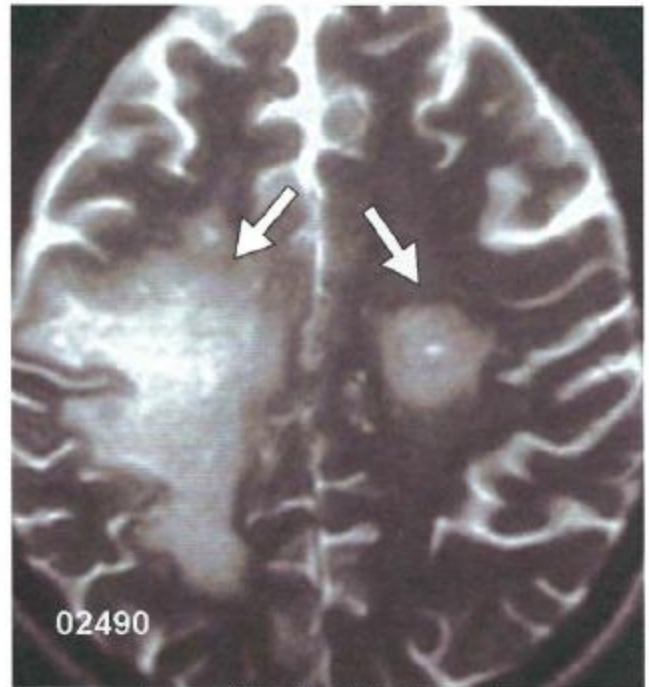


2010 © Curso Intensivo MIR Asturias, 02737

Imagen TC de LMP. Áreas hipodensas de predominio periventricular posterior, sin distribución vascular ni captación de contraste



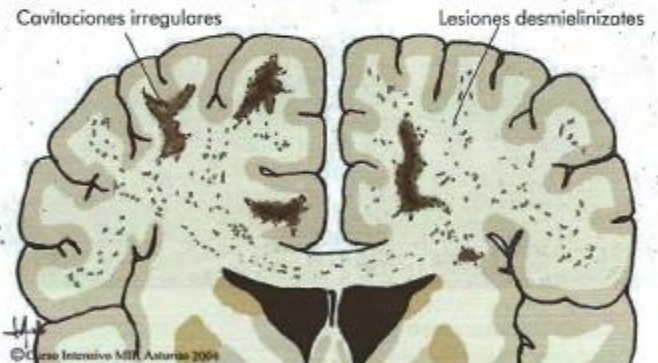
Áreas hiperintensas en T2



Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Diagnóstico: PCR positiva para el DNA del virus JC en LCR en un contexto compatible (clínico-imagen).

Si es negativo puede necesitarse biopsia cerebral. Es típico que astrocitos y oligodendrocitos estén muy aumentados de tamaño.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

Tratamiento: No hay tratamiento específico. (Cidofovir tiene cierto efecto...). La terapia combinada del VIH puede ayudar en algunos pacientes.

MIR 04 (7890): Señalar la **FALSA** respecto a la **leucoencefalitis multifocal progresiva** en paciente con infección por VIH:

1. Ocurre en un 4% de pacientes con SIDA.
2. El agente causal es el virus del papiloma humano.*
3. No se conoce ningún tratamiento específico.
4. Los pacientes suelen presentar defectos focales múltiples sin alteraciones de la conciencia.
5. Se afecta la sustancia blanca subcortical.

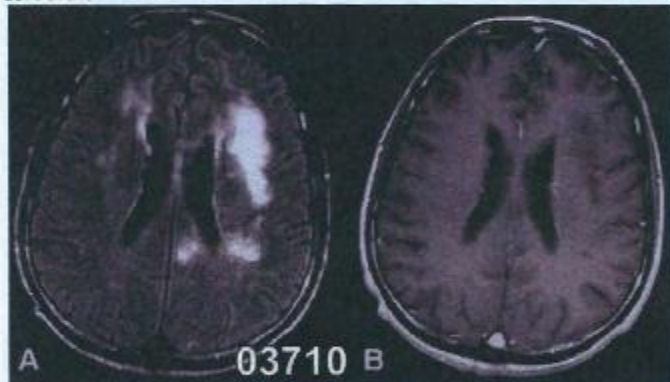
MIR 05 (8149): Un **paciente HIV positivo** y antecedentes de diversas infecciones oportunistas sistémicas se presenta con un cuadro de tres semanas de evolución de **trastornos visuales**. La **RM craneal muestra lesiones occipitales hipointensas en secuencias T1 e hiperintensas en secuencias T2 que no captan gadolinio ni tienen efecto de masa**. El diagnóstico más probable es:

1. Toxoplasmosis cerebral.
2. Linfoma cerebral primario.
3. Tuberculoma cerebral.
4. Encefalitis herpética.
5. **Leucoencefalopatía multifocal progresiva.***

MIR 06 (8335): Hombre de 30 años **ex adicto a drogas vía parenteral** y sin otros antecedentes que consulta por cuadro de **curso progresivo y subagudo de deterioro cognitivo presentando en el estudio de resonancia magnética lesiones multifocales en sustancia blanca frontal izquierda, periventricular derecha y occipital derecha no captantes de contraste**. Indique la afirmación correcta:

1. Se debería realizar un estudio electroencefalográfico y una determinación en LCR de proteína 14-3-3 para descartar una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
2. Estaría indicada una punción lumbar solicitando serología en líquido cefalorraquídeo para toxoplasma.
3. Se debería realizar serología VIH y punción lumbar para realización de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de **popovavirus JC.***
4. Lo más probable es una meningitis tuberculosa y se debería iniciar tratamiento urgente con rifampicina, piracinamida y etambutol.
5. Es poco probable que se trate de una leucoencefalopatía multifocal progresiva al no captar contraste las lesiones.

MIR 10 (9321): Pregunta vinculada a la imagen n° 14. Paciente de 46 años de edad que consulta por un **cuadro progresivo de hemiparesia derecha y trastorno del habla de 4 semanas de evolución**. **VIH positivo** desde hace 10 años. No infecciones oportunistas. No tratamiento antirretroviral. La exploración demostró un **paciente afebril**. **Afasia mixta, hemiparesia derecha de predominio facio-braquial** (fuerza en mano 1/5 pierna 4/5) y **hemihipoestesia derecha**. La analítica mostraba una carga viral de 207 copias/ml. **CD4 204 cel/mm³**. El estudio de LCR demostró **líquido acelular con glucosa normal y proteínas elevadas de 60 mg/dl**. Se practicó una RM craneal. **En las secuencias FLAIR (A de la imagen 14) se observaron varias lesiones hiperintensas, la mayor en la sustancia blanca del lóbulo frontal izquierdo y otras menores periventriculares y en el esplenio del cuerpo caloso. Estas lesiones no ejercían efecto de masa ni se realizaban tras la administración de gadolinio (B de la imagen).** ¿Cuál es el diagnóstico más probable de su proceso cerebral?



1. Toxoplasmosis cerebral.
2. Linfoma cerebral primario.
3. Encefalitis asociada al VIH.
4. **Leucoencefalopatía multifocal progresiva.***
5. Neurosífilis.

MIR 10 (9322): Pregunta vinculada a la imagen n° 14. En el paciente de la pregunta anterior, ¿qué prueba sería de mayor utilidad para su diagnóstico?

1. Serología de toxoplasma.
2. VDRL en LCR.
3. **PCR para virus JC.***
4. Citología en LCR.
5. Carga viral de VIH en LCR.



repeMIR

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): VIH, focalidad neurológica, RM con lesiones hiperintensas en sustancia blanca, producido por el virus JC (poliomavirus), diagnóstico mediante PCR para virus JC en LCR, mal pronóstico (ausencia de tratamiento específico). (7+)

3.4. Poxvirus

Son los virus más grandes que se conocen y tienden a producir erupciones vesiculosas. Son los agentes productores de **molusco contagioso**, viruela (erradicada desde 1979), nódulo de Orf o de los ordeñadores (pústula contagiada por contacto con ovejas o vacas)...



Nódulo de Orf

MOLUSCO CONTAGIOSO

Pápulas umbilicadas que se presentan en cualquier lugar excepto palmas y plantas. El contagio es por contacto directo o vía sexual. Las **lesiones se tratan por raspado**.



Molusco: lesiones cutáneas perladas, de color carne, umbilicadas, de 2 a 5 mm de diámetro



Molusco (detalle)

3.5. Hepadnavirus

Virus de la hepatitis B. Ver Digestivo.

4. Infecciones víricas respiratorias

4.1. Infecciones respiratorias de vías altas (IRA)

A. CONCEPTO

- Las infecciones respiratorias altas (IRA) afectan al tracto respiratorio superior: Incluyen rinitis, faringitis, laringitis, traqueítis y bronquitis.
- Las IRA constituyen la primera causa de enfermedad infecciosa, y la causa más importante de absentismo laboral y escolar.

B. ETIOLOGÍA

- La causa más frecuente de IRA son los virus. Sobre todo rinovirus, pero también coronavirus, el virus de la gripe, VSR, virus de la parainfluenza, adenovirus, virus echocoxackie ...
- Cualquier virus puede producir cualquiera de los cuadros, pero por frecuencia:

Resfriado común o coriza	Rinovirus (el + frecuente) Coronavirus VSR
Faringitis	Rinovirus Coronavirus Adenovirus Enterovirus (coxsackie)
Laringotraqueítis (crup)	Virus parainfluenzae (serotipos 1 y 2)
Bronquitis	Virus de la gripe Virus parainfluenzae Coronavirus Rinovirus

C. CLÍNICA

En general una IRA supone un cuadro catarral agudo, que cursa con inicio súbito tras 1-3 días de incubación, tos seca, rinorrea, congestión nasal, estornudos... y, en general, curso afebril. Comúnmente lo referimos como "catarro de vías altas, resfriado común...". El cuadro puede afectar diferentes mucosas, pero en función de la afectación predominante hablamos de:

- Rinitis:** mucosidad y congestión nasal, rinorrea.
- Faringitis:** Hiperemia faríngea, odinofagia.
- Laringitis (crup):** Disfonía (ronquera), tos seca perruna, a veces estridor
- Bronquitis aguda:** tos con mucosidad en bronquios que causan sibilancias y ruidos respiratorios, dolor de pecho, dificultad respiratoria.

En los niños el acúmulo de mucosidad en el oído puede producir síntomas y si se sobreinfecta desencadenar una otitis media.



D. DIAGNOSTICO

a) Sospecha: Clínica.

- Si hay clínica general tipo fiebre alta y síntomas más extensos (artralgias, mialgias...) se sospecha gripe.
- Exudados, leucocitosis, adenopatías dolorosas... orientan a infección bacteriana.
- Secreciones con eosinofilia sugieren cuadro alérgico.

b) **Diagnóstico específico:** Aislamiento del virus en cultivos a partir de secreciones respiratorias...



E. TRATAMIENTO

- Sintomático:** Buena hidratación, ambiente húmedo, anti-piréticos si fiebre, evitar AAS en niños por riesgo de Síndrome de Reye.
- Tratamiento según cuadro:**
 - Rinitis:** útiles los lavados nasales con suero.
 - Faringitis:** sólo se administra antibiótico si se sospecha origen bacteriano (estreptococo), por la presencia de fiebre alta, exudados en amígdalas, adenopatías dolorosas, detección antígenos estreptocócicos... Recordar los criterios de Centor (tema 2, apartado faringitis estreptocócica).
 - Laringitis:** respirar aire frío y húmedo (humedificadores), nebulizaciones con corticoides, pautas cortas de corticoides orales.
 - Bronquitis:** Sintomático, en ocasiones broncodilatadores tipo salbutamol, evitar tabaquismo. Es importante descartar la aparición de neumonía, que sospecharíamos si hay signos sugerentes en la exploración física, fiebre > 38° C o elevación importante de la frecuencia cardíaca y/o respiratoria
- Existen vacunas específicas frente a algún serotipo de rinovirus y de paramixovirus, no resultan útiles por la existencia de muchos tipos y cepas diferentes.

MIR 04 (7985): Todos los siguientes virus tienen como célula diana la que se indica en cada caso, **SALVO** uno. Indíquela:

- El virus de Epstein Barr los linfocitos B.
- Los rinovirus las células epiteliales (receptor ICAM-1, proteína de adherencia de la superfamilia de las inmunoglobulinas).
- El virus de la rabia las neuronas (receptor de acetilcolina).
- Los reovirus las células epiteliales (receptor sialil oligosacáridos).*
- El virus de la inmunodeficiencia humana los linfocitos T facilitadores (moléculas CD4).

La adsorción es consecuencia de la interacción entre proteínas de la superficie viral y receptores de la membrana plasmática celular. Las opciones 2 a 4 incluyen cuatro virus ARN.

Los Rinovirus, poseen una proteína de cápside que se une a la molécula de "adherencia intercelular 1" de la superficie de las inmunoglobulinas (ICAM-1). Estos poseen muchos serotipos y pertenecen a la familia de los Picomaviridae, ésta comprende además a los Poliovirus, los virus Coxsackie A y B, los Enterovirus y los virus ECHO. Estos últimos poseen proteínas de cápside que se unen a una integrina. Los receptores de ácido siálico son los que reciben a las proyecciones de la membrana de envoltura de los virus gripales (la opción 4 es falsa). Los Reovirus ofertados en ella son virus ARN de doble cadena que...

El virus de la rabia (opción 3) se incluye en los Rhabdovirus y penetra en el organismo a través de la epidermis o de las mucosas. El sistema nervioso periférico se infecta en los husos neuromusculares y neurotendinosos de las terminaciones nerviosas sensitivas amielínicas. A continuación se propaga centripetamente por el nervio hasta el SNC, probablemente a través del axoplasma del nervio periférico. Una vez que el virus alcanza el SNC se replica casi exclusivamente en la sustancia gris y luego se extiende centrifugamente por los nervios vegetativos hasta otros tejidos. El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) a través de la glicoproteína 120 (gp120) de su membrana de envoltura se une a los receptores CD4 de los linfocitos T facilitadores (opción 5). En la opción 1 se alude al único virus ADN de la pregunta y se afirma con certeza que su célula diana es el linfocito B, a cuyo receptor CD21 es capaz de unirse mediante una glicoproteína de membrana de envoltura.

MIR 2012 (9903): Paciente de 17 años que acude al servicio de urgencias por fiebre y odinofagia intensa, con disfonía y rinorrea serosa. En la exploración se aprecian amígdalas palatinas hipertroficadas y eritematosas. ¿Cuál es el tratamiento inicial?:

1. Paracetamol.*
2. Corticoterapia.
3. Amoxicilina.
4. Bencilpenicilina benzatina.
5. Oseltamivir.

Los síntomas como conjuntivitis, congestión nasal, rinorrea, tos o laringitis (ronquera o disfonía) orientan hacia una faringoamigdalitis de origen vírico. Son las amigdalitis más frecuentes. El tratamiento es sintomático: con reposo, analgésicos, antitérmicos, como el paracetamol (respuesta 1 correcta). No se tratan con antibióticos: respuestas 3 y 4 falsas). La corticoterapia y el oseltamivir no están indicados en los cuadros virales de vías altas (respuestas 2 y 5 incorrectas). No cumple criterios Centor de amigdalitis bacteriana (ver capítulo II), por lo que no están indicados antibióticos.

4.2. Virus sincitial respiratorio

A. CARACTERIZACION

El virus sincitial respiratorio (VSR) es un paramixovirus. Su replicación induce fusión celular ocasionando sincitios multinucleados. Dos serotipos (A y B).

B. EPIDEMIOLOGIA

- Se transmite por contactos con dedos, fómites...
- Es importante causa de enfermedad respiratoria en niños menores de 3 años y lactantes. En estos últimos representa la primera causa de neumonía y bronquiolitis, (grave en cardiopatías congénitas).



- En adultos se presenta como resfriado común.

C. BRONQUIOLITIS DEL LACTANTE

Ver Pediatría.

Afectación bronquiolar difusa, que provoca obstrucción y atrapamiento aéreo durante la espiración.

La primera causa es VSR, le siguen virus de la parainfluenzae (serotipo 3), adenovirus (bronquiolitis obliterante o síndrome del pulmón claro unilateral) y micoplasma.

Clinica:

Tras unos días de catarro de vías altas (rinitis...) aparece un cuadro de tos seca y dificultad respiratoria con taquipnea, tiraje intercostal y subcostal y disnea espiratoria por broncoespasmo.

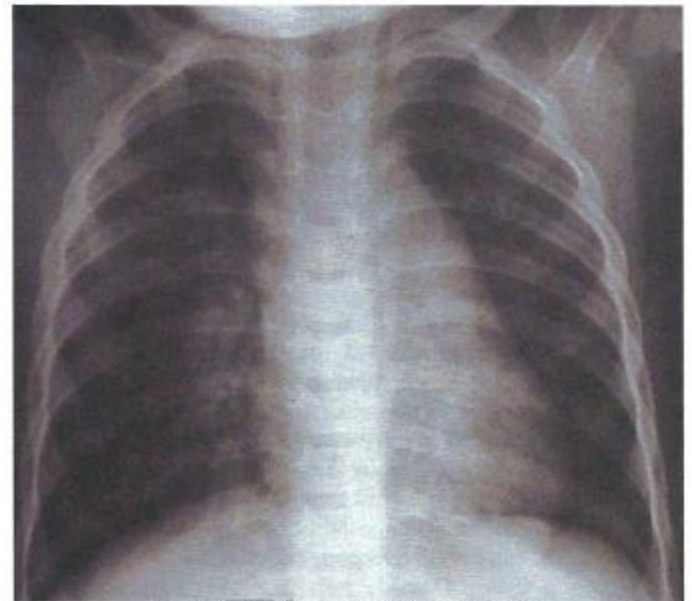
Auscultación

Se aprecian crepitantes y sibilancias diseminados, de predominio espiratorio y alargamiento del tiempo espiratorio.



Rx tórax:

Muestra hiperinsuflación con infiltrados intersticiales perihiliares y atelectasias. La hiperinsuflación se debe a atrapamiento aéreo por afectación bronquiolar difusa que provoca obstrucción.



Pulmón insuflado con atrapamiento aéreo.
Patrón intersticial difuso y refuerzo hilar

- Se ha relacionado este cuadro con una mayor frecuencia del síndrome de muerte súbita, asma infantil e hiperreactividad bronquial.

D. DIAGNOSTICO

- Aislamiento del virus en secreciones respiratorias.
- Un método rápido es la detección de antígenos por microscopía de inmunofluorescencia de muestras de exudado o raspado nasofaríngeo.

E. TRATAMIENTO

- Sintomático (oxigenoterapia es fundamental, fluidoterapia, ambiente húmedo, salbutamol).
- La ribavirina se emplea en cuadros graves o lactantes comprometidos (cardiopatía...)

F. PROFILAXIS

- Se emplea en la prevención de la enfermedad grave en niños de alto riesgo (menores de 2 años con neuropatías crónicas importantes, displasia broncopulmonar, prematuros, inmunodeficiencias).

- Administración mensual de:
 - Inmunoglobulina intravenosa hiperinmune contra VSR.
 - Anticuerpos monoclonales frente a la glicoproteína F (Palivizumab): impiden la unión del VSR a la célula epitelial respiratorio.
- Se estudia una vacuna.

MIR 99 (6437): En un lactante con cardiopatía congénita, que sufre infección grave por virus respiratorio sincitial, el tratamiento antivirico, de los siguientes, que hay que recomendar es:

1. Ganciclovir oral.
2. Aciclovir i.v.
3. Aciclovir oral.
4. Amantadina i.v.
5. Ribavirina en aerosol.*

MIR 00 (6903): Lactante de 5 meses que presenta, desde 3 días antes, fiebre, rinorrea acuosa y estornudos, comenzando el día de la consulta con tos y dificultad respiratoria. En la exploración presenta taquipnea, tiraje subcostal, alargamiento de la espiración y crepitantes y sibilancias diseminados. ¿Cuál es el diagnóstico más probable entre los siguientes?:

1. Neumonía.
2. Asma.
3. Fibrosis quística.
4. Bronquiolitis.*
5. Cuerpo extraño bronquial.

MIR 05 (8205): Lactante de 2 meses de edad que hace tres días comenzó con mocos nasales acuosos, tos y estornudos. Desde ayer presenta taquipnea con 60 rpm, tiraje intercostal con aleteo nasal. Rechaza la alimentación. En Urgencias observan distrés respiratorio con sibilancias inspiratorias y espiratorias y algunos crepitantes bilaterales. Una Rx de tórax muestra hiperinsuflación bilateral con una atelectasia laminar y corazón pequeño. Presenta: pH 7,24; pCO₂: 58 mmg; CO₃H: 21 mEq/L. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?:

1. Bronconeumonía bilateral.
2. Crisis asmática de origen infeccioso.
3. Miocarditis con insuficiencia cardiaca congestiva.
4. Neumonitis intersticial.
5. Bronquiolitis.*

MIR 05 (8240): Una de las siguientes afirmaciones referidas a fármacos antiviricos es FALSA:

1. El aciclovir posee acción selectiva contra los herpesvirus que codifican una timidina cinasa.
2. El aciclovir es especialmente eficaz en las infecciones por virus del herpes simple, como encefalitis, herpes diseminado y otros cuadros graves.
3. El ganciclovir tiene una actividad significativa sobre citomegalovirus.
4. La azidotimidina, un análogo de la timidina, inhibe la transcriptasa inversa del VIH.
5. La amantidina y la rimantidina, análogos de los nucleósidos, se administran en forma de aerosol para el tratamiento de los niños con bronquiolitis grave por el virus sincitial respiratorio.*

MIR 07 (8766): Un niño de 6 meses presenta tos persistente y fiebre. La exploración física y la radiografía de tórax sugieren una neumonía. ¿Cuál de los siguientes microorganismos es MENOS probable que sea el agente causal de esta infección?:

1. Virus sincitial respiratorio.
2. Adenovirus.
3. Virus parainfluenza 1.
4. Rotavirus.*
5. Virus parainfluenza 3.

MIR 08 (8985): Niño de 2 meses de edad que acude a Urgencias por presentar rinorrea clara y fiebre de 38°C en los tres últimos días. Desde hace 24 horas, tiene tos en accesos y dificultad respiratoria progresiva. En las últimas 12 horas rechaza todas las tomas. En los antecedentes personales destaca un embarazo y parto normal, es alimentado con lactancia materna. Ha recibido la primera dosis de DTP acelular, Hemophilus influenzae tipo B, Meningococo C, Polio oral y 2 dosis de Hepatitis B. En la exploración destaca una frecuencia cardiaca de 135 l.p.m., una frecuencia respiratoria de 55 r.p.m. y una saturación de O₂ con aire ambiental de 90%. Polipnea con tiraje intercostal y subcostal leve-moderado y en la auscultación destaca la presencia de subcrepitantes y sibilancias generalizadas. Ante este paciente, ¿qué diagnóstico de presunción realizaría?:

1. Crisis asmática.
2. Bronquiolitis.*
3. Neumonía.
4. Tosferina.
5. Infección respiratoria de vías altas.



repeMIR

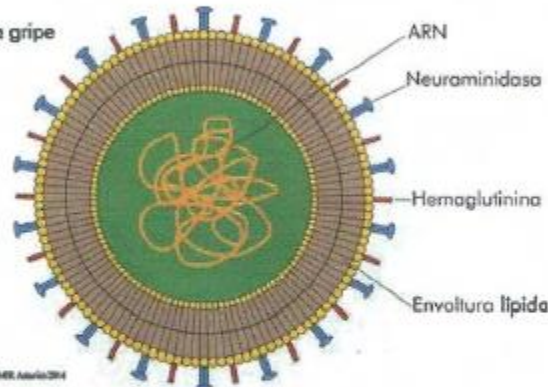
La ribavirina es un antivirico usado en la infección por el virus sincitial respiratorio en niños pequeños. (3+)

4.3. Gripe o influenza

A. CARACTERIZACIÓN

- Los virus gripales son ortomixovirus. Hay tres tipos:
 - **A** (causa más frecuente y principal responsable de epidemias)
 - **B** (causa gripe estacional, pero no epidemias)
 - **C** (endémico, cuadros ocasionales)
- **Estructura virus A:** Su genoma consta de 8 segmentos de ARN (lo que aumenta su facilidad para recombinarse), asociados a la nucleoproteína y la RNA polimerasa, lo que constituye la nucleocápside. En el exterior de la nucleocápside y en cara interna de la envoltura lipídica tiene las proteínas matriz que estabilizan al virión. Es un virus envuelto, y en la superficie de su envoltura lipídica, están las espículas glucoproteicas hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N).
 - La hemaglutinina es el sitio usado por el virus para unirse a los receptores mucoproteicos de las células del epitelio respiratorio (responsable de infecciosidad), además los anticuerpos frente a su antígeno (H) son los principales responsables de inmunidad.
 - La neuraminidasa (naturaleza enzimática) interviene en la liberación del virus de la célula infectada del huésped, y por tanto es importante en la difusión vírica.

Virus de la gripe



B. EPIDEMIOLOGÍA

- Las cepas se denominan según tipo de virus, lugar de origen, número y año de aislamiento y subtipo (en caso de virus A).
- Los virus del tipo A se dividen en subtipos según las dos glicoproteínas que se encuentran en la superficie (H y N). Por ejemplo, un "virus H7N2" designa un subtipo A de gripe que tiene una proteína hemaglutinina 7 y una proteína neuraminidasa 2. Los pájaros silvestres son los portadores naturales de todos los subtipos de los virus de la gripe A.
- El tipo A es el responsable de los brotes más graves y extensos, y es la causa más frecuente de gripe. El reservorio lo constituyen diversos animales (mamíferos y aves). El virus B carece de reservorio animal.
- Las **pandemias** (debidas al virus A) ocurren cada 10-20 años. Se deben a variaciones antigénicas mayores, podrían originarse en recombinaciones con cepas virales de distintas especies o en recombinaciones entre cepas diferentes que infectan a un mismo huésped. Supone la aparición de nuevos subtipos no conocidos en la población, y causan gran morbi-mortalidad (encuentran a la población sin anticuerpos). Las pandemias clásicas se han extendido de forma explosiva desde norte a sur y este a oeste.



- Las **epidemias** se deben a variaciones menores, mutaciones puntuales en el genoma con cambios en los antígenos H y N (sobre todo H). Ocurren cada 3 años en el caso del virus A (las más frecuentes) y cada 5 en el caso del B. El C es más bien endémico, y rara vez produce enfermedad en el ser humano.
- Los brotes estacionales (en invierno en hemisferio norte y en verano en hemisferio sur) no se deben a variaciones antigénicas, corresponden a ondas sucesivas de las epidemias polianuales.
- La fuente de infección son los enfermos (algunos con cuadros inaparentes). Se disemina por gotitas respiratorias y por contacto interpersonal. El contagio es posible desde 1 día antes hasta 7 días después del inicio de los síntomas. Incubación: 1-3 días. Sólo se adquiere inmunidad frente a la cepa infectante.



C. CLÍNICA

Fiebre alta, cefalea, síntomas respiratorios, postración, artralgias, mialgias, dolor retroocular...



Criterios de sospecha de gripe para la definición epidemiológica de caso:

(Según Comité de Vigilancia Epidemiológica de la Comisión de las Comunidades Europeas de 28/IV/2008)

1. Inicio súbito

2. Y, al menos uno de estos síntomas generales:

- > Fiebre superior a 38 °C
- > Malestar general
- > Dolor de cabeza
- > Dolores musculares

3. Y, además, al menos uno de estos síntomas respiratorios:

- > Tos
- > Dolor de garganta
- > Dificultad para respirar

4. Ausencia de otra sospecha clínica

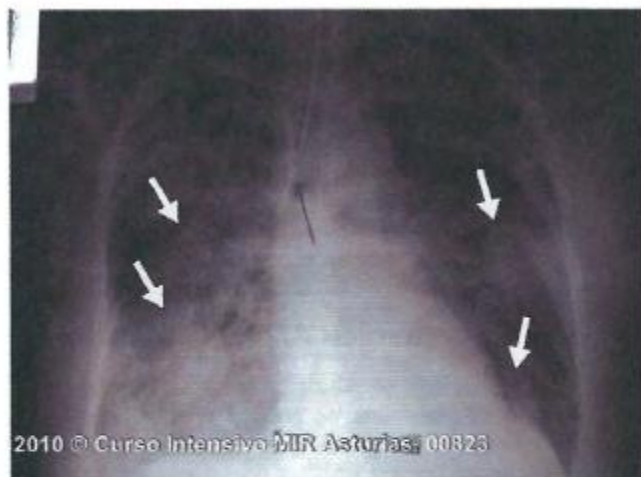
D. COMPLICACIONES

a) **Complicaciones pulmonares (neumonía):** las más frecuentes.

- > La **neumonía bacteriana secundaria** (neumococo, haemophilus...) ocurre a los 5-7 días del inicio de la gripe, es más frecuente que la **neumonía viral primaria**, y aparece con más frecuencia en ancianos, en pacientes con problemas cardio-pulmonares crónicos, en inmunodeprimidos y en embarazadas en 2º y 3º trimestre de gestación. La forma bronconeumónica es la más frecuente.
- > La **neumonía gripal primaria** es más grave, con alta mortalidad. También es más frecuente en los grupos de riesgo mencionados, pero en los casos de gripe aviar o zoonótica es más frecuente que la **neumonía bacteriana**.

b) **Otras complicaciones:** Síndrome de Reye (más frecuente tras infección por virus B), miocarditis-pericarditis, bronquitis hemorrágica, encefalitis, Guillain-Barré...

Radiografía de tórax que muestra una condensación en el lóbulo superior derecho en relación con neumonía lobar. Neumonía por neumococo en paciente con gripe



2010 © Curso Intensivo MIR Asturias, 00823
Radiografía AP de tórax que muestra infiltrados alveolares bilaterales en relación con una bronconeumonía bilateral.

Algunos autores consideran que la complicación más frecuente de la gripe es la bronquitis aguda (p.e. Ferreras), pero para la mayoría la complicación más frecuente es la neumonía, sobre todo la secundaria (Harrison...), la bronquitis formaría parte del cuadro vírico gripal...

E. DIAGNOSTICO

- Habitualmente es clínico (criterios antes expuestos).
- Específico: RT-PCR para ácidos nucleicos (lo mejor) o detección de aqs (H y N) en muestras de frotis nasofaríngeo.

F. TRATAMIENTO

- Sintomático.
- Amantadina (y rimantidina) si se dan de forma precoz en las primeras 48 h (sólo para virus A) y ribavirina (en aerosol, para virus A y B).
- Inhibidores de neuraminidasa: zanamivir inhalado y oseltamivir oral, como tratamiento también precoz (2 primeros días). Reducen la duración e intensidad de los síntomas, la transmisión y la incidencia de complicaciones. Son activos frente a virus A y B, y frente a cepas de origen animal (aviar...). El más utilizado es el oseltamivir (fármaco de elección en gripe aviar y en gripe pandémica A H1N1).

G. VACUNA ANTIGRI PAL

COMPOSICIÓN

- Existen dos tipos de vacunas, de virus vivos atenuados (no comercializada en nuestro país), y de virus inactivados (que es la empleada).
- Ésta última es una suspensión acuosa de dos subtipos de virus A y uno de virus B de la gripe, preparadas según las recomendaciones de la OMS, y depende de las cepas de virus gripales A y B circulantes cada temporada. Así la última vacuna recomendada incluye un subtipo de virus A relacionado con la gripe pandémica A H1N1.
- A su vez existen tres tipos de vacunas inactivadas:
 - Virus enteros
 - Virus fraccionados: Las más utilizadas.
 - Subunidades de antígenos de superficie hemaglutinina y neuraminidasa. Dentro de éstas también tenemos:
 - Vacunas de subunidades adyuvadas con el agente MF59.
 - Vacunas de subunidades virosómicas.

ADMINISTRACIÓN Y EFICACIA

- La vacuna se administra en una sola dosis (preferible intramuscular por dar menos reacción local) y en nuestro país se recomienda durante los meses de septiembre y octubre. Los niños pueden vacunarse a partir de los 6 meses, los niños menores de 9 años deben recibir 2 dosis de vacuna antigripal con un intervalo de un mes entre ellas en el caso de que la reciban por primera vez en su vida, o de que no presenten evidencia clara de haber padecido previamente la enfermedad.

- La eficacia depende de la edad y la situación inmunológica de la persona, así como de la similitud entre los virus que componen la vacuna con los circulantes. Si la composición de la vacuna es adecuada, la eficacia se estima en:
 - 65-85% en personas sanas menores de 65 años.
 - En enfermos crónicos y personas mayores de 65 años presenta una eficacia del 30-40% en cuanto a la prevención de la enfermedad, sin embargo, es efectiva en la prevención de complicaciones (evita el 50-60% de hospitalizaciones y un 80% de fallecimientos).

Se recomienda la vacuna adyuvada para las personas que tengan 65 o más años y además estén incluidas en alguno de los siguientes grupos:

- Estén ingresadas en residencias o centros de atención a crónicos.
- Padezcan alguna patología crónica

El resto de las personas, independientemente del grupo de riesgo al que pertenezcan, se vacunarán con la vacuna de virus fraccionados o de subunidades. (La vacuna de virus enteros no se recomienda en niños).

Indicaciones:

1. Personas de edad igual o mayor de 65 años

2. Menores de 65 años, con riesgo elevado de complicaciones:

1. Niños (mayores de 6 meses) y adultos con alteraciones cardiovasculares (se excluye la hipertensión arterial aislada) o pulmonares crónicas (incluido asma).
2. Niños (mayores de 6 meses) y adultos con enfermedades metabólicas (incluida diabetes), obesidad mórbida, insuficiencia renal, anemia, asplenia, enfermedad hepática crónica, enfermedades neuromusculares graves, inmunosupresión (incluida la originada por VIH), implante coclear o en espera del mismo, trastornos que conlleven disfunción cognitiva (síndrome de Down, demencias).
3. Residentes de cualquier edad en instituciones cerradas o para pacientes con enfermedades crónicas.
4. Niños y adolescentes, de 6 meses a 18 años, en tratamiento prolongado con AAS, por riesgo de desarrollar síndrome de Reye tras infección gripal
5. Embarazadas en cualquier trimestre de gestación (*)

(*) La recomendación que adopta el Ministerio para el embarazo es la de indicación en cualquier trimestre. Algunas recomendaciones aún señalan en casos en que estén en 2º-3º trimestre durante la estación de la gripe. El último PAPPs recomienda a partir de la semana 14 durante el período epidémico de la gripe, pero si tiene alguna condición de riesgo, se debe administrar en cualquier momento de la gestación

3. Por poder transmitir la gripe a personas de alto riesgo

1. Personal sanitario
2. Trabajadores de centros para enfermos crónicos
3. Personas que proporcionan cuidados domiciliarios a pacientes de alto riesgo o ancianos
4. Convivientes en contacto con pacientes de alto riesgo

4. Otros grupos

1. Trabajadores de servicios públicos (policías, bomberos, protección civil...).
2. Personas que por su ocupación pueden estar en contacto con aves con sospecha o confirmación de infección por virus de gripe aviar altamente patogénico.
3. Viajeros internacionales: Personas que presentan mayor riesgo de complicaciones de gripe, por su edad o por su condición clínica especial, que no fueron vacunadas durante la temporada gripal, y que se dirigen a zonas tropicales en cualquier época del año o viajen al hemisferio sur entre los meses de abril a septiembre.



También se recomienda la vacuna antigripal en personas que viajen a zonas con brotes de gripe aviar y puedan estar en contacto con granjas... la vacuna antigripal no previene la gripe aviar, pero es muy importante evitar la coinfección de los dos virus, lo que podría provocar recombinaciones muy peligrosas.

Contraindicaciones

Está contraindicada en:

1. Hipersensibilidad a proteínas del huevo.
2. Situaciones de contraindicación general de vacunación (Enfermedad febril aguda o grave, descompensación de enfermedad crónica, tuberculosis activa no tratada).

La amantadina también es útil como profilaxis de gripe A. Sus indicaciones son las mismas que la vacuna en personas a las que no puede administrarse vacuna.

MIR 01 (7213): ¿Cuál de los siguientes componentes de la estructura de los virus gripales es el principal responsable de su infectiosidad?

1. ARN polimerasa.
2. Envoltura lipídica.
3. Hemaglutinina.*
4. Neuraminidasa.
5. Proteína M.

MIR 02 (7457): ¿Cuál de las siguientes vacunas NO se incluye en las recomendaciones actuales de un paciente esplenectomizado?

1. Vacuna neumocócica.
2. Vacuna meningocócica.
3. Vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo B.
4. Vacuna frente al virus de la gripe.
5. Vacuna frente a virus hepatitis A.*

MIR 04 (7977): Todos los siguientes son grupos que deben inmunizarse anualmente con la vacuna de la gripe SALVO:

1. Niños y adolescentes (6 meses a 18 años) en tratamiento crónico con aspirina.
2. Adultos y niños con dolencias crónicas pulmonares cardiovasculares (incluido el asma)
3. Médicos enfermeros y otro personal sanitario.
4. Individuos mayores de 65 años.
5. Mujeres en el primer trimestre del embarazo durante la época epidémica de gripe.*

MIR 07 (8759): Las vacunas frente a la gripe que se utilizan actualmente se caracterizan por:

1. Impedir mediante la inmunidad que generan que aparezca una pandemia.
2. Precisar solo la administración de una dosis a lo largo de la vida.
3. Ser más eficaces en ancianos, ya que responden con títulos de anticuerpos más elevados.
4. Variar su composición antigénica cada año, como consecuencia de la deriva antigénica de los virus gripales A y B.*
5. Disponer de tres subtipos del virus de la gripe A (H3N2, HTN1 u H5N1)

Vacunas adaptadas al frío – Vacunas ca (cold adapted)

Vacunas antigripales de virus atenuados adaptadas al frío para administrar por nebulización nasal. La vacuna adaptada al frío contiene, como la inactivada, dos serotipos del virus A y uno del virus B y deberá formularse anualmente con los mismos serotipos recomendados para la inactivada. Son virus vivos capaces de replicarse a las temperaturas habituales en las vías respiratorias altas, pero no a la temperatura corporal de 36-37°C, por lo que pueden originar síntomas mínimos locales y generar una respuesta inmunitaria protectora pero no causar la enfermedad gripal. Estimulan la inmunidad mucosa local.

4.4. Gripe pandémica A/H1N1

- Esta gripe, llamada al principio "gripe porcina", y luego "gripe nueva", se inicia en México y EEUU en abril de 2009, y después se expande por todo el mundo causando una pandemia, por ser un virus nuevo y la mayoría de las personas no tenían inmunidad.
- Este nuevo virus A/H1N1 es una combinación de 2 virus porcinos, y además tiene genes de virus aviar (específico de aves) y de virus humano. Los científicos denominan a este tipo "virus reordenado" cuádruple.
- Clinica: Los síntomas son similares a la gripe común o epidémica, aunque es más frecuente la neumonía. Su morbilidad es alta, pero la mortalidad baja (< 1%). La pandemia de 2009 se caracterizó por afectar más a sujetos jóvenes y como grupos de especial riesgo han sido: enfermos cardiovasculares y respiratorios, obesidad y mujeres embarazadas.
- Diagnóstico específico: Sólo se recomienda realizar pruebas diagnósticas en pacientes con cuadro grave compatible con infección por el virus pandémico H1N1 que requieren ingreso hospitalario y en pacientes con sospecha de neumonía por este virus.
- Tratamiento: Sólo se recomiendan antivirales a los casos sospechosos, probables o confirmados de gripe que requieran hospitalización o a las personas que presenten un riesgo más elevado de sufrir complicaciones. La mayoría de los casos se recuperan totalmente sin necesitar atención médica ni fármacos antivirales. Los fármacos oseltamivir (el más utilizado) y zanamivir son eficaces en la mayoría de casos si se precisan.
- Profilaxis: En noviembre de 2009 se inició una campaña de vacunación específica a grupos de riesgo prioritarios, pero ya a partir de 2010 la vacuna anual de la gripe contiene una cepa de este virus (A/California/7/2009 (H1N1)).

MIR 09 (9172): Señale la correcta entre las siguientes afirmaciones respecto a la gripe:

1. La vacuna antigripal trivalente administrada a la población española en los últimos años ha incluido sistemáticamente una cepa A, una cepa B y una cepa C del virus de la gripe humana.
2. Una de las cepas de la vacuna antigripal estacional administrada a la población española en los últimos años ha sido A (H1N1).*
3. El virus A (H1N1) de la actual pandemia está formado por la recombinación de genes de la gripe A humana y porcina y no incluye genes de la gripe A aviar.
4. Los virus de la gripe son virus con ADN mono-catenario y diversas proteínas, de las cuales la hemaglutinina y la neuraminidasa no son estructurales y permiten su clasificación.
5. La pandemia de gripe A (H1N1) de 1918 se llamó "gripe española" porque se inició en España y afectó a la población española de manera particularmente intensa.

La vacuna antigripal trivalente que se administra cada temporada en España, siguiendo recomendaciones de la OMS para el hemisferio norte, contiene desde hace años una cepa de virus A H1N1, una cepa de virus A H3N2 y una cepa de virus B, por lo tanto la opción 1 es errónea, y recientemente la cepa A H1N1 corresponde al subtipo específico de la gripe pandémica. Lo afirmado en la opción 2 es cierto. El virus gripal A H1N1 de la nueva variante, responsable de la actual pandemia está formado por genes de linaje porcino (clásico y euroasiático), aviar (por lo que la opción 3 es falsa) y humano.

Los virus de la gripe A poseen ARN monocatenario (y no ADN como se afirma en la opción 4, que es falsa). La hemaglutinina y la neuraminidasa son proteínas estructurales, que posibilitan su clasificación (en contra de lo que también se afirma erróneamente en la opción 4). La pandemia de gripe A de 1918 no se inició en España, afectó a países del viejo y nuevo mundo y se le denominó española porque en nuestro país al contrario que en otros de nuestro entorno sí se declararon los casos en cuanto se tuvo conocimiento de los mismos, y fue la prensa española la que difundió la noticia de esta pandemia (opción 5 inexacta).

4.5. Información adicional

(Poco importante)

GRUPE AVIAR

- Un brote de gripe aviar, más conocida como gripe del pollo, comenzó afectando poblaciones de aves en países de Asia, y luego se extendió a África, Oriente Medio y Europa.
- El brote es causado fundamentalmente por el subtipo H5N1 de la cepa A del virus de la gripe.
- También se han registrado casos de la enfermedad en seres humanos, con alta frecuencia de neumonía vírica grave y una mortalidad en torno al 50%.
- Hasta el momento, los virus del H5N1 no han sido capaces de producir una transmisión eficaz entre seres humanos, los casos registrados han sido el resultado del contacto con aves infectadas o con superficies contaminadas con sus excrementos.

Datos de interés respecto a la gripe zoonótica o animal, en comparación con la epidémica o estacional, es que supone una consecuencia de infección en seres humanos por virus de la gripe de aves, cerdos u otros animales, pero la infección es finalista, no se transmite entre seres humanos, el tiempo de incubación es más largo, el cuadro clínico tiende a ser más grave, con mayor frecuencia de neumonía, distrés respiratorio, encefalitis... y mayor mortalidad.

SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO (SRAS)

Comentamos brevemente este Síndrome, también conocido como "Neumonía asiática".

- **Epidemiología:** El primer caso fue reconocido en Hanoi (Vietnam) el 26 de febrero de 2003, aunque ya en noviembre del 2002 se ha identificado un brote en la provincia china de Guangdong que se relaciona con este Síndrome. Las áreas más afectadas fueron determinadas provincias de China, Hong Kong, Hanoi (Vietnam), Singapur y Toronto (Canadá).
- **Etiología:** Un nuevo patógeno viral, perteneciente a la familia de los coronavirus (SARS-CoV), y no detectado antes en seres humanos.
- **Clínica:** Los síntomas principales son fiebre alta y síntomas respiratorios (tos y disnea), y en un 25% diarrea. En los casos graves empeora la función respiratoria y evoluciona a un síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto con disfunción multiorgánica.
- **Diagnóstico:** Rx tórax muestra diversidad de infiltrados (zonas de consolidación e infiltrados intersticiales) que pueden evolucionar hasta una afectación difusa. En laboratorio destaca la linfopenia. Hay técnicas específicas de diagnóstico mediante PCR y cultivo.
- **Tratamiento:** Ninguno específico. En evaluación TFN- α , IFN- β , lopinavir, glicirizina, ribavirina, plasma de convalecientes...

4.7. Síndrome de Reye

(Ver Pediatría y Digestivo)

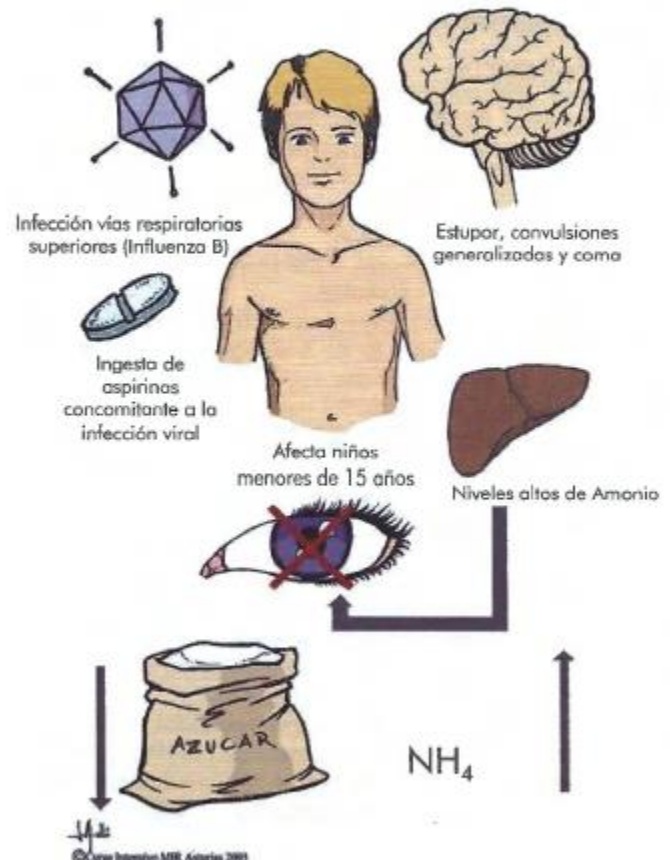
- Encefalopatía aguda y degeneración grasa de las vísceras.
- Ocurre en menores de 18 años. Sucede tras infecciones víricas agudas, más frecuente tras respiratorias (sobre todo gripe) que tras exantemáticas (varicela). También se han implicado en su etiología: AAS toxinas, metabolopatías...



- Se sospecha ante un niño que presenta comienzo agudo de encefalopatía asociada a disfunción hepática, (cambios mentales, letargia, convulsiones, hepatomegalia sin ictericia, hipoglucemia, LCR hipertenso...)
- La biopsia hepática da el diagnóstico (infiltración grasa intracitoplasmática).
- Se trata en cuidados intensivos. Mortalidad 15-25%

MIR 98 (5864): ¿Cuál de los siguientes medicamentos parece aumentar el riesgo de que un niño con varicela se complique con un síndrome de Reye?

1. Ibuprofeno.
2. Acido acetilsalicílico.*
3. Paracetamol.
4. Ampicilina.
5. Aciclovir.



5. Infecciones víricas exantemáticas

Remitimos para el estudio de los exantemas propios de la infancia a la asignatura de Pediatría.

También es interesante ver la vacuna triple vírica en la asignatura de Medicina Preventiva, y la actitud ante contacto de riesgo de rubéola en el embarazo, en ginecología.

- **ERITEMA INFECCIOSO O QUINTA ENFERMEDAD:** Parvovirus B19. (Ver apartado 3.1.)
- **EXANTEMA SUBITO (ROSEOLA INFANTIL):** Virus herpes tipo 6. Bifásico: Pródromos de fiebre alta y faringitis 3 días, para bajar súbitamente la fiebre y aparecer exantema maculopapuloso o maculoso difuso en tórax y abdomen. (Ver Pediatría)
- **VARICELA:** Ver apartado 2.3 de este tema.
- **SARAMPION Y RUBEOLA** (Ver Pediatría)

OTROS EXANTEMAS VÍRICOS:

- **Fiebre aftosa o glosopeda:** Se debe a un picornavirus. Se adquiere por consumo de leche cruda o por contacto con animales. Cursa con vesículas sobre halo eritematoso en mucosa oral que aparece muy roja. Las vesículas dan lugar a úlceras dolorosas.
- **Estomatitis vesicular:** Similar, pero menos grave, se inicia como queilitis y a continuación las vesículas.
- También pueden producir exantemas los enterovirus, los adenovirus, el Epstein-Barr...

6. Infecciones por enterovirus

6.1. Caracterización

- **Virus pequeños ARN, no envueltos.** Pertenecen a la familia **Picornavirus**.
- Muy resistentes en el ambiente (éter, pH ácido...).
- Su huésped principal es el hombre. Su transmisión es fecal-oral, a través del contacto, agua...
- Sus cuadros son más frecuentes en verano y otoño.
- Comprenden:

- a) VIRUS DE LA HEPATITIS A
- b) POLIOVIRUS
- c) VIRUS ECHO
- d) VIRUS COXSACKIE A y B

6.2. Poliovirus

En el momento actual sólo importante la vacuna. En 1989 se declararon los dos últimos casos de polio en España. En 2002 la OMS declara a Europa como zona libre de polio.

A) EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA

- La transmisión es fecal-oral, a través de secreciones faríngeas y heces de personas infectadas.
- Penetra por la boca y se replica en tejido linfoide de orofaringe y tracto intestinal. El 90 % de las afecciones son asintomáticas o leves, pero tiene especial tropismo por el SNC, sobre todo motoneuronas del asta anterior de la médula y puede causar una **POLIOMIELITIS PARALITICA**, que cursa con parálisis flácida asimétrica y secuelas e incapacidades, secundarios a esa atrofia postpolio.

B) PROFILAXIS

Hay dos tipos de vacunas:

VPO: vacuna oral de virus vivos atenuados (Sabin):

- Tiene la ventaja de extender inmunidad en la población al eliminarse el virus por el tubo digestivo.
- Está contraindicada en inmunodeprimidos y en adultos donde puede producir enfermedad paralítica. No debe emplearse o hacerlo con mucha precaución en familiares de pacientes con inmunodeficiencias.

VPI: vacuna inactivada subcutánea (Salk):

- En nuestro país, desde el año 2004 la vacunación sistemática de la polio (calendario vacunal infantil) se hace con VPI: dosis a los 2, 4, 6 meses, con una 4ª dosis a los 18 meses.
- También se emplea VPI en adultos no inmunizados y con riesgo de exposición, inmunodeprimidos...

MIR 06 (8498): Señale la respuesta correcta respecto a la práctica de inmunización:

1. Las vacunas inactivadas causan enfermedad subclínica.
2. Las vacunas conjugadas son poco inmunógenas en menores de 2 años.
3. La polio inactivada (VPI) elimina el riesgo de polio paralítica asociada a la vacuna oral. *
4. La administración simultánea de varias vacunas compromete la eficacia de las mismas.
5. La triple vírica se ha de posponer en niños que mantienen contacto estrecho con una gestante no inmunizada.

6.3. Grupo Echo-Coxackie

A. CARACTERIZACION

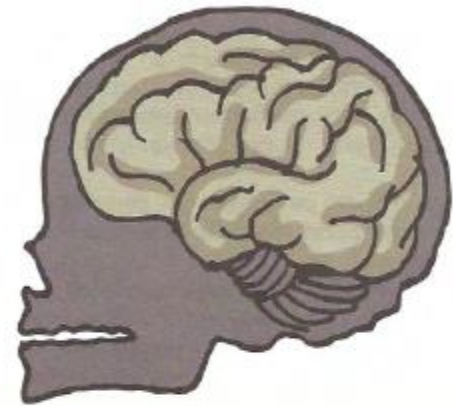
Tanto los virus echo como coxackie (grupos A y B) tienen varios serotipos. Tienen en común ser enterovirus, pequeños y citopáticos. Prevalen en verano y otoño. Una gran parte de sus infecciones son subclínicas, pero se reconocen como agentes etiológicos de distintas entidades que citamos a continuación.

B. CUADROS CLINICOS

a) MENINGITIS VIRAL O ASEPTICA:

Los enterovirus son responsables de la mayor parte de meningitis no bacterianas. La clínica es la de una meningitis. Cura de forma espontánea (a no ser que se complique con encefalitis). En el LCR observamos pleocitosis moderada (<500 células/microlitro), predominio mononuclear, glucosa normal y discreta elevación de proteínas.

Signos focales (hemiplejía, convulsiones) y LCR hemorrágico nos harían sospechar encefalitis por herpes I. El cultivo y la tinción Gram del LCR deben excluir etiología bacteriana o micótica.



b) HERPANGINA: Coxackie grupo A.

Afecta a lactantes y niños pequeños. Fiebre y lesiones vesiculosas sobre halo eritematoso, algunas ulceradas, en faringe, amígdalas, parte posterior de lengua y úvula. Curación espontánea.



c) **ENFERMEDAD MANO-PIE-BOCA:** Coxackie A 16. Exantema vesiculoso, afecta mucosa oral, manos, pies y área del pañal (vesículas intraepidérmicas). Puede ser generalizado.

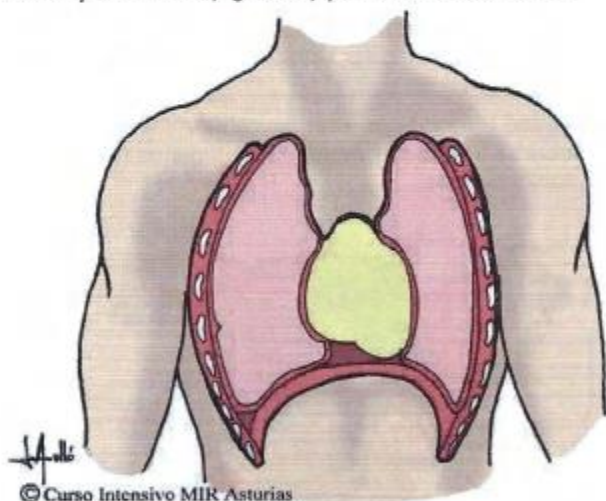


© Curso Intensivo MIR Asturias

Enfermedad mano-boca-pie



d) **PLEURODINIA EPIDÉMICA:** También conocida como Enfermedad de Bornholm o mialgia epidémica. Coxackie grupo B. Fiebre y dolor en epigastrio y parte inferior del tórax.



e) **MIOCARDITIS:** Debida a Coxackie B. También pericarditis y enfermedad respiratoria.

f) **OTROS CUADROS POR ENTEROVIRUS:** Parálisis flácida asimétrica (enfermedad paralítica similar a la polio), exantemas, gastroenteritis, conjuntivitis hemorrágica (enterovirus 70), enfermedad generalizada del recién nacido (grave), diabetes insulín-dependiente, artritis, nefritis aguda idiopática, Sd. hemolítico-urémico.

MIR 97 (FAMILIA) (5094): Niño de 4 años de edad que presenta fiebre de 38-39°C desde hace 48 horas, dolor al deglutir alimentos, cefalea y decaimiento. En la exploración tiene vesículas que asientan sobre un halo rojo, algunas ulceradas en número de 5-6, localizadas en pilares anteriores y úvula; amígdalas y faringe rojas. El diagnóstico debe ser:

1. Gingivo estomatitis herpética.
2. Faringitis estreptocócica.
3. Herpangina.
4. Enantema de varicela.
5. Fiebre faringoconjuntival.

MIR 99 (FAMILIA) (6060): Los agentes causales más frecuentes de meningitis viral son:

1. Arbovirus.
2. Herpesvirus.
3. Virus de la coriomeningitis linfocitaria.
4. Virus de la parotiditis epidémica.
5. Enterovirus.*

MIR 00 (FAMILIA) (6528): Una joven de 18 años con historia de anorexia y depresión leve en los últimos meses acude a un servicio de urgencias por cefalea y fiebre de cuatro días de evolución, por lo que fue tratada con un antibiótico que no recuerda. El examen neurológico evidenció leve rigidez de nuca, el escáner craneal fue normal. La punción lumbar mostró un LCR con 550 leucocitos por mm3, proteinorraquia de 350 mg/dl y glucorraquia de 8 mg/dl. Señale el diagnóstico menos probable, entre los siguientes:

1. Meningitis tuberculosa.
2. Meningitis por neumococo.
3. Meningitis por meningococo "decapitada".
4. Meningitis viral*
5. Meningitis por *Hemophilus influenzae*.

Nota: La glucorraquia es clave para contestar.

MIR 00 (6762): La miocarditis vírica:

1. Tiene una alta mortalidad a largo plazo.
2. Tiene una alta mortalidad en fase aguda.
3. La mayoría de enfermos evoluciona a miocardiopatía restrictiva.
4. La mayoría de enfermos se cura sin secuelas.*
5. Es más frecuente en ancianos que en jóvenes.

MIR 03 (7642): Un niño de 6 años acude a consulta por un cuadro de febrícula de 3 días de evolución, con dolor a la deglución. Los datos más relevantes de la exploración física son lesiones erosivas en el paladar y vesículas intraepidérmicas no agrupadas en palmas y plantas. Entre los siguientes diagnósticos, ¿cuál es el más probable?:

1. Eritema multiforme.
2. Rickettsiosis.
3. Síndrome de Steven-Johnson.
4. Enfermedad de pie, mano, boca.*
5. Deshidrosis.

MIR 2012 (9880): Paciente de 48 años que consulta por un cuadro de fiebre, cefalea frontal intensa y sensación nauseosa de 48 horas de evolución. A la exploración física presenta un estado general conservado. No tiene lesiones cutáneas. Se aprecia una discreta rigidez de nuca con signo de Kernig positivo. Ante la sospecha de meningitis se practica una punción lumbar que da salida a un líquido de aspecto claro, con proteínas 170 mg/dl, glucosa 54 mg/dl (glucosa plasmática 98 mg/dl) y células 280 con un 89% de linfocitos, ADA 4 UI/L. ¿Cuál es la causa más probable de la meningitis de este paciente?:

1. Neisseria meningitidis.
2. *Mycobacterium Tuberculosis*.
3. *Streptococcus pneumoniae*.
4. Enterovirus.*
5. Virus herpes 6.

La tríada de fiebre, cefalea y rigidez de nuca nos debe hacer sospechar siempre meningitis, en este caso nos confirman además este diagnóstico. Las manifestaciones clínicas de meningitis no suelen orientar específicamente al agente causal, aunque en un meningococo esperaríamos como más probable un paciente de menor edad y lesiones cutáneas, en caso de tuberculosis se afectan con más frecuencia niños, ancianos, inmunodeprimidos, y la clínica es más subaguda... pero el diagnóstico definitivo vendría por el estudio del LCR. En este caso tenemos un líquido claro, con linfocitosis, discreto aumento de proteínas y glucosa normal (niveles superiores al 50% de la glucemia), con lo que se trataría de una meningitis vírica, siendo la causa más frecuente los enterovirus (respuesta 4 correcta). Una meningitis bacteriana, meningococo o neumococo, nos darían un líquido turbio, con aumento de leucocitos polimorfonucleares, proteínas altas y glucosa baja (respuestas 1 y 3 incorrectas). El meningococo daría un líquido claro-fibrinoide, también con linfocitosis y aumento de proteínas, pero con glucosa baja y ADA elevada (respuesta 2 incorrecta). Se han descrito algunos casos de encefalo-meningitis por el virus herpes 6, aunque en niños, y es un agente que muy raramente puede producir este cuadro (respuesta 5 incorrecta).



repeMIR

Meningitis con LCR claro (3): 1.- **VÍRICA**: La más frecuente, enterovirus como agente causal principal, curso agudo, aumento de proteínas y linfocitos, glucosa normal. 2.- **TUBERCULOSA**: Curso subagudo, aumento de proteínas y linfocitos, glucosa baja, posible paresia de pares craneales y aumento de densidad de cisternas basales en TAC. 3.- **CRIPTOCOCO**: Pacientes inmunodeprimidos (sida), mínima rigidez de nuca, proteínas moderadamente altas, pleocitosis discreta (o no aumento), glucosa normal o baja, presión de apertura elevada, TAC normal lo más frecuente. (15+)



REPASO

La causa más frecuente en relación a infección en OROFARINGE... es ...

Faringitis en general	Virus
Faringoamigdalitis bacteriana	Estreptococos b-hemolíticos del grupo A (pyogenes)
Celulitis del suelo de la boca (angina de Ludwig)	Anaerobios (Fusobacterium)
Angina de Vincent	Anaerobios (fusobacterium) + espiroquetas (B. vincenti)
Absceso periamigdalino	S. pyogenes
Absceso cervical profundo	Anaerobios (peptoestreptococos), y muchas veces flora mixta (aerobios)
Epiglotitis	H. influenzae b (Hib) adultos Estreptococo en niños ?
Laringitis subglótica	Virus parainfluenza
Leucoplasia vellosa	Virus Epstein-Barr
Gingivostomatitis vesicular en el niño	Primoinfección virus herpes simple
Herpangina	Virus Coxackie A
Fiebre aftosa o glosopeda	Picornavirus

7. Otras enfermedades por virus RNA

No importancia en la historia del MIR

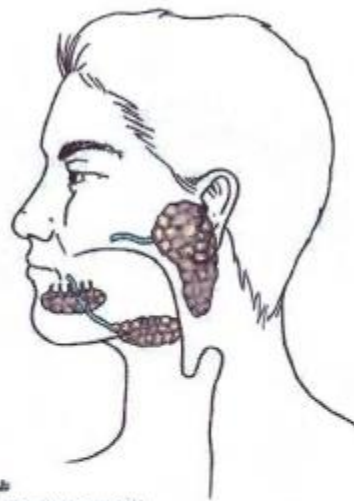
7.1. Parotiditis epidémica

A. ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

Causada por un paramixovirus cuyo único reservorio es el hombre. Se transmite por secreciones salivares. Afectación máxima en niños de 5 a 10 años. Mayor frecuencia en primavera.

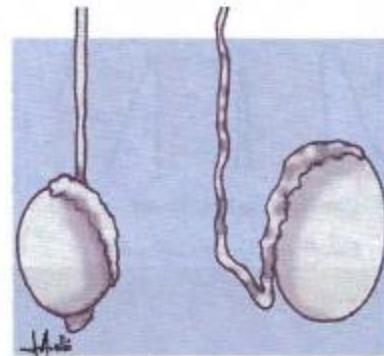
B. CLINICA

Cuadro general con adenitis salival.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

Puede complicarse con orquidoepididimitis en un 30 % de los varones tras pubertad. El cuadro se inicia unas 2 semanas tras la parotiditis y causa atrofia testicular en la mitad de los casos, (esterilidad si es bilateral).



© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

También puede complicarse con:

a) Meningitis aséptica: 60% tienen pleocitosis linfocítica en LCR, pero sólo un 10% tienen signos de meningitis y es raro la encefalitis.

b) Pancreatitis: Raro que se complique con pseudoquistes o shock. La hiperamilasemia no nos sirve para el diagnóstico pues la propia parotiditis la produce, sería más sensible la lipasa sérica y en ocasiones hay hiperglucemia.

C. TRATAMIENTO

Sintomático. Prednisona para alivio sintomático de la orquitis.

D. PROFILAXIS

Vacuna con virus vivos atenuados (triple vírica).

7.2. Rabia

- Enfermedad causada por virus neurotrópico (rabdovirus).
- El hombre se infecta por mordedura de perros (vector más importante) o gatos.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

- Tras pródrornos inespecífico aparece encefalitis con convulsiones, espasmos y alucinaciones.

- La presencia de **CUERPOS DE NEGRI** es patognomónico de rabia; se trata de cuerpos de inclusión citoplasmática eosinófilos que contienen partículas virales y se hallan en el asta de Ammon, tronco, corteza...

PROFILAXIS

- a) **Vacuna preexposición:** En espeleólogos, veterinarios... Es una vacuna de virus inactivados cultivados en células diploides humanas (VCDH), se dan 3 dosis.
- b) **Profilaxis postexposición:** Consiste en inmunización pasiva con suero antirrábico y vacuna, se dan 6 dosis. El tratamiento local de la herida también es importante.

7.3. Arbovirus-arenavirus

A. CARACTERIZACIÓN

Arbovirus significa virus transmitidos por artrópodos. Son virus frecuentes en los Trópicos.

B. CLASIFICACIÓN

Reoviridae

Fiebre del Colorado, Fiebre de Orungo

Togaviridae

Alphavirus: Encefalitis venezolana, Encefalitis equina.

Flaviviridae

- **Flavivirus transmitidos por mosquitos:** Fiebre amarilla, Dengue, Encefalitis de San Luis, Encefalitis japonesa.
- **Flavivirus transmitidos por garrapatas:** Encefalitis centroeuropa, Encefalitis rusa.

Rabdoviridae

- Vesiculovirus: Estomatitis vesiculosa
- Lisavirus: Rabia, Mokola

Filoviridae

- Virus Ebola.
- Virus de Marburg

Bunyaviridae

- Bunyavirus: Encefalitis de California
- Flebovirus: Fiebre de la mosca de la arena (flebotomos), Fiebre del valle del Rift
- Nairovirus: Fiebre hemorrágica de Crimea
- Hantavirus: Fiebre hemorrágica con síndrome renal

Arenaviridae

- Los arenavirus infectan a roedores, y el contagio resulta por contacto con estos roedores.
- Fiebre de Lassa, Coriomeningitis linfocitaria.

C. SÍNDROMES CLÍNICOS

Lo más frecuente es que sean cuadros subclínicos. Los síndromes clínicos podemos clasificarlos en estos grupos:

- Fiebre y mialgias (Virus de la Coriomeningitis linfocitaria, virus de la fiebre del Dengue)
- Artritis y exantemas
- Encefalitis
- Fiebres hemorrágicas:
 - Fiebre de Lassa: Fiebre, mialgias, erupciones, hemorragias.
 - Fiebre amarilla: Se transmite por la picadura del mosquito *Aedes aegypti*. Fiebre hemorrágica que se acompaña de necrosis hepática, vómitos negros, ictericia, anuria y delirium final.
 - Dengue: Apartado D.

Los virus de Marburg y Ebola producen una enfermedad febril con cefalea, mialgias, erupciones, diarrea, manifestaciones hemorrágicas y notable mortalidad.

D. DENGUE

Etiología y Epidemiología

El virus se transmite también por la picadura del mosquito *A. aegypti* y ocurre sobre todo en zonas tropicales y subtropicales (sudeste asiático, África central y Caribe). Frecuencia en aumento de casos importados en toda la Unión Europea.

Clínica

Hay una forma leve o dengue clásico, y una grave o dengue hemorrágico.

- **Dengue clásico o Fiebre del Dengue:** Cuadro súbito de fiebre (dura 1-2 días, desciende, aunque puede volver a elevarse), mialgias intensas, adenopatías y artralgias de grandes articulaciones ("fiebre quebrantahuesos"). A los 3-5 días exantema maculopapuloso pruriginoso, y signos de fragilidad capilar como epistaxis y petequias. En los casos importados lo más frecuente es fiebre, cefalea y fatiga, también dolor retroorbitario. En la analítica leucopenia con desviación izquierda, trombopenia y alteraciones de la función hepática.
- **Dengue hemorrágico o grave (forma hemorrágica o shock del dengue, DHF-SSD):** Afecta sobre todo a niños y en epidemias de dengue clásico. Parece debido a una infección secundaria por otro serotipo cuando la inmunidad todavía no es protectora, produciéndose lesión vascular por complejos anticuerpo-virus. La clínica inicial es similar, pero de forma brusca aparece inestabilidad hemodinámica, CID, shock y hemorragias digestivas masivas. También posible neumonía, encefalitis, derrame pleural... La OMS define DHF-SSD en un paciente con clínica compatible con dengue si aparecen los criterios: 1) fiebre, 2) hemorragias, 3) trombopenia y 4) hemoconcentración (Hto > 20% del valor basal).

Diagnóstico

Aislamiento del virus o identificación de antígenos (PCR). Demostración de IgM.

Tratamiento

Es sintomático (no usar AAS) y en el dengue hemorrágico la corrección del shock. No se dispone de vacuna.

MIR 03 (7621): ¿Qué es el dengue?:

1. Una enfermedad causada por un proxivirus.
2. Una enfermedad limitada a los países del centro de África.
3. Una enfermedad vírica que puede producir una fiebre hemorrágica.*
4. Una zoonosis que afecta al hombre ocasionalmente.
5. Una enfermedad vírica que ocasiona un eritema que evoluciona a mácula y pápula afectando fundamentalmente a la población infantil.

MIR 05 (8148): Un hombre de 32 años acudió a urgencias tres días después de volver de su viaje de luna de miel en Vietnam, por presentar fiebre elevada de cuatro días de duración con mialgias graves y cefalea intensa. El mismo día de su visita a urgencias comenzó a presentar un exantema maculo-papuloso pruriginoso. El examen de la sangre mostró los siguientes datos: Valor hematocrito 38%, Leucocitos 3700 p.mm³ con 82% neutrófilos y 12% linfocitos. Plaquetas 115.000 p.mm³. Placa de tórax normal. El paciente fue dado de alta con el diagnóstico de cuadro viral, en tratamiento con paracetamol y antihistamínicos para el picor. A las 48 horas volvió a urgencias con muy mal aspecto: estaba afebril, tenía confusión mental, se observaban petequias en antebrazos y piernas, edema en pies, TA 85/70. Pulso 110 l.p.min. de amplitud pequeño. En los nuevos exámenes de la sangre destacaban: Valor hematocrito 46%, leucocitos 3600 p.mm³ sin cambios en la fórmula y plaquetas 65.000 p.mm³. Glucosa 106 mg.p. dl. Creatinina 1,8 mg.p.dl. Sodio 126 mEq/l. Potasio 4,2 mEq/l. La placa de tórax mostraba un pequeño derrame pleural bilateral. ¿Cuál es, entre los siguientes, el diagnóstico más probable?:

1. Malaria por *Plasmodium Falcipararum*.
2. Dengue.*
3. Meningoencefalitis bacteriana.
4. Fiebre tifoidea.
5. Neumonía por *Legionella Neumophila*.

MIR 09 (9176): ¿Para cuál de las siguientes entidades **NO** se dispone en la práctica clínica de vacuna?:

1. Encefalitis japonesa.
2. Fiebre tifoidea.
3. Fiebre amarilla.
4. Rabia.
5. **Dengue.***

En la práctica clínica no está disponible la vacuna eficaz frente al Dengue (opción 5 correcta). Sí existe frente a otras arbovirosis muy prevalentes como la Fiebre amarilla (opción 2), elaborada a partir de virus vivos atenuados, con una eficacia del 95% y una protección de 10 años.

La medida fundamental para la profilaxis y control de la Rabia (opción 4) es la vacuna, que se obtiene a partir de cultivos celulares.

Frente al Virus de la Encefalitis Japonesa (opción 1) existe una vacuna eficaz, que contiene virus enteros de las cepas Nakayama-NIH o B Beijing.

La fiebre tifoidea está ocasionada por *Salmonella typhi* y frente a ella están disponibles vacunas cuya eficacia oscila entre el 50% y el 70%. La vacuna atenuada se administra por vía oral y la vacuna inactivada se administra por vía intramuscular.

MIR 10 (9411): Una mujer de 32 años ha viajado a Cuba de donde ha llegado hace tres días. Al día siguiente de su regreso acude a su médico de cabecera por **fiebre elevada, artromialgias intensas y cefalea** que le había comenzado antes de iniciar el viaje de regreso y le prescribe paracetamol. **Tres días más tarde** y sin haber experimentado mejoría presenta por la mañana un **exantema maculopapuloso pruriginoso** generalizado que es más intenso en miembros inferiores en donde **evoluciona a la formación de petequias** por lo que acude a urgencias. En las exploraciones complementarias no se aprecian datos relevantes excepto las **plaquetas 75.000/mm³** (hematocrito 36%, leucocitos 4.100 79% neutrófilos). ¿Cuál es el **diagnóstico** más probable?

1. Mononucleosis infecciosa.
2. Exantema alérgico.
3. Malaria por *Plasmodium falciparum*.
4. Fiebre tifoidea.
5. **Dengue.***

MIR 13 (10111): Acude a nuestra consulta un hombre de 54 años diagnosticado de diabetes mellitus tipo 2. Refiere **fiebre de 40°C con escalofríos y tiritona, artromialgias y cefalea** por lo que ha iniciado tratamiento con paracetamol. El cuadro se **inició 24 horas antes de su regreso a España**. **A los 3 días presenta un exantema maculo-papuloso generalizado que evoluciona a la formación de petequias** más intenso en miembros inferiores. Aporta analítica donde destaca **leucopenia con 3.200/mm³ y plaquetas 91.000/mm³ y elevación leve de aminotransferasas**. **La gota gruesa, extensión de sangre periférica, reacción en cadena de polimerasa (PCR) y antígeno de malaria son negativas**. ¿Cuál es el diagnóstico de sospecha más probable?

1. Infección por Coronavirus.
2. Coriomeningitis linfocitaria.
3. **Dengue.***
4. Infección por virus Chikungunya.
5. Encefalitis de Saint Louis.



repeMIR

Dengue: fiebre, cefalea, artromialgias (fiebre del quebrantahuesos), exantema, epistaxis y petequias, leucopenia, trombopenia y hemoconcentración. Lo produce un Flavivirus, se transmite por la picadura del mosquito *Aedes aegypti*. (4+)

7.4. Gastroenteritis por virus

Los principales responsables son **Rotavirus**, en niños, y **Virus Norwalk** (calicivirus), en adultos. Con menor frecuencia: Enterovirus, adenovirus intestinales, rotavirus atípicos (grupos B y C), coronavirus, astrovirus...

A. ROTAVIRUS

- RNA doble cadena y sin envueltas. **Familia Reoviridae**.
- Predominan en **meses fríos**.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2003

- Son más frecuentes en **lactantes** y niños pequeños constituyendo, **en menores de 3 años, la causa más frecuente de diarrea grave con deshidratación**.
- Los virus son los responsables de la mayoría de las gastroenteritis agudas de la infancia. De ellos, los rotavirus son los más frecuentes (20-50% de los niños ingresados por enteritis).
- Actúan infectando y destruyendo las células epiteliales intestinales, estas células maduras se reemplazan por otras inmaduras incapaces de reabsorber los nutrientes, produciéndose así una diarrea osmótica por malabsorción de nutrientes, sin observarse alteraciones enzimáticas.
- El cuadro suele ser de inicio brusco, cursa con diarrea, fiebre alta en un 30% de los casos, vómitos, y presencia de moco en las heces.



© Curso Intensivo MIR Asturias

- Se diagnostican detectando su antígeno en heces y por sondas ADN.
- También producen diarrea en el adulto, sobre todo ancianos, inmunodeprimidos, y a los familiares de los niños afectados.
- El **tratamiento** se basa en la rehidratación oral.
- Existe una **vacuna** oral que recomienda tanto el Comité Americano de Vacunas como la Asociación Española de Pediatría. Se daría dentro del calendario habitual con 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, pudiendo administrarse de manera conjunta con el resto de vacunas, (hay otro preparado que se administraría sólo 2 dosis también antes de los 6 meses).

B. VIRUS DE NORWALK , VIRUS SAPPORO Y VIRUS PEQUEÑOS AFINES

- Pertenecen a la familia de los calicivirus.
- La infección por virus de Norwalk también es muy frecuente y afecta de forma preferente a niños mayores y adultos.
- Se da durante todo el año.
- También causa epidemias transmitidas por helados de chocolate, ensaladas y ostras, epidemias de gastroenteritis vehiculadas por el agua y brotes epidémicos en instituciones como residencias geriátricas, campamentos, etc...



MIR 00 (6901): Lactante de 7 meses que desde 2 días antes, comienza con febrícula y algún vómito ocasional, y hoy comienza con deposiciones blandas al principio y más tarde se hacen líquidas, incrementándose los vómitos. Es invierno y el niño va a la guardería donde ha habido otros niños con un cuadro similar. ¿Cuál es la etiología más probable en este caso?:

1. *Salmonella Enteritidis*.
2. *Rotavirus*.*
3. *Campylobacter Yeyuni*.
4. *Yersinia Esterocolítica*.
5. *Adenovirus*.

MIR 04 (7985): Todos los siguientes virus tienen como célula diana la que se indica en cada caso, SALVO uno. Indíquela:

1. El virus de Epstein Barr los linfocitos B.
2. Los rinovirus las células epiteliales (receptor ICAM-1, proteína de adherencia de la superfamilia de las inmunoglobulinas).
3. El virus de la rabia las neuronas (receptor de acetilcolina).
4. Los reovirus las células epiteliales (receptor sialil oligosacáridos).*
5. El virus de la inmunodeficiencia humana los linfocitos T facilitadores (moléculas CD4).

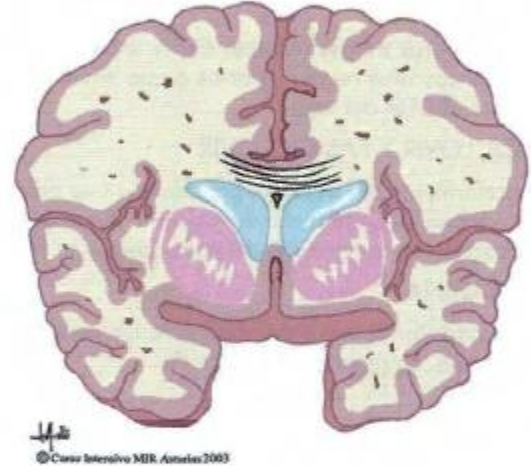
La adsorción es consecuencia de la interacción entre proteínas de la superficie viral y receptores de la membrana plasmática celular. Las opciones 2 a 4 incluyen cuatro virus ARN.

Los Rinovirus, poseen una proteína de cápside que se une a la molécula de "adherencia intercelular 1" de la superficie de las inmunoglobulinas (ICAM-1). Estos poseen muchos serotipos y pertenecen a la familia de los Picornaviridae, ésta comprende además a los Poliovirus, los virus Coxsackie A y B, los Enterovirus y los virus ECHO. Estos últimos poseen proteínas de cápside que se unen a una integrina. Los receptores de ácido siálico son los que reciben a las proyecciones de la membrana de envoltura de los virus gripales (la opción 4 es falsa). Los Reovirus ofertados en ella son virus ARN de doble cadena que agrupan a los Rotavirus y a los Reovirus propiamente dichos.

El virus de la rabia (opción 3) se incluye en los Rhabdovirus y penetra en el organismo a través de la epidermis o de las mucosas. El sistema nervioso periférico se infecta en los husos neuromusculares y neurotendinosos de las terminaciones nerviosas sensitivas amielínicas. A continuación se propaga centripetamente por el nervio hasta el SNC, probablemente a través del axoplasma del nervio periférico. Una vez que el virus alcanza el SNC se replica casi exclusivamente en la sustancia gris y luego se extiende centrifugamente por los nervios vegetativos hasta otros tejidos. El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) a través de la glicoproteína 120 (gp120) de su membrana de envoltura se une a los receptores CD4 de los linfocitos T facilitadores (opción 5). En la opción 1 se alude al único virus ADN de la pregunta y se afirma con certeza que su célula diana es el linfocito B, a cuyo receptor CD21 es capaz de unirse mediante una glicoproteína de membrana de envoltura.

7.5. Enfermedades por virus lentos

Enfermedades progresivas, de aparición lenta, causadas por virus convencionales o agentes infectantes (carecen de algunas propiedades víricas). La respuesta a la infección vírica surge varios años después de la infección inicial.



A. PANENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUBAGUDA:

Virus del sarampión

B. PANENCEFALITIS RUBEOLICA PROGRESIVA:

Virus de la rubéola

C. LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA:

Virus polio (JC)

1. Generalidades

Estudiaremos las micosis sistémicas. Dermatofitosis y otras micosis cutáneas se verán en Dermatología. Las enfermedades pulmonares por hipersensibilidad a hongos en Neumología.

1.1. Caracterización

Son células eucariotas y heterotrofas. Aparecen como levaduras o como hifas.

a) **LEVADURAS:** Hongos unicelulares, se reproducen por gemación.

b) **MOHOS:** Hongos pluricelulares, formados por filamentos o hifas. Constituyen micelios y se reproducen por esporas.

Hay especies con **dimorfismo:** Según el medio pueden crecer en forma de moho (cultivos) y en tejidos aparecer como levaduras.

- La mayoría de los hongos son aerobios.
- Tienen una pared constituida fundamentalmente por quitina y su membrana contiene fosfolípidos y esteroides.
- Se comportan como Grampositivos débiles
- Tienen de rojo con la reacción de Schiff y de negro con metenamina argéntica.
- Se demuestran mejor en presencia de KOH.
- Se cultivan en agar de Sabouraud.

1.3. Epidemiología general

- El **contagio** sucede a través de la piel o por inhalación de esporas.
- Hay hongos **patógenos primarios**, con una distribución geográfica específica (histoplasma, coccidioides...)
- Algunos hongos se comportan como **oportunistas:** Criptococo, Fomicetos, Aspergillus, Pneumocystis y Candida.

1.4. Diagnóstico

a) Aislar y demostrar el hongo de una muestra es un método menos sensible que el cultivo, pero más rápido; en ambos hay muchos falsos positivos, a veces es difícil saber si el hongo es un comensal.

b) El **estudio histológico** de tejidos invadidos, evidenciando la morfología distintiva del hongo, puede ser el método más valioso.

1.5. Quimioterapia antifúngica

A. MACROLIDOS POLIENICOS

- Nistatina y Anfotericina B
- Fungicidas. Aumentan la permeabilidad de la membrana al interactuar con esteroides (ergosterol).

NISTATINA

Antifúngico tópico, se emplea en piel y mucosas. Eficaz frente a Candida.

ANFOTERICINA B

- Sólo se puede dar IV. La forma clásica más utilizada es la vehiculada con desoxicolato. Hay una forma B liposomal que atraviesa mejor las barreras y se precisan menos dosis, por lo que se emplea más en pacientes con insuficiencia renal o que toman otros fármacos nefrotóxicos.
- **Alta toxicidad:** Sus efectos más importantes son la flebitis y la neurotoxicidad. También fiebre, hipotensión, disnea, hiperazoemia, hipopotasemia, anemia.....
- **Principales indicaciones:**
 - Candidiasis invasiva
 - Tratamiento inicial o de inducción de la meningitis criptocócica combinada con fluorocitosina.
 - Mucormicosis
 - Infecciones graves por hongos tipo histoplasma, coccidioides...

- Prevención de micosis en neutropénicos y trasplantados de pulmón y de médula.
- Tratamiento empírico de la neutropenia febril.

B. AZOLES

Fungistáticos. Inhiben la síntesis de ergosterol de la pared.

IMIDAZOLES:

(azoles de 1ª generación)

Se emplean fundamentalmente los de uso tópico: Clotrimazol, Miconazol, Tioconazol, Econazol...

TRIAZOLES:

Se emplean sobre todo los de uso sistémico:

- Fluconazol e Itraconazol (2ª generación),
- Voriconazol y Posaconazol (3ª generación).

INDICACIONES PRINCIPALES:

- **Fluconazol:** Es el azol que mejor se absorbe. Se emplea en candidiasis, tratamiento de consolidación de meningitis criptocócica tras el tratamiento de inducción con anfotericina B, profilaxis de micosis en pacientes trasplantados, tratamiento empírico de la neutropenia febril. No útil para hongos filamentosos.
- **Itraconazol:** alternativa al fluconazol en candidiasis, tratamiento de elección de esporotricosis.
- **Voriconazol:** Tratamiento de elección en aspergilosis invasiva y hongos emergentes como Fusarium. La 3ª generación de azoles amplía el espectro a hongos filamentosos.

EFFECTOS SECUNDARIOS:

En general bien tolerados (náuseas, vómitos...). Los azoles, y más los nuevos, presentan interacciones con numerosos fármacos, sobre todo los que se metabolizan a través del sistema P450.

C. EQUINOCANDINAS

- Capsosungina, Micafungina y Anidulafungina
- Son nuevos antifúngicos que inhiben la síntesis de glucano, y por tanto actúan sobre la pared.
- Activos frente a candida, aspergillus y pneumocystis. Criptococo es resistente.
- Sólo se dan vía iv. Pocos efectos adversos, no nefrotóxicos.

D. OTROS

GRISEOFULVINA

- Inhibe la división celular. Se acumula en la queratina en formación.
- Útil para dermatofitosis.

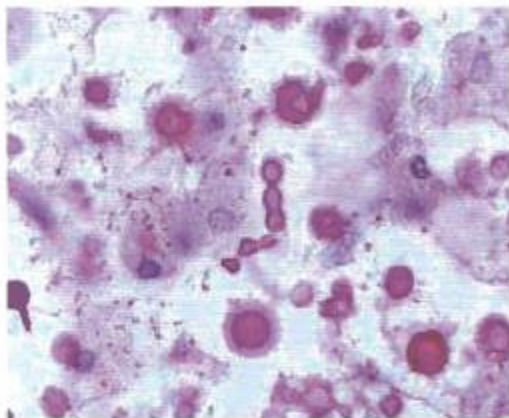
5-FLUOROCITOSINA

- En el hongo se convierte en 5-fluorouracilo, un antimetabolito que inhibe la síntesis de pirimidinas (interfiere en la síntesis del DNA y también RNA).
- Se asocia a Anfotericina pues sólo crea resistencias rápidamente. Su principal indicación es combinada con anfotericina B en el tratamiento inicial de la meningitis criptocócica.
- Produce neutropenia y trombopenia.

2. Criptococosis

2.1. Etiología

- **Cryptococcus neoformans.** Células redondas con aspecto de levaduras. Se reproduce por gemación.



- Se diferencian al menos cuatro serotipos por las características antigénicas capsulares.

2.2. Patogenia

- Se adquiere por inhalación de esporas (frecuentes en heces de palomas).
- Alta susceptibilidad los pacientes con inmunodepresión celular (trasplantes, linfomas o SIDA). El 80-90 % de casos de meningitis criptocócica se ven en pacientes infectados por VIH, con bajo recuento de linfocitos CD4.
- Aunque la puerta de entrada suele ser respiratoria, la presentación clínica más frecuente es neurológica, en forma de MENINGOENCEFALITIS, habitualmente subaguda o crónica.
- La afectación pulmonar suele ser asintomática y tiende a la resolución espontánea: nódulos o infiltrados en radiología torácica. La biopsia confirmaría el diagnóstico. En pacientes con Sida es más frecuente la presentación sintomática: tos, dolor torácico, hemoptisis...



- Un 10% de los pacientes tienen lesiones cutáneas (pápulas, nódulos, úlceras...) y la mayoría de estos padecen infección diseminada (afectación osteoarticular y multivisceral).

2.3. Meningoencefalitis

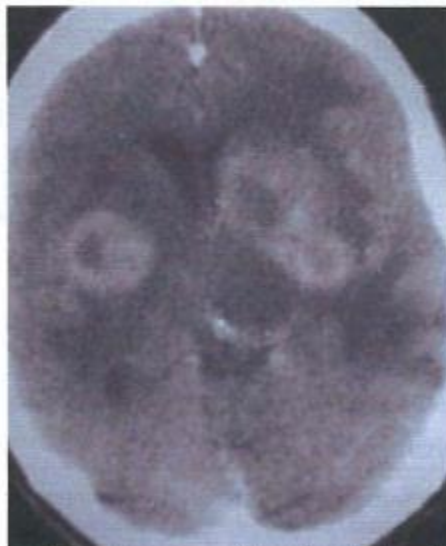
- Los síntomas más frecuentes son fiebre (suele ser poco elevada si aparece), cefalea, confusión...
- La rigidez de nuca es poco frecuente y leve.
- Aparece edema de papila y parálisis de pares en un tercio al diagnóstico.
- En pacientes inmunocompetentes y en casos más crónicos puede encontrarse hidrocefalia.
- En pacientes más inmunodeprimidos (Sida) el curso puede ser más agudo y el TAC suele ser normal.

DIAGNÓSTICO

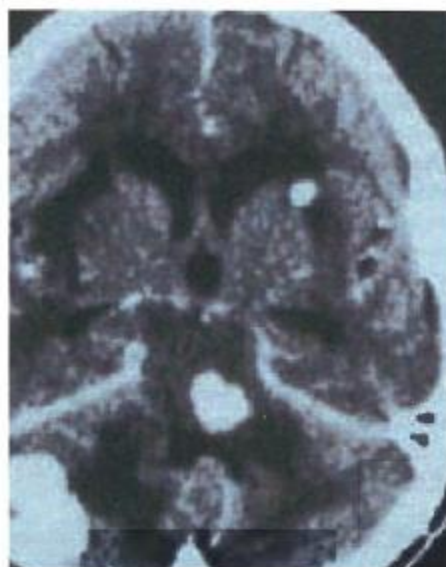
- LCR:
 - Presión de apertura elevada.
 - Proteínas moderadamente altas
 - Pleocitosis linfocítica discreta, a veces células normales

- Glucosa normal o baja.
- En los más inmunodeprimidos el LCR podría ser normal o con mínima pleocitosis y aumento de proteínas.

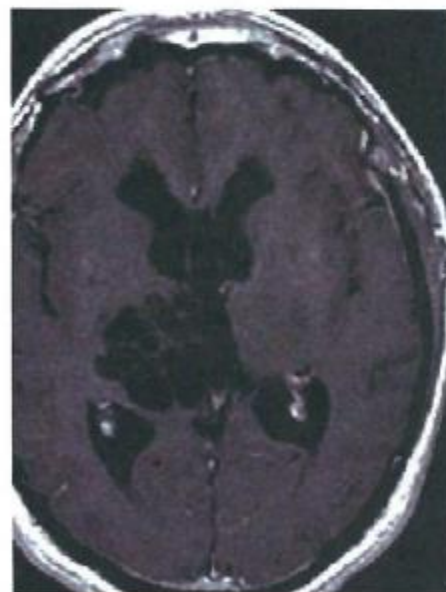
- RM y TAC: El TAC suele ser normal, sobre todo en pacientes más inmunodeprimidos. En un 10-15% de los casos hay criptocomas, lesiones focales hipodensas o isodensas que captan contraste de forma nodular o en anillo, pueden ser no distinguibles de otras lesiones ocupantes de espacio. RNM puede mostrar dilatación de los espacios de Virchow-Robin.



Lesiones anulares en zonas gangliobasales derecha e izquierda.

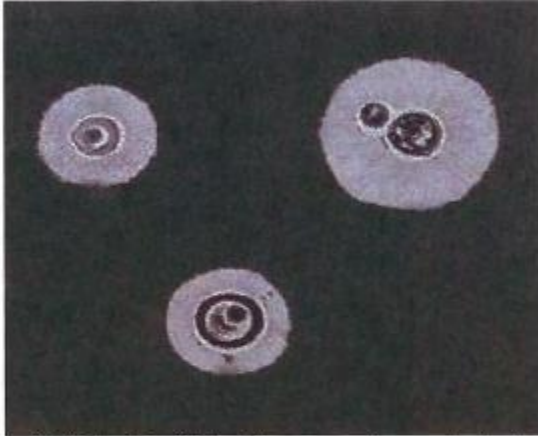


Lesión con captación de contraste de forma nodular



Dilatación espacios Virchow-Robin

- La **tinción con "tinta china"** del sedimento permite visualizar la cápsula (80% de sensibilidad en pacientes con Sida y 50% en pacientes no VIH).



La tinción tinta china tiñe toda la preparación excepto la cápsula

- El **cultivo** (medio de Sabouraud) confirma el diagnóstico (+ >90%).
- La **determinación de antígenos capsulares** en LCR y suero es una técnica rápida, y muy sensible y específica (>95%).

2.4. Tratamiento

- **Afectación pulmonar:** en inmunocompetentes puede tratarse con fluconazol, sobre todo los sintomáticos.
- **Meningoencefalitis:** Tratamiento de inducción con **Anfotericina B sola o combinada con fluorocitosina** (unas 2 semanas), seguido de tratamiento de consolidación con **fluconazol oral** (unas 10 semanas). En pacientes con Sida se recomienda un tratamiento de mantenimiento indefinido con fluconazol vía oral para evitar recaídas. Se puede plantear retirarlo en pacientes que alcancen una reconstitución inmunológica con la terapia antirretroviral.
- El itraconazol es alternativa al fluconazol en tratamiento de mantenimiento.
- Los pacientes con Sida infectados por criptococo pueden tener un síndrome de reconstitución inmune con síntomas neurológicos tipo cefalea, 1-6 semanas tras inicio del tratamiento antirretroviral (TAR), por lo que se aconseja posponer el inicio del TAR hasta la estabilización clínica de la infección criptocócica (unos dos meses).
- Si la presión LCR es superior a 30 cmH₂O puede ser necesario hacer punciones lumbares repetidas o incluso derivación lumboperitoneal.

MIR 99 (FAMILIA) (6048): Señale cuál de los siguientes gérmenes **NO** es un patógeno común en pacientes **neutropénicos**:

1. **Cryptococcus**.*
2. Staphylococcus.
3. Pseudomonas.
4. Candida.
5. Aspergillus.

MIR 02 (7368): Paciente de 30 años **seropositivo VIH** conocido desde 5 años antes, con antecedentes de neumonía por *P. Carinii*, que consulta por **cefalea** desde 10 días antes. La exploración física muestra como datos más relevantes **mínima rigidez de nuca y temperatura de 37,5°C, fondo de ojo normal, TAC: ligera atrofia cortical**. La punción lumbar da salida a **líquido claro con 40 células mononucleares, proteínas: 90 mgrs%, glucosa: 30 mg%** (glucemia: 90 mg%). Señalar de entre las siguientes, la **causa** más probable:

1. Herpesvirus tipo 8.
2. Listeria.
3. **Criptococo**.*
4. CMV.
5. VIH.

MIR 04 (7889): Un paciente de 40 años diagnosticado de **infección por VIH** (virus de la inmunodeficiencia humana) hace 10 años que no sigue tratamiento antirretroviral presenta síntomas compatibles con candidiasis esofágica y además refiere **un cuadro de 10 días de evolución de cefalea, fiebre, vómitos y en las últimas 24 horas disminución del nivel de conciencia**; la exploración física muestra **confusión y rigidez de nuca, el TAC de cráneo es normal y en la punción lumbar existe una presión de apertura elevada, no se ven células y las proteínas son del 300 mg/dl**. El cuadro es compatible con:

1. Hipertensión intracraneal benigna.
2. Hidrocefalia.
3. Meningitis tuberculosa.
4. **Meningitis criptocócica**.*
5. Toxoplasmosis cerebral.

En la hipertensión intracraneal benigna (opción 1) y en la hidrocefalia (opción 2) no existen alteraciones de las proteínas en el LCR. En la meningitis tuberculosa (opción 3), el LCR muestra recuento leucocitario elevado (al contrario de lo que ocurre en el paciente en el que no se ven células). La toxoplasmosis cerebral (opción 5) suele cursar con fiebre, cefalea y déficits neurológicos focales y en el TAC se pueden constatar una o múltiples lesiones con refuerzo en anillo del contraste.

MIR 08 (9029): Ante un cuadro de **fiebre de 39°C, cefalea y afectación del nivel de conciencia** en un paciente de **16 años, sin inmunodeficiencia conocida** ni sospechada, ¿qué determinación en LCR le interesaría **MENOS** conocer en un primer acercamiento etiológico?:

1. PCR de herpes virus humano 1 y 2 (HUH-1 y HUH-2).
2. **Aglutinación látex de Cryptococcus neoformans**.*
3. PCR de enterovirus.
4. Gram y cultivo bacteriológico.
5. Antígenos bacterianos de Neisseria meningitidis, Hemophilus influenzae y Streptococcus pneumoniae.



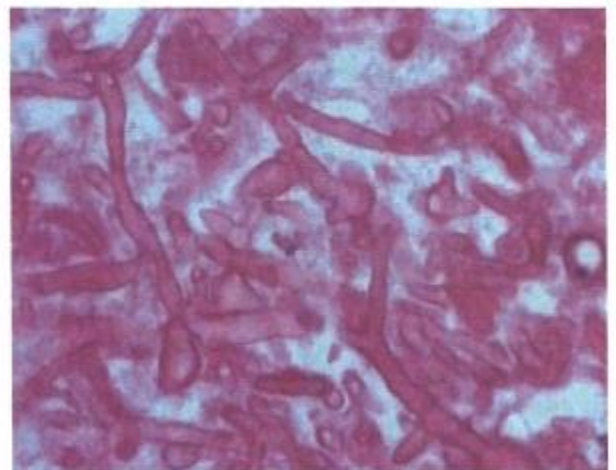
repeMIR

Meningitis con LCR claro (3): 1.- **VIRICA**: La más frecuente, enterovirus como agente causal principal, curso agudo, aumento de proteínas y linfocitos, glucosa normal. 2.- **TUBERCULOSA**: Curso subagudo, aumento de proteínas y linfocitos, glucosa baja, posible parestesia de pares craneales y aumento de densidad de cisternas basales en TAC. 3.- **CRIPCOCOCO**: Pacientes inmunodeprimidos (sida), mínima rigidez de nuca, proteínas moderadamente altas, pleocitosis discreta (o no aumento), glucosa normal o baja, presión de apertura elevada, TAC normal lo más frecuente. (15+)

3. Mucormicosis o ficomicosis

3.1. Etiología

Mohos micomicetos (*Rhizomucor, Rhizopus...*). Tienen **hifas amplias no tabicadas, ramificadas en ángulo recto**.



3.2. Patogenia

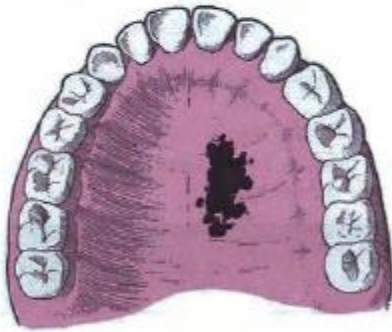
- Producen distintas formas clínicas asociadas a diferentes procesos subyacentes.

- Las hifas invaden mucosas y vasos con posterior trombosis y necrosis de los tejidos.
- En inmunodeprimidos puede ocurrir una diseminación sistémica.

3.3. Clínica

A. FORMA RINOCEREBRAL U ORBITARIA

- Se asocia a **diabetes descompensada (cetoacidosis)**.
- La infección se inicia en la nariz, los micelios invaden mucosas y se extienden a senos, órbita y cerebro.
- Causa fiebre, cefalea, congestión nasal y rinorrea sanguinolenta, los cornetes pueden aparecer necróticos, y es característico que en el paladar duro aparezca una zona de **necrosis negra** bien delimitada, que respeta la línea media.



©Curso Intensivo MIR Asturias

- Al invadir órbita produce proptosis y afectación de pares craneales con diplopia... el paciente se encuentra semicomatoso.



©Curso Intensivo MIR Asturias

- Curso fulminante con alta mortalidad.
- LCR puede ser normal.
- Rx suele mostrar opacificación de senos, es más útil TAC para valorar extensión.



TAC: Velamiento celdillas etmoidales, seno maxilar izquierdo y seno esfenoidal

B. FORMA PULMONAR

Sucede en pacientes con linfomas y leucosis mal controlados. Cursa con fiebre, hemoptisis e infiltrados pulmonares con gran variedad de imágenes.

C. FORMA GASTROINTESTINAL

Se asocia a desnutrición y uremia; trombosis, úlceras necróticas y gangrena del tracto GI.

3.4. Diagnóstico

- Dada la necesidad de tratamiento precoz puede hacerse diagnóstico de presunción con el examen de muestras evidenciando las hifas en preparaciones con KOH, siendo el método más rápido.
- El diagnóstico de certeza exige métodos invasivos: biopsia y estudio histológico: hifas anchas no tabicadas con ramificaciones en ángulo recto. La confirmación de la especie sería por cultivo.

3.5. Tratamiento

Amfotericina B IV y extirpación quirúrgica de tejidos afectos. Mal pronóstico a pesar de tratamiento correcto.

MIR 99 (6313): Una mujer de 40 años, diabética en tratamiento con insulina, ingresa por cetoacidosis. Unos días después de su recuperación metabólica comienza con fiebre, dolor facial, cefalea, disminución del nivel de conciencia y enrojecimiento nasal con lesión negra en fosa nasal derecha, ¿Cuál de estos diagnósticos es más probable?:

1. Enfermedad de Wegener.
2. Endocarditis por *S. aureus*.
3. Infección por Mucor.*
4. Carcinoma epidermoide.
5. Infección por *M. tuberculosis*.

MIR 01 (7106): Un paciente con 57 años y diabetes mellitus mal controlada, comienza con fiebre, dolor profundo en seno maxilar, congestión y secreción nasal serosanguinolenta. Se instaura tratamiento antibiótico sin objetivar mejoría. En la evolución de la enfermedad aparece ptosis parpebral y deterioro del nivel de conciencia. En la TC se aprecia opacificación de senos maxilares y frontales. Se extrae muestra del seno y en el laboratorio de microbiología informan de la presencia de hifas no tabicadas. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?:

1. Aspergilosis.
2. Mucormicosis.*
3. Candidiasis invasora.
4. Actinomicosis.
5. Rinosporidiosis.



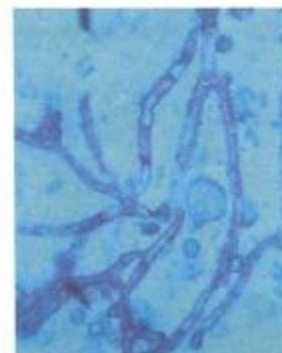
repeMIR

Mucormicosis: infección del área nasal en diabéticos mal controlados. (7+)

4. Aspergilosis

4.1. Etiología

- La especie más frecuente es *Aspergillus fumigatus*. Forma hifas tabicadas, ramificadas en ángulo agudo.



- Hongo abundante en nuestro medio. Se adquiere por inhalación de esporas.

4.2. Clínica

A. ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALERGICA

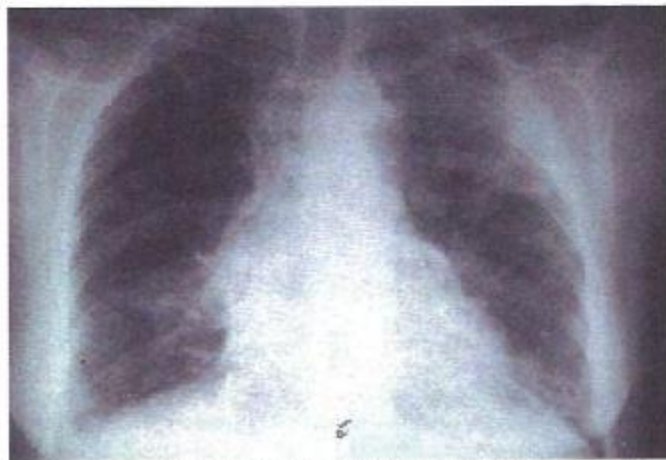
Hipersensibilidad al hongo. El diagnóstico se establece con 5 criterios primarios o 4 primarios y 2 secundarios. Se trata con corticoides. Ver Neumología.

Criterios Primarios

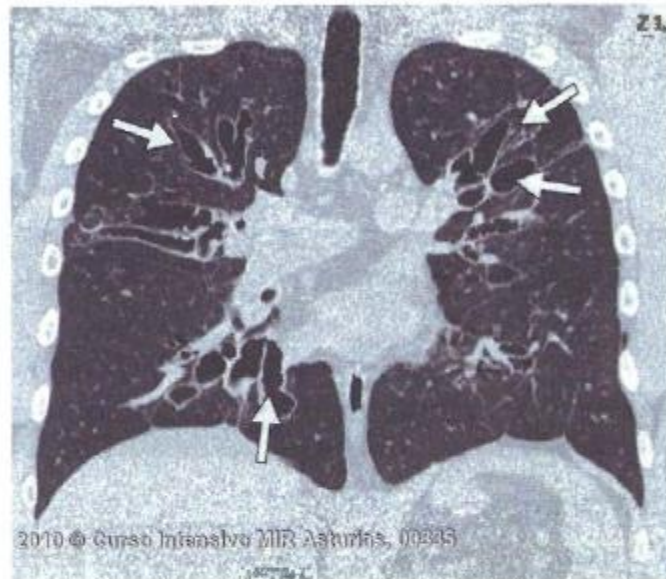
- Asma bronquial crónico
- Bronquiectasias proximales
- Infiltrados pulmonares fugaces
- Aumento de IgE
- Eosinofilia
- Precipitinas frente a *Aspergillus*
- Reactividad cutánea inmediata

Criterios Secundarios

- Tapones mucosos en esputo
- Aspergillus* en esputo
- Reactividad cutánea semiretardada



Aspergilosis broncopulmonar alérgica



TC con reconstrucción coronal con ventana de pulmón, que muestra múltiples dilataciones proximales del sistema bronquial, en relación con bronquiectasias por *Aspergillus*.



TC pulmonar: bronquiectasias centrales (proximales) con contenido en su interior (flechas) en paciente asmático. *Aspergilosis broncopulmonar alérgica*. (al estar ocupadas por contenido, generalmente secreciones, tapones de moco,... las bronquiectasias se ven como estructuras lineales de densidad agua que no hay que confundir con vasos).

B. ASPERGILOSIS PULMONAR

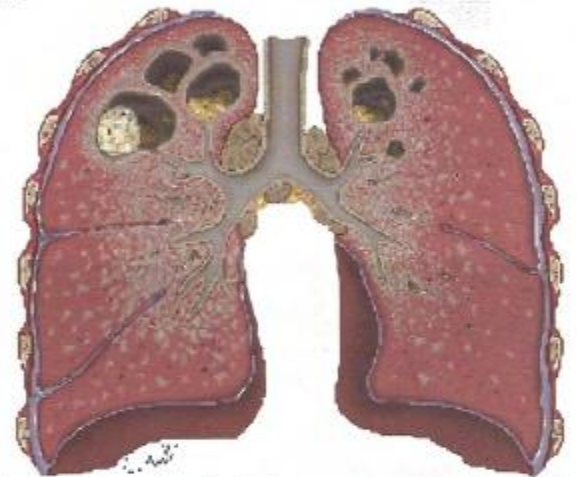
Cursa con tos crónica productiva y hemoptisis. Enfermedad crónica pulmonar preexistente.



TC de tórax con ventana de pulmón que muestra dos nódulos pulmonares, uno en cada pulmón, de bordes mal definidos en relación con *aspergilosis pulmonar*.

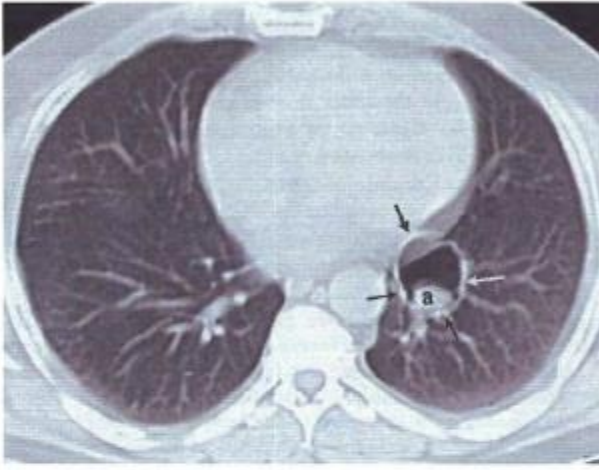
C. ASPERGILOMA O BOLA FUNGICA

- Acúmulo de hifas en quistes o cavidades pulmonares previas, lo más frecuente es que sean de tuberculosis. La espondilitis anquilopoyética predispone por la rigidez torácica.



Aspergiloma que ha colonizado una caverna tuberculosa antigua

- Cursa con tos crónica, hemoptisis, pérdida de peso.
- Rx tórax da imagen densa redondeada ocupando la cavidad, con imagen en semilunar o halo menisco.
- Precipitinas positivas muy elevadas.
- Si hay hemoptisis severa se hace lobectomía. Alternativa: anfotericina B transtorácica intracavitaria.



TC pulmonar. Se observa una cavidad pulmonar de paredes finas en el lóbulo inferior izquierdo (flechas) en cuyo interior se observa un aspergilo-
ma (a). Puede verse en las imágenes como la bola de hongos se movi-
liza al poner al paciente en decúbito prono.



TC de tórax con ventana de pulmón que muestra pérdida de volumen
con lesiones cavitadas y masas en su interior en relación con aspergilo-
ma en una cavidad tuberculosa.

D. ASPERGILOSIS INVASIVA

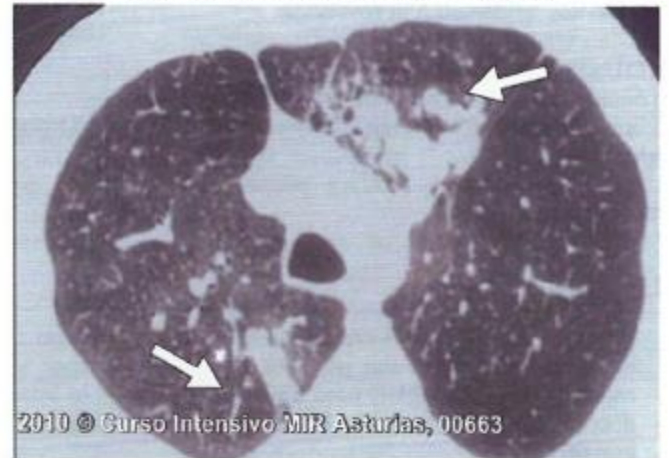
ASPERGILOSIS INVASIVA AGUDA:

- Inmunodeprimidos. Los factores de riesgo más importantes son:
 - a) Neutropenia (leucemias...)
 - b) Corticoterapia.
 - c) Cirugía, prótesis, trasplantes.
- La forma pulmonar es la más frecuente: **Neumonía aguda cavitada y refractaria al tratamiento antibiótico.** Alta mortalidad y tendencia a diseminación.
- Radiología: La imagen característica es de condensación cavitada con base pleural. Es típica la presencia del "signo del halo o contorno semilunar".

Nota: La imagen más precoz en TAC es el signo del halo (zona de atenuación por colección de aire alrededor de una lesión nodular), al progresar la lesión aparece el signo de la media luna, que es más tardío y generalmente asociado a la recuperación inmunológica del paciente. Este signo se considera típico de cualquier colonización de *Aspergillus* de cavidades preexistentes o retracción del pulmón infartado en aspergilosis invasiva, aunque no es patognomónico, se puede ver en otras situaciones.



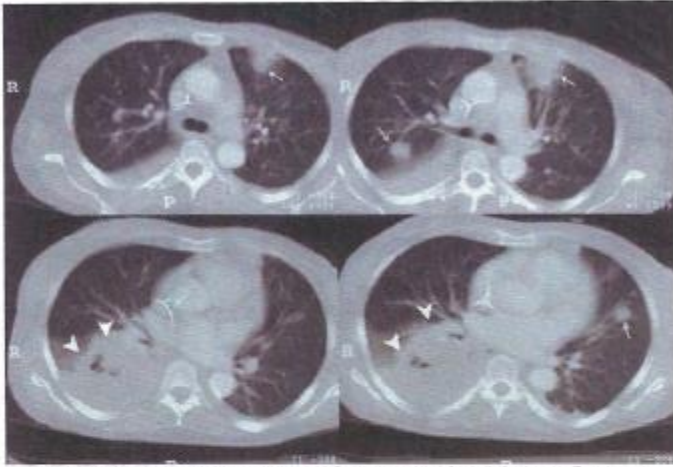
Signo del halo menisco o contorno semilunar.



TC de tórax con ventana de pulmón que muestra bronquiectasias asociadas a condensación y masas algodonosas en una aspergilosis broncopulmonar invasiva.



TC de tórax con ventana de pulmón, que muestra una masa cavitada en el lóbulo inferior derecho con mamelones en su interior, compatible con *Aspergillus*.



TC pulmonar, cortes axiales a diferentes niveles del tórax. Paciente trasplantado renal con fiebre. Se observan varios nódulos (flechas) y una condensación con áreas de cavitación (puntas de flecha) en el lóbulo inferior derecho: Aspergilosis invasiva.

- Otras formas de aspergilosis invasiva: **Rinosinusitis invasora** (fiebre, epistaxis y secreción nasal purulenta), endoftalmítis, afectación cutánea, traqueobronquítis, endocarditis...

ASPERGILOSIS INVASIVA CRÓNICA:

- O también **neumonía crónica necrosante**. Se ve en pacientes con neumoopatías crónicas (EPOC), enfermedad granulomatosa crónica, infección VIH, alcoholismo, corticoides....
- Proceso de lenta evolución que cursa con febrícula, tos productiva crónica y afectación del estado general.
- **Radiología:** Infiltrados crónicos en lóbulos superiores. También hay tendencia a la cavitación.

E. OTROS CUADROS

- Sinusitis. Otitis externa micótica...
- Bronquioloalveolitis alérgica extrínseca: *A. clavatus* en trabajadores de la malta
- Aspergillus flavus* produce aflatoxina, relacionada con cáncer hepático.
- Asma bronquial extrínseca

4.3. Diagnóstico

- Los cultivos y exámenes directos (aislamiento o hallazgo de hifas) tienen valor si son positivos repetidamente (por ser contaminante frecuente), pero como ya vimos en la introducción el mejor método es la **demonstración histológica de invasión tisular**.
- Se están desarrollando técnicas para detectar antígenos (diagnóstico precoz).
- Se acepta instauración de tratamiento en individuos de alto riesgo con un sólo aislamiento en esputo...

4.4. Tratamiento

- De elección Voriconazol
- Alternativas: Anfotericina B liposómica, caspofungina, posaconazol.
- A veces se asocia cirugía (lobectomías si hemoptisis graves).

MIR 95 (4208): ¿Qué diagnóstico más probable le sugiere la aparición de un infiltrado pulmonar nuevo en un paciente tratado de leucemia aguda, con neutropenia profunda (< 100 granulocitos/mm³) y que ha recibido terapia antibacteriana de amplio espectro durante 3 semanas?:

1. Neumonía por *Pneumocystis carinii*.
2. Neumonía por hongos*.
3. Afectación pulmonar por la leucemia.
4. Neumonitis vírica.
5. Neumonía bacteriana.

MIR 97 (5279): Un paciente de 79 años con bronquitis crónica, en tratamiento broncodilatador y, en el último mes, con prednisona 15 mgr al día, ingresa en el hospital por fiebre, tos y dolor torácico. En la radiografía de tórax se evidencian infiltrados múltiples cavitados. En varias muestras de esputo se observan hifas. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

1. Neumonía por *Candida albicans*.
2. Colonización por *Aspergillus* sp.
3. Aspergilosis pulmonar invasiva.
4. Candidiasis pulmonar diseminada.
5. Abscesos bacterianos con candidas saprofitas.

La aspergilosis pulmonar invasiva (opción 3) es el diagnóstico más compatible con este cuadro. Se manifiesta como un cuadro neumónico agudo con clara tendencia a la producción de cavitación, y con ausencia de respuesta a antibióticos. El diagnóstico más fiable lo obtendríamos de la biopsia, pero en los casos de neumonía en neutropénicos, o inmunodeprimidos, y especialmente en niños, el aislamiento de hifas en el esputo sugiere el diagnóstico. La aspergilosis pulmonar invasiva ocurre casi exclusivamente en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo: neutropénicos (menos de 500 neutrófilos por microlitro) y tratados con corticoides y con citotóxicos. La simple colonización por *Aspergillus* (opción 2) es muy frecuente, pero cursa sin clínica y en la pregunta se nos plantea una neumonía con fiebre y cavitación. Los abscesos bacterianos suelen ser únicos. La candidiasis pulmonar expresa una forma de diseminación hematológica, en el contexto de una candidemia generalizada, y suele mostrar un infiltrado difuso, vagamente nodular, o forma unos infiltrados centrales en alas de mariposa, que recuerdan el edema de pulmón. En el diagnóstico de candidiasis superficiales es útil la observación de pseudohifas en las muestras, pero en las candidiasis sistémicas es preciso realizar hemocultivo o cultivos específicos, de forma que la presencia de hifas en esputo es muy orientativo a aspergilosis.

MIR 01 (7010): Mujer de 65 años, con antecedentes de asma crónico y crisis frecuentes que precisan tratamiento con glucocorticoides por vía sistémica, la última hace 15 días. Una semana antes de ingresar en el hospital comienza con tos, expectoración amarillenta, en ocasiones con sangre, seguido de fiebre y aparición de disnea, que no mejora a pesar del tratamiento con amoxicilina-clavulánico. En la placa de tórax al ingreso en el hospital se observan múltiples nódulos pulmonares, mal definidos, alguno de ellos cavitado. De los diagnósticos siguientes, ¿cuál es el más probable?:

1. Neumonía viral.
2. Infección por *Aspergillus fumigatus**.
3. Infección por *Streptococcus pneumoniae*.
4. Infección por *Legionella pneumophyla*.
5. Neumonía por *Candida albicans*.

MIR 05 (8142): *Aspergillus fumigatus* puede estar implicado en una amplia variedad de cuadros clínicos. De las siguientes ¿cuál NO es una manifestación clínica habitualmente causada por este microorganismo?:

1. Neumonía en granulopénicos.
2. Salpingitis*.
3. Otitis aspergilar de colonización.
4. Colonización de cavernas tuberculosas.
5. Asma alérgico.

MIR 10 (9405): Un paciente inmunodeficiente que presenta en la radiografía de tórax/TC una neumonía con el signo del halo menisco o contorno semilunar sugiere infección por:

1. *Staphylococcus aureus*.
2. *Streptococcus pneumoniae*.
3. *Candida albicans*.
4. *Pseudomonas aeruginosa*.
5. *Aspergillus fumigatus**.

MIR 13 (10110): Un paciente en tratamiento quimioterápico por leucemia ingresa por una neumonía para la que se ha prescrito tratamiento con cefepime. En una Rx/TAC tórax se observa un infiltrado con el signo del halo y menisco semilunar. La lesión es periférica y se indica una punción transtorácica para toma de muestras. Hasta tener los resultados histológicos y microbiológicos definitivos, ¿qué antimicrobiano añadiría al tratamiento?

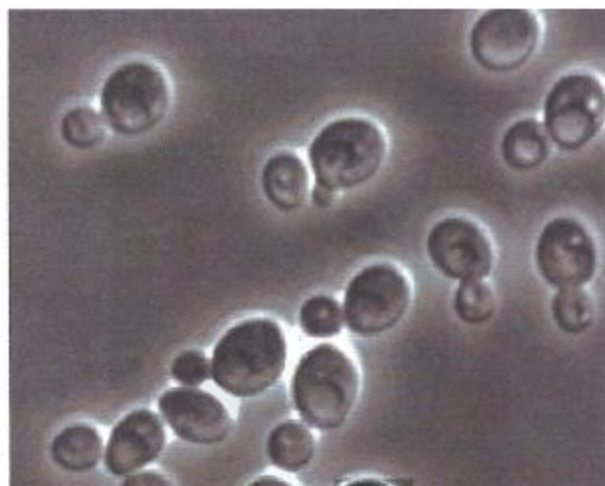
1. Ganciclovir.
2. Caspofungina.
3. Fluconazol.
4. Piperacilina-tazobactam.
5. Voriconazol. *

Ante una neumonía en paciente con tratamiento quimioterápico, y por tanto posible neutropenia, tenemos que sospechar la posibilidad de hongos, sobre todo si no responde a antibióticos o está a tratamiento con antibióticos como es el caso. Si además nos dan el signo del halo y menisco semilunar, que es prácticamente patognomónico de aspergillus, la primera posibilidad es este hongo y el tratamiento de elección el voriconazol. Hay otra pregunta en el MIR de este mismo año 2013 donde nos presentan una neumonía en un paciente neutropénico, pero con la clínica y radiología de una neumonía típica y sin referencia a tratamiento o resistencia a tratamiento antibiótico, por lo que en ese caso el neumococo era la causa más probable.

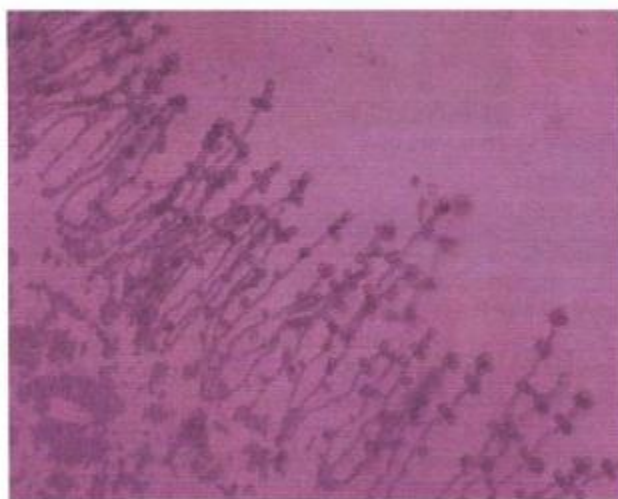
5. Candidiasis

5.1. Etiología y microbiología

- Las especies causantes de enfermedad en el hombre viven como comensales en boca, vagina y heces. Candida albicans es la más importante.
- Levadura con forma oval y se reproduce por gemación. En medios especiales y en tejidos forma hifas y pseudohifas.



Levaduras de candida



Formación de pseudohifas

- Candida albicans se caracteriza por formar tubos germinales y clamidosporas, importante para su identificación en cultivos.



Tubo germinal: Extensión filamentososa de la levadura, sin estrechamiento en su origen (típico de candida).



Clamidosporas: células de resistencia, pared gruesa.

5.2. Candidiasis mucocutáneas o superficiales

A. FACTORES FAVORECEDORES

Enfermedad hematológica maligna, diabetes, embarazo (3ºT), corticoides, antibióticos de amplio espectro, maceración cutánea, humedad, falta de higiene, inmunodepresión, infección VIH...

B. CUADROS CLINICOS

A) CANDIDIASIS BUCAL:

Muguet: membranas blanquecinas caseosas que se desprenden dejando superficies hemorrágicas. Es indoloro, más frecuente en niños. La inhalación de corticoides (asmáticos, EPOC...) es el factor de riesgo más importante. En pacientes infectados por VIH la asociación de muguet con bajo recuento CD4+ es un signo de rápida evolución a SIDA.



Muguet

Queilitis angular: Grietas dolorosas en ángulos de la boca.

B) CANDIDIASIS CUTÁNEA:

Intértrigo: Afecta pliegues submamaros, genitocrurales... Zonas eritematosas, brillantes y maceradas, con lesiones satélite y fisuras en el fondo de los pliegues.



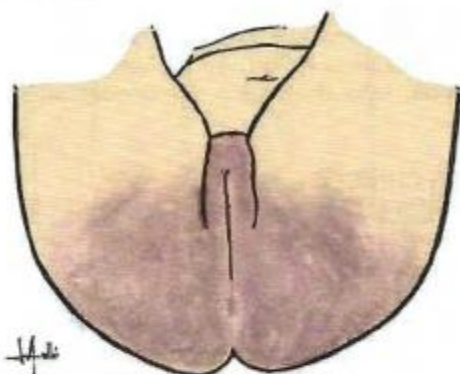
Intértrigo submamario

- Erosión interdigital:



© Curso Intensivo MIR Asturias

- Candidiasis del área del pañal: frecuente en lactantes por humedad a ese nivel.



© Curso Intensivo MIR Asturias

Dermatitis del pañal

- Paroniquia: onicomiosis con afectación de la base de la uña en personas que tienen las manos húmedas.



- Balanitis, foliculitis...

C) VULVOVAGINITIS Y BALANITIS:

VULVOVAGINITIS

- Es la forma más frecuente de vulvovaginitis.
- La mayoría de casos en mujeres no se deben a transmisión sexual, y pueden estar implicados otros factores (toma de anovulatorios, falta de higiene, diabetes, tipo de ropa interior, etc...), en el varón la balanitis por candida sí suele ser por transmisión sexual.
- **Clinica:** Prurito, leucorrea blanquecina con grumos blancos caseosos, dispaurenia.
- **Diagnóstico:** Examen microscópico con KOH + para hifas. pH ácido (< 4,5).

BALANITIS CANDIDIÁSICA

- Balanitis es la afectación del glande, si también se afecta el prepucio hablamos de balanopostitis. En el varón sí son cuadros de transmisión sexual.
- La clínica consiste en pápulas o pústulas, muy pruriginosas, que evolucionan a pequeñas erosiones, y enrojecimiento del área afectada.

D) CANDIDIASIS ESOFÁGICA:

- Las lesiones suelen afectar el tercio distal del esófago: placas blanquecinas y úlceras.
- Puede ser asintomática o cursar con dolor retroesternal y disfagia.
- En niños puede ser por extensión de una candidiasis oral. En el adulto se ve en casos de inmunodepresión celular (sida, corticoides, diabetes, neoplasias...), así tenemos que la candidiasis bucofaringea es frecuente en pacientes VIH, pero en fases avanzadas, cuando el recuento de linfocitos CD4 baja de 100/mm³ puede afectarse el esófago, siendo la esofagitis enfermedad definitiva de SIDA en estos pacientes.



Esofagograma en un caso de esofagitis por candida: flujo muy irregular del bario

E) CANDIDIASIS MUCOCUTÁNEA CRÓNICA O GRANULOMA POR CANDIDA:

- Se considera componente del síndrome de poliendocrinopatía inmunitaria causado por mutación de un gen regulador de la autoinmunidad y se relaciona con disfunción de células T y con hipofunción de paratiroides, tiroides o suprarrenales (Ver Endocrinología)
- Suele iniciarse en infancia como un muguet persistente, posteriormente se producen lesiones hiperqueratósicas en piel y mucosas, alopecia, distrofias ungueales, y evoluciona de forma crónica hacia la formación de granulomas deformantes.

MIR 00 (6855): Ama de casa que desde hace varios años presenta enrojecimiento de los pliegues proximales de las uñas de varios dedos de las manos que ocasionalmente le supuran. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

1. Dermatitis de contacto.
2. Psoriasis.
3. Paroniquia candidiásica crónica.*
4. Liquen plano.
5. Dermofitosis.

MIR 13 (10215): Joven de 24 años que a los 3 días de un contacto sexual de riesgo presenta numerosas lesiones pustulosas, pequeñas, muy pruriginosas y que evolucionan a diminutas erosiones afectando todo el glande y cara interna del prepucio. Señale cuál es, entre las siguientes, la orientación diagnóstica más probable:

1. Candidiasis genital.*
2. Chancroide.
3. Sífilis secundaria.
4. Balanitis por Tricomonas.
5. Infección fúngica por dermatofitos.

La vulvovaginitis por candida en la mujer puede ser por múltiples causas (antibióticos, anovulatorios, diabetes, falta de higiene...), pero la candidiasis genital en el varón suele ser por transmisión sexual, hablamos de balanitis si la afectación es del glande, y balanopostitis si también se afecta el prepucio. La clínica consiste en pápulas o pústulas, muy pruriginosas, que evolucionan a pequeñas erosiones, y enrojecimiento del área afectada. El Chancroide o Chancro Blando está originado por *Haemophilus ducreyi*, endémico de África, Asia, Caribe y Sudamérica. Se manifiesta con una o pocas pápulas eritematosas indoloras, que evolucionan a pústulas en dos-tres días y que se ulceran. La Sífilis secundaria se desarrolla entre las 4 y 10 semanas después de la aparición del chancro. Las lesiones mucocutáneas son las sífilides y entre las erupciones más habituales cabe citar: examen maculoso o roseoliforme (roséola sífilítica), maculopapuloso, folicular, anular y pustuloso. La Trichomoniasis presenta un período de incubación de 4-18 días y en el varón es a menudo asintomática, pero a veces se acompaña de disuria, prurito y secreción purulenta (uretritis). Los Dermatofitos son hongos parásitos de la queratina y requieren un período de incubación más prolongado. Originan afectación cutánea, de las uñas y de los pelos.

5.3. Candidiasis sistémica o invasora

A. FACTORES PREDISPONENTES

Inmunodepresión (neutropenia), bajo peso al nacer en recién nacidos, tratamientos con corticoides, antibioticoterapia de amplio espectro...

La mayoría de las levaduras son de la propia flora del paciente (origen endógeno), y también son importantes las colonizaciones a partir de catéteres, sondas, dispositivos intravenosos (diálisis, nutrición parenteral...). Las intervenciones quirúrgicas, al alterar mucosas y piel, también favorecen la invasión.



La ADVP facilita la invasión por candida, que suele estar en la heroína contaminada, (heroína marrón por el limón que se utiliza en la preparación).



En pacientes VIH+ la afectación de bronquios, tráquea y pulmón aparece cuando el recuento de CD4+ es inferior a 100/mm³ y es un criterio definidor de SIDA.

B. ANATOMIA PATOLOGICA

La lesión típica son los abscesos en múltiples órganos.

C. CUADROS CLINICOS

Pueden variar desde un proceso febril a una sepsis con fiebre, toxicidad, hipotensión, nódulos cutáneos, endoftalmítis, candidiasis pulmonar, artritis, osteomielitis, meningitis... e incluso shock séptico.

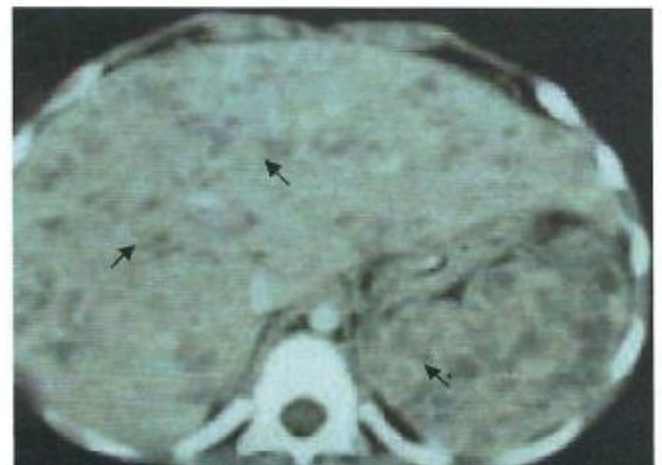
a) Afectación ocular: Muy frecuente en los cuadros de diseminación hematogena de Candida. Se produce una endoftalmítis con exudados algodonosos en retina, vitritis y uveítis anterior.



Bridas vítreas tras endoftalmítis candidiásica

b) Candidiasis urinaria: Cistitis, pielitis, necrosis de papilas, abscesos renales. Se relaciona con obstrucción de vías urinarias.

c) Candidiasis hepatoesplénica: También llamada candidiasis diseminada crónica. Cursa con fiebre, elevación de fosfatasa alcalina y numerosos abscesos pequeños en vísceras abdominales. Suele verse en pacientes con leucemia aguda que se recuperan de una intensa neutropenia.



1. Introducción

1.1. Generalidades

a) Organismos unicelulares, eucariotas, móviles y en general, aerobios.

b) La mayoría, en condiciones no favorables, forman **QUISTES**, formas resistentes e infectivas. La forma vegetativa se llama **TROFOZOITO**. Las amebas y los flagelados también producen quistes de reproducción, no sólo de protección, el núcleo se divide en la fase quística para dar lugar a varios trofozoitos tras el enquistamiento.

c) La reproducción puede ser sexual (Plasmodio) o asexual (Tripanosoma).

1.2. Clasificación

La clasificación suele establecerse según sus características móviles. Veremos también sus cuadros clínicos más importantes.

RIZOPODOS (Pseudópodos)	FLAGELADOS (Flagelos)	CILIADOS (Cilios)	ESPOROZOOS (Intracelulares, poco móviles o inmóviles)
AMEBAS <i>Entamoeba histolytica</i> Infección intestinal y absceso hepático. <i>Naegleria</i> Meningoencefalitis amebiana. <i>Acanthamoeba</i> Meningoencefalitis amebiana y queratitis	LAMBLIAS <i>Giardia lamblia</i> Giardiasis. TRIPANOSOMAS <i>T. brucei</i> Enfermedad del sueño <i>T. cruzi</i> Enfermedad de Chagas TRICHOMONAS <i>Trichomona vaginalis</i> Tricomoniasis. <i>Dientamoeba fragilis</i> Antes se considerada ameba, se incluye ahora en Trichomonas; se ha demostrado que es un flagelado que ha perdido los flagelos. LEISHMANIAS <i>Leishmania donovani -o infantum-</i> Kala-azar. <i>Leishmania tropica</i> Botón de Oriente. <i>Leishmania braziliense</i> Espundia.	<i>Balantidium coli</i> Cuadro disentérico.	PLASMODIOS <i>P. falciparum, vivax, ovale y malariae</i> Paludismo o Malaria BABESIA Babesiosis (zoonosis) TOXOPLASMA <i>T. gondii</i> Toxoplasmosis.

MIR 00 (6962): ¿Cuál de los siguientes agentes infecciosos NO es un protozoo?

1. *Toxoplasma Gondii*.
2. *Acanthamoeba*.
3. *Tripanosoma Cruzi*.
4. *Strongiloides Stercolaris*.*
5. *Leishmania Donovanii*.

1.3. Fármacos antiprotozoarios

Esquema de los más utilizados. (No importante en el MIR).

1.3.1. METALES PESADOS

Inhiben enzimas al unirse a grupos sulfhidrílo.

A. MELARSOPROL

Compuesto arsenical que se usa en la enfermedad del sueño cuando fallan otros menos tóxicos o cuando se afecta el SNC.

B. ANTIMONIALES

Utilizados en Leishmaniasis.

1.3.2. QUINOLINAS

Quinina y derivados. Fármacos antipalúdicos. La mayoría se intercalan dentro del ADN bloqueando su síntesis. Se concentran en hematíes y destruyen los esquizontes intracelulares.

A. QUININA

Por su alta toxicidad (acúfenos, arritmias, hipotensión...) su uso se restringe a cepas multirresistentes de *P. falciparum*.

B. CLOROQUINA

El más usado. Vigilar retinopatía.

C. PRIMAQUINA

Se utiliza para eliminar los parásitos acantonados en hígado. Por su efecto oxidante puede producir metahemoglobinemia y anemia hemolítica.
Contraindicado en déficit G6PD.

D. MEFLOQUINA

Utilizado cuando hay resistencias a cloroquina.

1.3.3. ANTAGONISTAS DEL FOLATO

A. **TRIMETOPRIM SULFAMETOXAZOL** (Ver capítulo antibióticos)

B. **PIRIMETAMINA**

Paludismo y Toxoplasmosis.

C. **PROGUANIL**

Profilaxis antipalúdica.

Estos fármacos pueden producir efectos tóxicos por el déficit de folato, sobre todo reacciones cutáneas.

1.3.4. NITROIMIDAZOLES

Interaccionan con compuestos de bajo potencial redox que poseen Trichomonas, Giardias, Amebas y también bacterias anaerobias estrictas. Se forman productos intermediarios que matan estas células, y se piensa que es por alquilación del ADN.

A. **METRONIDAZOL**

Ver capítulo de antibióticos

B. **TINIDAZOL**

Nuevo, menos mutagénico y más eficaz.

1.3.5. OTROS

A. **ELFORNITINA**

Inhibe la decarboxilasa ornitina. Se prevee que sustituirá al Melarsoprol en el tratamiento de la Tripanosomiasis del SNC.

B. **NIFURTIMOX**

Produce alquilación del ADN. Se emplea en la enfermedad de Chagas aguda.

C. **SURAMIN**

Tripanosomiasis africana.

D. **YODOQUINOL**

Amebiasis intestinal.

E. **PENTAMIDINA**

Se une al ADN. Es alternativa en la Pneumocistosis. También útil frente a leishmanias y tripanosomas, pero muy tóxico. Utilizados en Leishmaniasis.

2. Amebiasis

2.1. Etiología

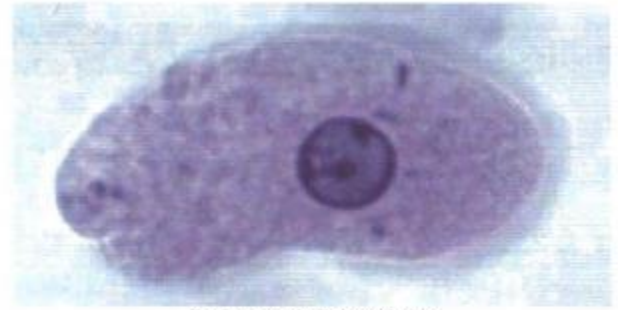
Infección por *Entamoeba histolytica*. Tiene dos formas:

A. **QUISTE**: forma infecciosa y de resistencia.

B. **TROFOZOITO**: forma móvil parasitaria.



Quiste de *E. histolytica* (contiene hasta 4 núcleos)



Trofozoito de *E. histolytica*

E. histolytica no se diferencia morfológicamente de otra especie comensal, no invasiva y mucho más prevalente, *E. dispar*, pero son dos especies genética e inmunológicamente diferentes.

2.2. Epidemiología

Frecuente en algunas zonas (endémicas). En éstas el contagio es fecal-oral: indirecto (agua, comidas...), o directo (persona a persona). En países no endémicos los enfermos se infectan en general fuera (viajes).



Favorecen infección: corticoides, desnutrición, VIH, embarazo...

2.3. Patogenia

- Los quistes infectantes liberarán trofozoitos en intestino: Pueden causar una colonización asintomática o bien producir úlceras, abscesos, hemorragias... Son típicas las **úlceras mucosas** separadas unas de otras por mucosa normal.
- Los sitios más afectados por orden son: ciego, colon ascendente, recto, sigmoide...
- También pueden penetrar la pared y llegar al hígado a través de la vena porta, causando la **amebiasis hepática**: desde aquí podrían llegar a pulmón y pleura derechos.

2.4. Clínica

A. AMEBIASIS INTESTINAL

El cuadro varía desde asintomático hasta **disentería**: heces con moco, sangre y muchos trofozoitos, **hepatomegalia dolorosa e hipersensibilidad abdominal**. No obstante, la mayoría de los pacientes son portadores y excretores asintomáticos de quistes (predominando *E. dispar* en asintomáticos).

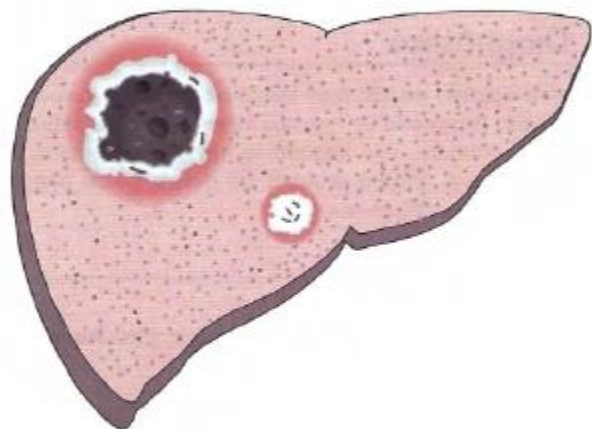
Raras las complicaciones: Ameboma o masa de tejido de granulación por invasión muscular, hemorragia, perforación, colitis ulcerosa postdisentérica.

B. AMEBIASIS HEPATICA

En la enfermedad extraintestinal o invasora predomina *E. histolytica*.

- a) **HEPATITIS AMEBIANA**: Hepatomegalia dolorosa que acompaña a una colitis. Hay inflamación periportal inespecífica. No invasión amebiana.

b) **ABSCESO HEPATICO:** Ocurre tras afección colónica asintomática. Se caracteriza por ser único, localizado en lóbulo derecho y por contener un pus achocolatado. La clínica debuta desde unas semanas a unos 4 meses después de haber estado en la zona endémica. Cursa con fiebre en picos, hepatomegalia dolorosa y sudoración. Puede complicarse con empiema pleural o extensión a pericardio.



2.5. Diagnóstico

A. AMEBIASIS INTESTINAL

a) **Sospecha:** clínica y epidemiología. La sigmoidoscopia puede mostrar las típicas úlceras.

b) **Demstración:**

- Los quistes de ambas amebas no pueden diferenciarse por microscopio, por lo que es necesario el examen en fresco de heces aislando los trofozoitos hematófagos de *E. histolytica*.
- También útiles las pruebas inmunológicas: Las amebas patógenas (*E. histolytica*) se adhieren a las células epiteliales mediante lectinas. Hay pruebas de ELISA para detectar antígeno de la lectina en heces recientes, antígenos que no se encuentran en amebas comensales (*E. dispar*).

B. ABSCESO HEPATICO

- **Ecografía, TAC y RNM:** El absceso aparece redondo e hipoecogénico. La Rx tórax puede mostrar elevación de hemidiafragma derecho con derrame pleural y atelectasia.



- **Serología:** Importante en el diagnóstico de enfermedad invasora, ya que solamente *E. histolytica* produce anticuerpos que podemos detectar por técnicas de ELISA o hemaglutinación.
- **Biopsia de aspiración:** Se ve pus achocolatado sin leucocitos ni amebas. Estas están en la pared y se puede biopsiar con aguja de Vim-Silverman. La biopsia no es necesaria la mayoría de las veces, es suficiente con una serología y aislamiento de las amebas en heces.

2.6. Tratamiento

A. PORTADOR ASINTOMATICO:

Amebicidas intestinales: Iodoquinol, paromomicina. Los pacientes infectados por *E. dispar* no se tratan.

B. ENFERMEDAD CLINICA

(Colitis o enfermedad extraintestinal)

Amebicidas tisulares: Metronidazol, tinidazol + amebicida intestinal.

MIR 99 (6302): Un paciente de 46 años, que viajó a la India hace 4 meses, acude al hospital con fiebre y dolor abdominal de tres días de evolución. A la exploración física el dolor parece localizarse en el hipocondrio derecho. En la analítica general tan sólo destaca leucocitosis. La ecografía abdominal muestra una imagen de 5 cm en lóbulo hepático izquierdo sugerente de absceso. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA?:

1. Una muestra de heces para parásitos y cultivo convencional nos podría dar el diagnóstico.
2. Si en el aspirado del absceso el líquido es espeso y acelular, la primera posibilidad diagnóstica es *Entamoeba histolytica*.
3. El tiempo transcurrido desde su viaje a la India apoya el diagnóstico de absceso hepático amebiano.
4. El aspirado es necesario para realizar el diagnóstico.*
5. El metronidazol es una buena opción terapéutica inicial.

MIR 04 (7989): La diferencia entre *Entamoeba histolytica* y *Entamoeba dispar* (patógena y comensal respectivamente) se hace en los laboratorios de microbiología clínica por:

1. Estudio de las diferencias morfológicas (microscópica) con ayuda de una tinción permanente.
2. Estudio de las diferencias metabólicas (Galería metabólica).
3. Estudio de sus diferencias antigénicas mediante pruebas inmunológicas.*
4. Estudio de las características diferenciales de la movilidad (pseudópodos).
5. Tan sólo puede establecerse mediante secuenciación del rRNA.

El estudio de las diferencias morfológicas (opción 1) y de la movilidad (opción 4) no permiten distinguir entre patógeno (*E. histolytica*) y comensal (*E. dispar*). Las diferencias se establecen en el sentido de que los pacientes con amebiasis invasora presentan isoenzimas características, antígenos de superficie, marcadores de ADN y propiedades de virulencia diferenciados. Obviamente la opción 5 representa una modalidad de establecer diferencias, pero no en el modo restrictivo en el que lo expresa (tan sólo...) y por supuesto no aplicable a la práctica asistencial habitual en el laboratorio de microbiología clínica.

MIR 06 (8507): El diagnóstico de laboratorio de un paciente en el que se sospecha absceso hepático debido a *Entamoeba histolytica* debe incluir:

1. Examen parasitológico de las heces y detección de anticuerpos específicos por técnica de hemaglutinación.*
2. Examen parasitológico de las heces y estudio de una extensión de sangre teñida por Giemsa.
3. Estudio de una extensión de sangre teñida por Giemsa y hemocultivo.
4. Intradermorreacción cutánea con un antígeno amebiano específico.
5. Cultivo de una muestra de pus obtenida por punción.



repeMIR

El diagnóstico de un paciente en el que se sospecha absceso hepático por *E. histolytica* se realiza con examen parasitológico en heces, serología y estudio del hígado con métodos de imagen. (2+)

3. Otras amebas

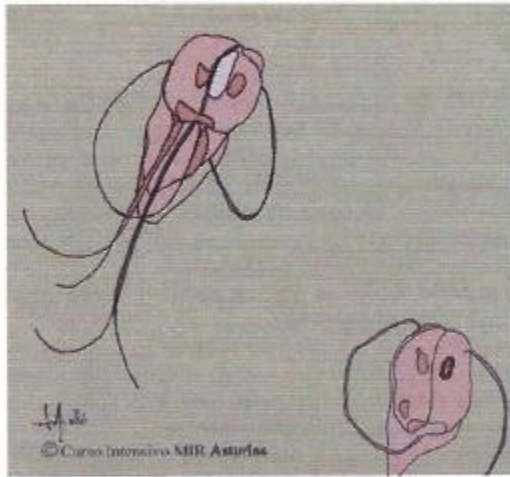
Amebas de aguas dulces. Más frecuentes en los Trópicos.

- **Naegleria.** Produce una meningocencefalitis mortal con LCR hemorrágico y purulento. Se trata con Anfotericina B.
- **Acanthamoeba** afecta adultos inmunodeprimidos. Causa formas más crónicas y benignas de meningoencefalitis (granulomatosa). También queratitis graves por contaminación.

4. Giardiasis

4.1. Etiología

Giardia lamblia o *intestinalis*. Es un parásito flagelado (4 pares de flagelos). Tiene una forma de "cometa" con una especie de ventosa en su parte central.



Muestra con *Giardias*

4.2. Epidemiología

Distribución mundial. La transmisión es fecal-oral y puede ser por contagio:

A) **Indirecto:** agua contaminada, comida...

Se consideran factores de riesgo: viajes, aclorhidria e inmunodepresión. El déficit de IgA predispone a giardiasis. La lactancia natural previene.



B) **Directo:** (persona-persona), niños en guarderías, contactos homosexuales...

4.3. Patogenia

- Cada quiste produce dos trofozoitos. El trofozoito se multiplica por fisión binaria y se fija a la mucosa de duodeno y yeyuno mediante una ventosa que posee en su parte central.
- Producen inflamación de microvellosidades, con infiltrado linfocitario y malabsorción. Se implican varios mecanismos: bloqueo mecánico de microvellosidades, consumo competitivo de nutrientes, lesión de la mucosa con alteración de disacaridasas y peptidasas...
- Los parásitos se eliminan por heces en forma de quistes.

4.4. Clínica

- Con más frecuencia asintomática.
- **Forma aguda:** diarrea autolimitada, heces fétidas y esteatorreicas, dolor cólico.
- **Forma crónica:** diarrea intermitente o crónica, flatulencia, heces pastosas, astenia, pérdida de peso y puede originar malabsorción.

4.5. Diagnóstico

- Estudio repetido de heces en busca de quistes o trofozoitos.
- Como esa búsqueda es muchas veces negativa, sobre todo en casos crónicos, con frecuencia hay que recurrir al aspirado duodenal. Existen pruebas de detección de antígenos en heces (inmunofluorescencia).

4.6. Tratamiento

- **Metronidazol.**
- **Otras posibilidades:** Tinidazol, Nitazoxanida, Paromomicina...

MIR 94 (3614): Paciente con cuadro de diarrea, alternando con períodos de estreñimiento, asociado a molestias abdominales y síndrome de mala absorción. Como datos más importantes a destacar están: una endoscopia de colon normal y un déficit de IgA. El cuadro clínico es sugerente de:

1. Infección crónica intestinal por Giardia lamblia.*
2. Síndrome de colon irritable.
3. Tuberculosis intestinal.
4. Abuso de laxantes osmóticos.
5. Aneurisma en arterias mesentéricas.

MIR 00 (6725): Son propios de la infestación por *Giardia Intestinalis* o *Giardia Lamblia* las siguientes características, EXCEPTO una:

1. Puede producir gastroenteritis agudas.
2. Puede producir diarreas prolongadas con malabsorción y pérdida de peso.
3. Con frecuencia hay que recurrir al examen del aspirado yeyunal para el diagnóstico.
4. Es causa frecuente de vulvovaginitis por su migración anovular.*
5. Puede eliminarse con Metronidazol oral.

La migración anovular es propia de oxiuros, ver tema parásitos.

MIR 06 (8402): Un cooperante sanitario de 36 años de edad que trabaja en los trópicos, sufre desde hace dos meses un cuadro abdominal intermitente de nauseas, heces pastosas, flatulencia, meteorismo y que le han llevado a perder tres Kg. de peso. ¿Cuál de los siguientes microorganismos sería con mayor probabilidad el responsable del cuadro?:

1. *Trichomonas hominis*.
2. *Staphylococcus aureus* enterotoxigénico.
3. *Entamoeba coli*.
4. *Vibrio cholerae*.
5. *Giardia lamblia*.*



repeMIR

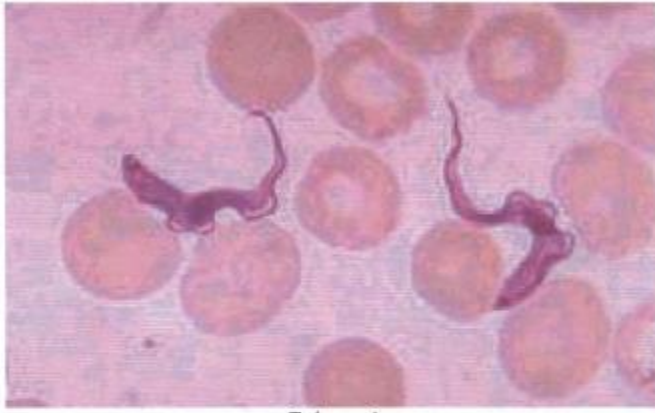
Giardia lamblia produce diarrea crónica con malabsorción intestinal. (4+)

5. Tripanosomiasis

5.1. Tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño

A. ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

- *T. brucei*: variedad rhodesiense (oriental) y gambiense (occidental).



T. brucei

- Sólo se encuentran en África. Se transmiten por la picadura de la mosca tsetse.

B. CLINICA

a) Chancro subcutáneo en punto inoculación.

b) Diseminación: fiebre, esplenomegalia, adenopatías, miocarditis, erupciones cutáneas... La hipergammaglobulinemia (IgM policlonal) es constante. Anemia y trombopenia.

c) Invasión del sistema nervioso (fase II): Cuadro neurológico insidioso y polimorfo con alteraciones en LCR (pleocitosis, IgM alta...). Se alterna un cuadro de somnolencia diurna (enfermedad del sueño) con insomnio y agitación por las noches. Al final coma y muerte.



©Curso Intensivo MIR Asturias 2004

C. DIAGNOSTICO

Demostración del parásito en sangre, ganglios linfáticos... (tinción Giemsa). Estudiar LCR.

D. TRATAMIENTO

- Fase I: SURAMINA para la variedad rhodesiense y PENTAMIDINA para la variedad gambiense.
- Fase II: MELARSOPROL.

E. PROFILAXIS

Protegerse de las moscas en zonas endémicas.

5.2. Tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas

A. ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

T. cruzi. América central y Sudamérica. Se transmite por la picadura de ciertos chinches y también por transfusiones.



B. CLINICA

a) Fase aguda: Fiebre, adenopatías, hepato-esplenomegalia, (alguna vez miocarditis grave)... Se pueden observar lesiones cutáneas como el chagoma de inoculación en punto de entrada y también edema palpebral y periorbitario (signo de Romana), al parecer por autoinoculación con los dedos tras rascado de lesiones cutáneas.



©Curso Intensivo MIR Asturias
Tripanosomiasis americana

b) Fase crónica:

- Afectación cardíaca: Alteraciones del ritmo (la más frecuente es el bloqueo de rama derecha) y miocardiopatía con insuficiencia y embolias.
- Megaesófago (disfagia) y megacolon (dolor, estreñimiento).



Megaesófago

C. DIAGNOSTICO

- Fase aguda: Demostración del parásito en capa leucocitaria, sangre fresca o frotis teñidos con Giemsa.
- Fase crónica: Pruebas serológicas.

D. TRATAMIENTO

NIFURTIMOX O BENZONIDAZOL

E. PROFILAXIS

Fumigación con insecticidas (hexacloruro de benceno). Los vectores suelen vivir en grietas de casas primitivas de paja y adobe.

MIR 07 (8662): Hombre de 47 años, natural de Brasil, residente en España desde hace 10 años, acude a su consulta por presentar disfagia y estreñimiento crónico. Entre sus antecedentes destaca, ser portador de marcapasos y una miocardiopatía dilatada. En el tránsito gastroesofágico se objetiva un megaesófago, así como megacolon en el enema opaco. La prueba diagnóstica más rentable para el diagnóstico sería:

1. Panendoscopia oral y colonoscopia para toma de biopsias.
2. Aspirado de médula ósea para *Leishmania* sp.
3. Serología para *T. cruzi*.*
4. Coprocultivo para enteropatógenos.
5. PCR para malaria.

Nota: Nos presentan un cuadro crónico de enfermedad.

MIR 11 (9647): Mujer de 47 años de edad. Natural de Cochabamba (Bolivia), reside en España desde hace 8 años. A mediados del año 2009 comienza con palpitaciones, disnea y edemas progresivos en extremidades inferiores. Es diagnosticada de insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía por Chagas. ¿Cuál es el agente etiológico de esta enfermedad endémica en varios países de Latinoamérica?:

1. *Toxoplasma gondii*.
2. *Trypanosoma brucei*.
3. *Leishmania donovani*.
4. *Giardia lamblia*.
5. *Trypanosoma cruzi*.*



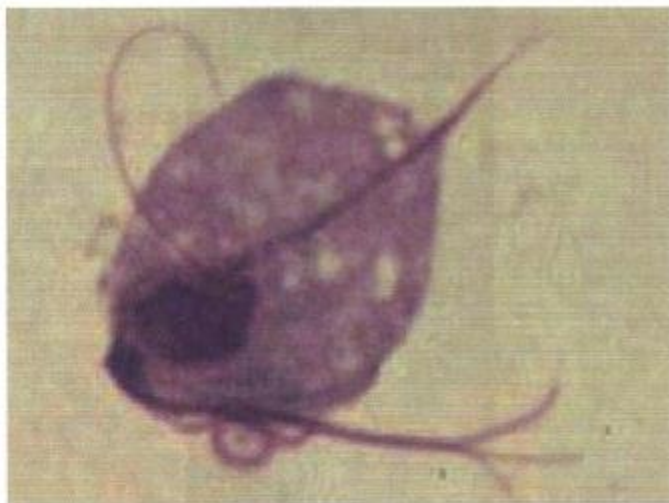
repeMIR

Trypanosoma cruzi produce enfermedad de Chagas: Miocardiopatía dilatada, megaesófago y megacolon. (2+)

6. Tricomoniasis

6.1. Epidemiología

- *Trichomonas vaginalis*. Sólo se ve en forma de trofozoito.
- La tricomoniasis es una ETS, más frecuente en mujeres.



Trichomona: parásito flagelado

6.2. Clínica

A. MUJERES

Asintomática o Vaginitis:

- Leucorrea amarillenta y espumosa (puede variar el color, pero el carácter espumoso es muy orientativo). También prurito, dispareunia y disuria.
- Hay signos inflamatorios. Endocervix enrojecido. Se altera el patrón citológico de las células vaginales. Por colposcopia pueden verse lesiones petequiales en el cuello uterino ("cuello de fresa") en alrededor de un 50% de los casos



B. HOMBRES

Asintomática (frecuente) o causa uretritis no gonocócica.

6.3. Diagnóstico

Demostrar parásito en frotis en fresco (secreciones uretrales, vaginales o prostáticas). El pH vaginal suele elevarse (normalmente está en torno a 4,5). Presencia de leucocitos por la inflamación.

6.4. Tratamiento

- METRONIDAZOL oral (dosis única de 2 g ó 500 mg/12 h 5-7 días). Alternativa: Tinidazol. Tratamiento simultáneo de pareja, tenga o no síntomas.
- En embarazo, algunos protocolos recomiendan precaución en primer trimestre con metronidazol, pero no se ha demostrado teratogenicidad y se recomienda la misma pauta que fuera de él, si se opta por no utilizar en el primer trimestre, una alternativa sería clotrimazol vaginal.

Veamos un cuadro de diagnóstico diferencial de vulvovaginitis. (Este tema se estudia en Ginecología).

Este cuadro, junto al de uretritis gonocócicas y no gonocócicas, y al diagnóstico diferencial de úlceras genitales constituyen los pilares del estudio de las ETS:

	CANDIDASICA	TRICHOMONAS	VAGINOSIS BACTERIANA polimicrobiana (gardnerella, mobiluncus, bacteroides...)
Notas previas	La mayoría de casos en mujeres no se deben a transmisión sexual, y pueden estar implicados otros factores (toma de anovulatorios, falta de higiene, diabetes, tipo de ropa interior, etc...), en el varón la balanitis por candida sí suele ser por transmisión sexual.	Rara hasta la menarquía, por lo que su presencia en un niño debe hacernos sospechar abuso sexual.	En realidad no se trata de una infección, sino de un desbalance en el equilibrio de la flora vaginal normal, con aumento inusitado de anaerobios y disminución de lactobacilos. No obstante, se ha sugerido que la vaginosis bacteriana, sobre todo por crecimiento excesivo de <i>G. vaginalis</i> puede transmitirse por contacto.
Síntomas	Prurito vulvar intenso Leucorrea blanca grumosa (espesa)	Prurito vulvar, disuria. Leucorrea amarilla espumosa, a veces maloliente	Secreción abundante y con mal olor ("olor a pescado"), fluida (no se adhiere a paredes) y blanco-grisácea. No prurito
Vagina	Eritematosa	Endocérnix rojo (petequias) Signos inflamatorios en el epitelio (leucocitos) Papanicolau alterado.	No se aprecian signos inflamatorios, de ahí el nombre de vaginosis
Examen microscopio (suero salino)	Hifas y micelios Algún leucocito	Trichomonas Leucocitos	Cocobacilos Células "clave" No leucocitos
Examen microscopio (tinción KOH)	Positivo para hifas	Negativo	Negativo para hifas Prueba + de olor de las aminas en preparación KOH al 10%
Ph	< 4,5	> 5	> 4,5
Tratamiento	Azoles tópicos (clotrimazol, miconazol...) También fluconazol oral 150 mg monodosis. No tratar asintomáticas, pues el hongo forma parte de la flora normal, y es difícil diferenciar formas comensales de patógenas. No tratamiento de la pareja. Nota: Consideramos vaginitis candidiásica recurrente con al menos 4 episodios en 1 año. En este caso se utiliza Fluconazol 2 dosis separadas 72 horas, seguido de 1 dosis cada semana 6 meses, o tratamiento con óvulo de clotrimazol semanal 6 meses	METRONIDAZOL oral dosis única de 2 g. Menos usado: 500 mg/12 h 7 días. Tratamiento simultáneo de pareja, tenga o no síntomas. Si persistencia o recurrencia: repetir pauta, o combinar 500 mg/12 horas 7 días más óvulos vaginales de metronidazol, o tinidazol... En embarazo, algunos protocolos recomiendan precaución en primer trimestre, pero no se ha demostrado teratogenicidad y se recomienda la misma pauta que fuera de él, si se opta por no usar en el primer trimestre del embarazo, una alternativa sería clotrimazol vaginal	Clindamicina tópica Metronidazol oral Tratamiento en discusión, en general sólo se tratan mujeres sintomáticas, cuando se va a hacer un procedimiento diagnóstico o quirúrgico (inserción DIU, biopsia, legrado...), y en gestación

*Células clave son células del epitelio vaginal rodeadas de bacterias.

MIR 00 (6891): ¿Cuál de los siguientes hechos es el **MENOS** característico de la **vaginosis bacteriana**?:

1. pH vaginal menor de 4,5.*
2. Leucorrea fluida y homogénea.
3. Presencia de "células clave".
4. Ausencia de eritema vulvar.
5. Ausencia de prurito vaginal.

MIR 05 (8191): Una mujer de 38 años consulta por una **secreción vaginal anormal con mal olor, como a "pescado podrido", que se hace más intenso después del coito**. No tiene prurito genital. En la exploración se observa una abundante secreción blanco-grisácea, que no se adhiere a las paredes vaginales. Al mezclar una muestra de la secreción con una gota de hidróxido potásico al 10% se aprecia claramente el mal olor referido. ¿Cuál de los siguientes es el tratamiento de elección?:

1. Amoxicilina con Ácido Clavulánico por vía oral.
2. Clotrimazol por vía intravaginal.
3. Doxiciclina por vía oral.
4. Clindamicina por vía intravaginal.*
5. Fluconazol por vía oral.

7. Leishmaniasis

7.1. Etiología y epidemiología

Hay distintas formas clínicas según parásito y geografía:

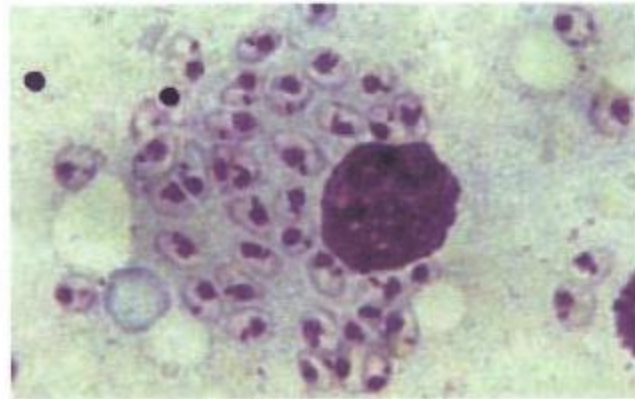
- **Leishmaniasis visceral o Kala-Azar: *L. donovani***. La variante *L. infantum* es la más frecuente en nuestro país.

- Leishmaniasis cutánea del Viejo Mundo o Botón de Oriente: *L. tropica*, *L. major*.
- Leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo: *L. mexicana* y subgénero *Viannia* (*L. braziliensis*)
- Leishmaniasis mucocutánea o espundia: subgénero *Viannia* (*L. braziliensis*)

Se transmiten por moscas flebótomos. En cultivos y en la mosca el parásito aparece como promastigote, móvil por un flagelo. Cuando se inocula a un mamífero, penetra en los macrófagos, pierde el flagelo y se multiplica como amastigotes intracelulares dando lugar a los cuerpos de Leishman-Donovan. La mosca ingiere amastigotes al picar a un mamífero infectado, en su intestino se transformará en promastigote.



Leishmania (promastigote)



Amastigotes intracelulares

En nuestro país la leishmaniasis es más frecuente en la cuenca del Mediterráneo, y el reservorio más importante el perro.

La forma clínica más frecuente es la cutánea, se debe a cepas de *L. infantum* con tropismo cutáneo. La enfermedad afecta con más frecuencia a niños.



©Curso Intensivo MIR Asturias 2003

Se ha descrito transmisión interhumana de la forma visceral en relación a transfusiones, trasplantes, relaciones sexuales y ADVP (uso compartido de jeringuillas).

7.2. Clínica

A. LEISHMANIASIS VISCERAL:

Tras un período de incubación de meses debuta con astenia, adelgazamiento, palidez cutánea, fiebre intermitente... y semanas más tarde aparece un síndrome espleno-hepatoganglionar: Fiebre elevada, anemia, esplenomegalia masiva, hepatomegalia (posible cirrosis e hipertensión portal), adenopatías, hemorragias. La pigmentación y los edemas son tardíos. También GNF y nefritis intersticial por inmunocomplejos circulantes y amiloidosis en casos crónicos. En no tratados la mortalidad supera el 90 %.

Laboratorio: Pancitopenia, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia policlonal.

En pacientes con SIDA, suele asociarse a leishmaniasis cutánea difusa, puede afectar múltiples órganos y hay muchas recidivas; además, muchos pacientes no presentan anticuerpos anti-leishmania. Resulta más frecuente en ADVP.



B. LEISHMANIASIS CUTÁNEA:

Pápula o nódulo en punto de inoculación que da lugar a una costra. Esta se desprende dejando úlcera con bordes indurados.



Imágenes de leishmaniasis cutánea en brazo y cara

C. LEISHMANIASIS MUCOCUTÁNEA O ESPUNDIA

Lesión primaria cutánea, para luego afectar mucosas, sobre todo destrucción de cartílagos nasales y paladar blando.

7.3. Diagnóstico

A. DEMOSTRACION DEL PARASITO

Observación de amastigotes en tejidos o promastigotes en cultivos como el Agar NNN (Novy-Nicolle-McNeal). Las muestras se obtienen de:

- Kala-Azar:** sangre, médula ósea (muestra más rentable), ganglios...
- Botón de Oriente y Espundia:** biopsia del borde externo indurado de la úlcera.

B. SEROLOGIA

Se detectan anticuerpos en todas las leishmaniasis. Muchos pacientes coinfectados por VIH no presentan anticuerpos.

7.4. Tratamiento

Antimoniales pentavalentes. Otra opción es la Anfotericina B liposómica.

7.5. Profilaxis

- Vigilancia y control de perros callejeros.
- Diagnóstico y tratamiento precoz de los casos.
- Protección frente a los mosquitos.
- (En pacientes con SIDA algunos autores recomiendan profilaxis de por vida con pentamidina en aerosol para evitar recaídas).

MIR 05 (8144): Hombre de 35 años, cazador, no viajero, que refiere cuadro febril de tres meses de evolución, en forma de aguijas vespertinas y presenta una gran hepatoesplenomegalia, pancitopenia e hipergammaglobulinemia policlonal >3g/dL. El diagnóstico que sugieren estos datos es:

1. Fiebre tifoidea.
2. Paludismo.
3. Brucelosis.
4. Tularemia.
5. **Leishmaniasis visceral.***

MIR 08 (8922): Paciente de 30 años procedente de la India que consulta por cuadro de fiebre continua de 38-38,5° C de 2 meses de evolución, hepatomegalia con gran esplenomegalia. Analítico: pancitopenia e hipergammaglobulinemia. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?:

1. Fiebre tifoidea.
2. Paludismo.
3. Esquistosomiasis.
4. **Leishmaniasis.***
5. Amebiasis.

El período de incubación de la leishmaniasis oscila entre semanas y meses, su evolución suele ser subaguda o crónica, y la esplenomegalia es normalmente más intensa que la hepatomegalia. En la Fiebre tifoidea hay fiebre persistente y ligera hepatoesplenomegalia. En el Paludismo la fiebre suele ser irregular y la hepatomegalia leve. La Amebiasis resulta asintomática en el 90% de los casos, la fiebre se objetiva sólo en < 40% de los pacientes y la infección extraintestinal más frecuente es el absceso hepático. La Esquistosomiasis está ocasionada por tremátodos de las especies *Schistosoma mansoni*, *S japonicum* (lesiones en vénulas intestinales) y *S haematobium* (vénulas del aparato urinario).

MIR 2012 (9926): Niña de 3 años, procedente de Bangladesh, que consulta por episodios febriles intermitentes de 3 semanas de evolución, asociados a debilidad y pérdida de apetito. A la exploración física llama la atención esplenomegalia marcada y palidez mucocutánea. En las pruebas complementarias destaca: hemoglobina 8,5 mg/dL, hematocrito 26%, VCM 86 fL, HCM 29 pg, leucocitos 2800/mL con 300 neutrófilos/mL, plaquetas 54000/mL, GOT 85 U/L, GPT 92 U/L e hiper-gammaglobulinemia policlonal en proteinograma de suero. Señale el diagnóstico más probable con los datos disponibles hasta este momento:

1. Leucemia linfoblástica aguda.
2. Linfoma de Burkitt.
3. **Leishmaniasis visceral.***
4. Tuberculosis miliar.
5. Malaria crónica.

Los datos claves que orientan el diagnóstico hacia una leishmaniasis visceral son: país de procedencia de la niña + fiebre + esplenomegalia + PANCITOPENIA (anemia con trombocitopenia y leucopenia) + hipergammaglobulinemia (respuesta 3 correcta).

MIR 13 (10112): Mujer de 53 años, que consulta por fiebre de 15 días de evolución, sin síntomas de focalidad infecciosa. En la exploración se detecta una hepatomegalia dolorosa a 5 cm del reborde costal y se palpa el bazo a 14 cm del reborde costal izquierdo. En el hemograma se aprecia Hb 8,5 g/dL, Leucocitos 630/mL (linfocitos 63%, monocitos 20%, neutrófilos 17%) y plaquetas 35.000/mL. La bioquímica muestra una elevación moderada de la bioquímica hepática, LDH es normal y se observa en el proteinograma una hipergammaglobulinemia policlonal (3,5 g/dL). Tiene antecedentes de infección por VIH conocida desde hace 10 años y adherencia irregular al tratamiento antiretroviral, con determinaciones recientes de linfocitos CD4 350 ccl/mL y carga viral de VIH 154 copias/mL. Durante los últimos 3 meses ha estado tratada por poliartritis simétrica seronegativa con 10-20 mg/día de prednisona. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

1. Realizaría una biopsia de médula ósea, ya que el diagnóstico más probable es una leishmaniasis visceral.*
2. La pancitopenia se justifica por una cirrosis asociada al virus C y no realizaría más pruebas.
3. Probablemente se trate de una toxicidad medular por prednisona que trataría con retirada del fármaco y filgastrim.
4. Solicitaría una determinación de ANAs para descartar lupus sistémico diseminado.
5. Intensificaría el tratamiento antiretroviral, pues es probable que todas las manifestaciones que presenta se deban al VIH.

Un cuadro de fiebre, hepatomegalia y esplenomegalia, y sobre todo los datos analíticos que muestran una pancitopenia con hipergammaglobulinemia policlonal, sugieren una leishmaniasis visceral o Kala-Azar y su diagnóstico de certeza se basaría en la observación de amastigotes en médula ósea (opción 1). Se estima que en nuestro medio más del 70% de las leishmaniasis viscerales son debidas a coinfección por VIH (como en el caso de nuestra paciente). La pancitopenia no se justifica por una cirrosis (opción 2 incorrecta) ni por su tratamiento corticoideo (opción 3 incorrecta), además la fiebre y la esplenomegalia no encajarían en estas situaciones. Tampoco este cuadro puede atribuirse a un lupus o a la infección por VIH (opciones 4 y 5 incorrectas).

repeMIR

Leishmaniasis visceral: hepatoespleno-megalía, pancitopenia e hipergamma-globulinemia policlonal. (10+)

8. Paludismo

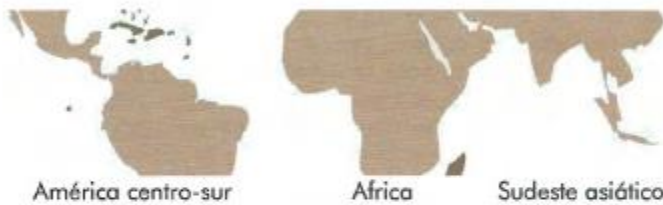
8.1. Etiología

- **Plasmodium.** Transmisión por la picadura del mosquito ANOPHELES, (menos frecuente por transfusiones, compartir jeringuillas, placenta...).
- El género tiene cuatro especies: *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. falciparum*.
- El paludismo **falciparum** es el más grave y puede ser mortal.

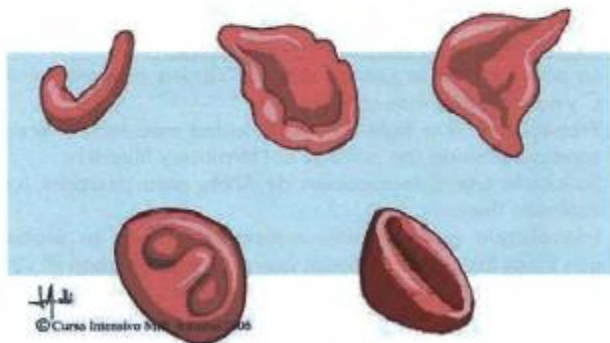


8.2. Epidemiología

- Las endemias se definen en porcentaje de niños con bazo palpable.
- La áreas hiperendémicas están en los Trópicos.



- La distribución coincidente con la de la anemia de células falciformes, el déficit de G6PD y la talasemia sugiere que estas enfermedades protegen frente al paludismo.



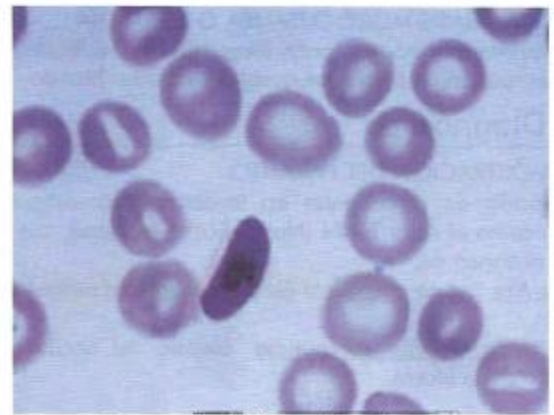
- La inmunidad específica es compleja y se adquiere con dificultad, en adultos de áreas hiperendémicas muchas infecciones palúdicas son asintomáticas.
- En España se declaran unos 400 casos al año de paludismo importado. En las infecciones adquiridas en África predomina *P. falciparum*. En las adquiridas en Asia y Latinoamérica *P. vivax*.

8.3. Ciclo vital del parásito

- El Anopheles hembra ingiere gametocitos al picar a un infectado. Estos por diferenciación sexual se convierten en esporozoitos que se localizarán en las glándulas salivales.
- El mosquito inyecta esporozoitos en el hombre con la picadura, que invaden los hepatocitos y sufren reproducción asexual dando lugar a esquizontes tisulares que contienen merozoitos: **FASE EXERITROCITARIA**, asintomática.
- En el caso de *P. vivax* y *P. ovale* algunos no se multiplican y permanecen latentes en el hígado.
- Tras una fase de maduración, se produce liberación de merozoitos que invaden hematíes, **FASE ERITROCITARIA**. Se multiplican en éstos de forma asexual, dando esquizontes hemáticos y aparecen generaciones nuevas de merozoitos que se liberan al romperse los hematíes y penetran en otros perpetuando este ciclo. *P. vivax* invade hematíes jóvenes, mientras que *P. falciparum* infecta hematíes de todas las edades.



- Tras unos ciclos asexuados, algunos se convierten en gametocitos (formas sexuales). Si son ingeridos por un mosquito se perpetúa el ciclo vital del parásito.



Gametocito de *Plasmodium falciparum*

- En los casos transmitidos por sangre (jeringuillas, trasplantes...) se acorta el período de incubación y *P. vivax* y *ovale* no producen formas latentes.

MIR 05 (8247): En la malaria, la forma de plasmodio transmitido del mosquito al hombre es el:

1. Esporozoito.*
2. Gametocito.
3. Merozoito.
4. Hipnozoito.
5. Taquizoito.

MIR 10 (9505): Tras la infección, ¿qué plasmodios parásitos humanos persisten como hipnozoitos en el hígado y pueden causar recidivas?

1. *P. falciparum*.
2. *P. vivax* y *P. ovale*.*
3. *P. malariae*.
4. *P. cynmology* y *P. knowlesi*.
5. *P. brasilianum*.

8.4. Patogenia

Invaden hematíes y se alteran sus funciones, proteínas, membrana... Aumenta su fragilidad y adherencia al endotelio (el factor de necrosis tumoral o TNF es un mediador de esta citoadherencia), con lo que hay un secuestro de hematíes en territorio microvascular, entrecimiento circulatorio e hipoxia. También aumenta su depuración con hepatoesplenomegalia (sinusoides repletos de hematíes infectados) y activación de macrófagos (muestran pigmento malárico).

La gravedad de la enfermedad dependerá del tipo de *Plasmodium*, del grado de parasitemia, y de la respuesta inmune del huésped.

8.5. Clínica

Incubación variable según germen, pero oscila entre 1 y 4 semanas.

Paludismo es causa frecuente de fiebre en países tropicales y la clínica inicial es a veces muy inespecífica.

Muchos pacientes sólo presentan anemia (normocítica y normocrómica) y esplenomegalia.



Los paroxismos o crisis febriles palúdicas (más típicas de viajeros) cursan con escalofrío y sensación de frío, seguido del período febril con fiebre alta y rubefacción facial (2-6 horas).

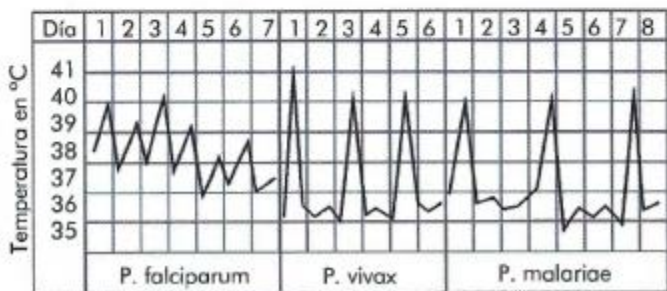
Según agente:

a) **P. vivax y P. ovale:** fiebre terciana (acceso febril que recurre cada tres días).

b) **P. malariae:** paludismo benigno cuartano. Es la forma más crónica de paludismo. En infección crónica puede producir síndrome nefrótico por inmuno-complejos (nefropatía palúdica cuartana).

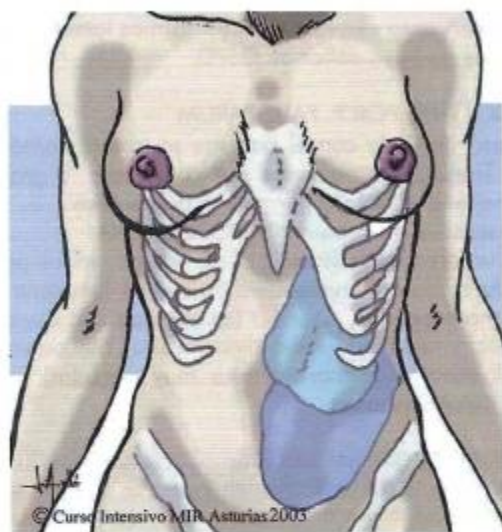
c) **P. falciparum:** Responsable del paludismo grave o malaria complicada. Los picos febriles son más altos e irregulares, frecuente hepato-esplenomegalia, ictericia, y complicaciones en diversos órganos:

- Paludismo cerebral: encefalopatía difusa (convulsiones, coma).
- Otras complicaciones: anemia grave normocítica-normocrómica, trombopenia, hipoglucemia, acidosis láctica, hemorragias y CID, edema de pulmón ("fiebre de las aguas negras"), nefropatía, sepsis por gramnegativos (salmonellas), muerte fetal si se adquiere en embarazo.



Tipos de fiebre en el paludismo

Infección crónica o Síndrome de esplenomegalia tropical: esplenomegalia (posible rotura de bazo), anemia e hipergammaglobulinemia. Se trata de una reacción inmunológica a una parasitemia baja subclínica.

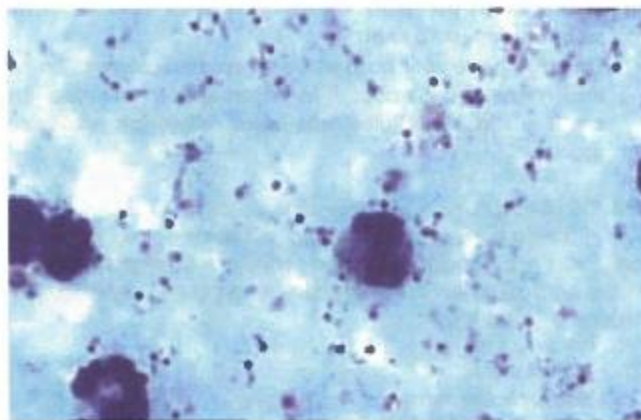


MIR 03 (7627): La malaria es una enfermedad parasitaria erradicada en nuestro país, pero en los últimos años estamos asistiendo a un resurgir de casos debidos a la inmigración y a los viajes a países tropicales. En relación a la malaria, cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA**:

1. La gravedad de la infección está en relación con el grado de parasitemia.
2. La infección por Plasmodium falciparum es la más grave.
3. La malaria cerebral es una manifestación típica de Plasmodium vivax.*
4. El dato analítico más frecuente es una anemia normocítica.
5. La infección se ha descrito en adictos a drogas por vía parenteral que comparten jeringuillas.

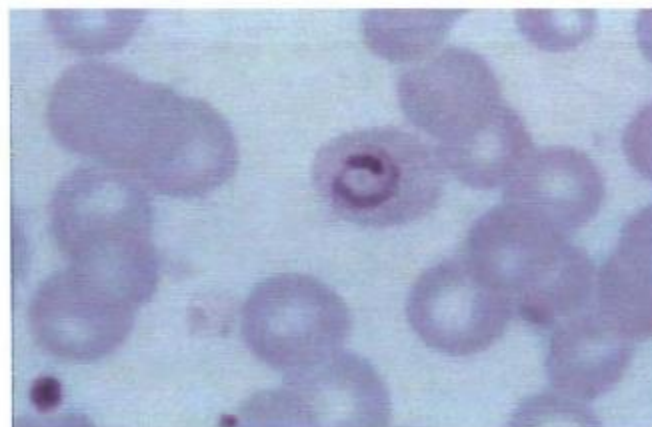
8.6. Diagnóstico

- Debe sospecharse paludismo ante un cuadro de fiebre de cualquier patrón, con o sin otros síntomas, en todo paciente que haya estado en una zona palúdica en los últimos 6 meses, incluso aunque haya tomado una correcta quimiopprofilaxis ya que ésta no es siempre eficaz. La fiebre es síntoma cardinal, muy sugerente si se acompaña de esplenomegalia y trombopenia.
- El diagnóstico se basa fundamentalmente en el examen microscópico de sangre periférica: Demostración de formas asexuadas en extensiones de sangre.
 - La técnica de la gota gruesa es el paso inicial para el diagnóstico. Se coloca en un portaobjetos una gota de sangre voluminosa y se tiñe con colorante Giemsa. Tiene la ventaja de concentrar los parásitos aumentando la sensibilidad del diagnóstico, obtiene gran acúmulo de eritrocitos por campo, con lo que podemos ver manchas de pigmento malárico, permite determinar positividad malárica, y también cuantificar parasitemia, pero no discernir especie. La gota gruesa puede ofrecer rápidamente la positividad o negatividad del paludismo, y por eso es la primera prueba que se hace y de elección en urgencias.

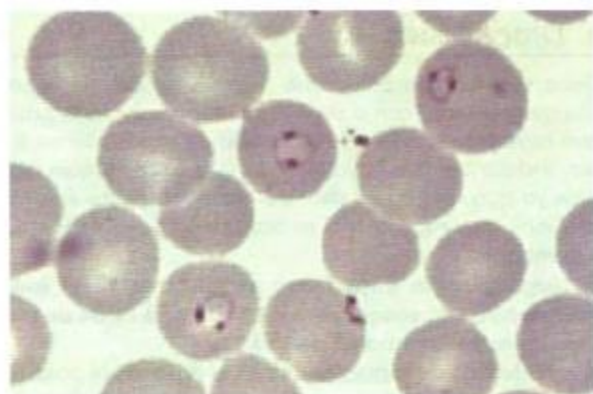


Gota gruesa. Se observan neutrófilos y hemates, y dentro de algunos de éstos formas anulares

- Las extensiones de gota fina estudian parasitemia según porcentaje de eritrocitos parasitados, y en muchas ocasiones permiten discernir especie.
- Hoy se dispone de tiras colorimétricas, basadas en anticuerpos específicos, para diferenciar P. falciparum de otras especies, y lo más específico: PCR.



Plasmodium ovale (hemate hipertrofiado, ovalado, con granulaciones)



Plasmodium falciparum (anillo fino, dos puntos de cromatina, no aumento tamaño hematíe)

- El esquizonte de diferentes especies tiene un aspecto de mórula, con múltiples puntos, que ocupa casi toda la célula, pero los esquizontes de *P. falciparum* no se detectan en frotis sanguíneos, excepto en infecciones muy graves, los trofozoitos maduros y los esquizontes de *P. falciparum* se "secuestran" por una interacción receptor ligando entre el hematíe parasitado y las células endoteliales de los capilares.
- En pacientes parcialmente tratados, si el frotis es negativo, se estudia médula ósea.
- La serología es útil para estudios epidemiológicos en zonas endémicas. Títulos altos IgM hacen sospechar infección reciente o recaída. Títulos más bajos reflejarían respuesta inmune.

MIR 06 (8401): Una mujer española de 28 años estuvo tres semanas viajando por Kenia y Tanzania. El día de su regreso comienza con fiebre y postración. Tras una semana así, presenta crisis comiciales generalizadas. ¿Qué prueba realizaría en primer lugar en el servicio de urgencias?:

1. Hemocultivos.
2. TAC craneal.
3. Electroencefalograma.
4. Serología de dengue y fiebre amarilla.
5. Frotis y gota gruesa de sangre periférica. *

MIR 2012 (9787), (pregunta vinculada a la imagen 12): Un paciente de 25 años consulta por una clínica de fiebre de hasta 39°C y diarrea de unos 5 días de evolución. Explica que hace 2 meses realizó un viaje de tres semanas por diversas zonas rurales de la India. Asegura que hizo profilaxis con mefloquina semanal antes, durante y 4 semanas después del viaje, sin olvidar ninguna toma. Entre las diversas pruebas se realiza una extensión de sangre periférica cuyos hallazgos se muestran en la imagen nº 12. ¿Cuál es la mejor de las siguientes afirmaciones?:

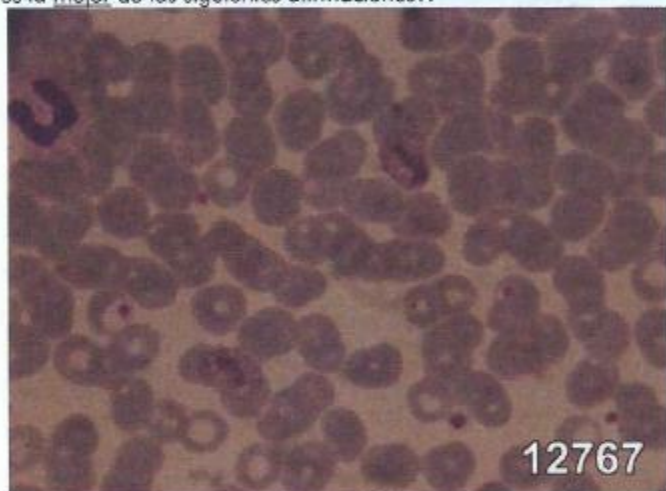


Imagen 12

1. Se pueden apreciar 2 trofozoitos de *P. vivax*.*
2. Se observa varios granulocitos en diferentes estadios de maduración.
3. Lo más sugestivo es que se trate de esquizontes de *P. falciparum*.
4. Se observan hematíes fragmentados y cuerpos de Howell-Jolly.
5. Se trata de eritroblastos circulantes.

Debe sospecharse paludismo ante un cuadro de fiebre de cualquier patrón, con o sin otros síntomas, en todo paciente que haya estado en una zona palúdica en los últimos 6 meses. La fiebre es síntoma cardinal, muy sugerente si se acompaña de esplenomegalia y trombopenia. El método diagnóstico de elección es, aún la identificación de formas asexuadas del parásito intraeritrocitarias mediante el examen microscópico de una extensión de sangre teñida con Giemsa. En la imagen de extensión de sangre periférica mostrada observamos dos hematíes parasitados, y en la parte superior izquierda se observa la presencia de un neutrófilo, pero no varios granulocitos en diferentes estadios de maduración (respuesta 2 incorrecta).

En el caso de *P. vivax* el hematíe aparece aumentando de tamaño y el trofozoito tiene forma de anillo grueso o ameboideo, como observamos en la imagen (respuesta 1 correcta).

El esquizonte de diferentes especies tiene un aspecto de mórula, con múltiples puntos, que ocupa casi toda la célula, pero además los esquizontes de *P. falciparum* no se detectan en frotis sanguíneos, excepto en infecciones muy graves, los trofozoitos maduros y los esquizontes de *P. falciparum* se "secuestran" por una interacción receptor ligando entre el hematíe parasitado y las células endoteliales de los capilares, (respuesta 3 incorrecta). No observamos alteraciones en hematíes no parasitados (respuestas 4 y 5 incorrectas).

MIR 2012 (9788), (pregunta vinculada a la imagen 12): Supongamos que se establece el diagnóstico de paludismo. El tratamiento erradicador de los estadios hepáticos para prevenir las recurrencias debe considerarse en las parasitemias por:

1. *P. falciparum* y *P. malarie*.
2. *P. ovale* y *P. vivax*.*
3. *P. falciparum* y *P. ovale*.
4. *P. malarie* y *P. vivax*.
5. *P. falciparum* y *P. malariae*.

En el caso de los *Plasmodium vivax* y *ovale*, una proporción de parásitos intrahepáticos queda latente en el interior del hepatocito, sin replicarse semanas o meses, y puede reactivarse más adelante dando lugar a nuevos episodios clínicos (respuesta 2 correcta).

repeMIR

Las formas vivax y ovale de *Plasmodium* persisten a nivel hepático y pueden causar recidivas. (2+)

8.7. Tratamiento

A. INFECCIONES POR *P. VIVAX*, OVALE Y MALARIAE CLOROQUINA.

En el caso de *P. vivax* y *P. ovale* se asocia siempre PRIMAQUINA para eliminar posibles formas latentes hepáticas, siempre que no haya déficit de G6PD.

B. INFECCIONES POR *P. FALCIPARUM*

- En caso de duda con el parásito se tratará como *falciparum*. También en pacientes semicomatosos o graves aunque no tengamos la confirmación diagnóstica.
- Área sensible a cloroquina: CLOROQUINA
- Si es un área de resistencia a cloroquina, varias posibilidades: Artesunato + mefloquina, Artemeter-lumefantrina, Atovacuona-proguanil, Quinina (combinada con doxiciclina, o pirimetamina-sulfadoxina o clindamicina), Mefloquina.
- En algunos casos (parasitemias muy elevadas) es preciso exanguinotransfusión.

MIR 04 (7887): Día: sábado. Lugar: urgencias de un hospital comarcal. Paciente con síndrome febril y sopor a la vuelta de Mali. El laboratorio es incapaz de hacer con garantías una prueba para diagnóstico de paludismo. La actitud a seguir más lógica sería:

1. Dar un tratamiento sintomático y esperar el lunes a que lo vea alguien más experto.
2. Tratar como si fuera una infección por *P. Vivax*.
3. Administrar una cefalosporina de 3ª generación y esperar la evolución.
4. Hacer una gota gruesa para enviar a centro especializado y tratar como si fuera una infección por *P. falciparum*.*
5. Administrar una combinación de Metronidazol y Doxiciclina.

Nota: Dada la gravedad de la infección por *P. falciparum*, en casos de duda se debe enviar la preparación a un centro de referencia e iniciar tratamiento.

MIR 11 (9646): Señale cuál de las siguientes afirmaciones referidas al paludismo o sus agentes causales NO es cierta.

1. La infección del ser humano comienza con la picadura del mosquito *Anopheles*, que introduce esporozoitos con su saliva en el sistema circulatorio.
2. *Plasmodium vivax* es selectivo en cuanto a que solo invade hemáties jóvenes inmaduros.
3. *Plasmodium ovale* se encuentra sobre todo en África tropical.
4. La afectación del cerebro (paludismo cerebral) es más frecuente en la infección por *Plasmodium falciparum*.
5. La detección de una infección mixta no tiene influencia directa sobre el tratamiento elegido.*

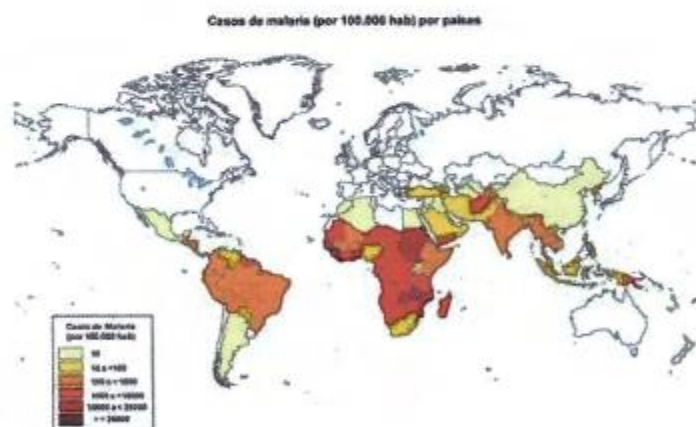
Comentario: Pregunta difícil. Casi todas las infecciones están producidas por cuatro especies. *P. falciparum*, que predomina en África, Nueva Guinea y Haití. *P. vivax*, que es frecuente en América Central y la India, siendo la prevalencia de estas dos especies similar en Sudamérica, Asia oriental y Oceanía. *P. malariae* se encuentra en la mayor parte de las áreas endémicas, especialmente en África subsahariana. *P. ovale* es infrecuente fuera de África (la opción 3 es verdadera). Los esporozoitos entran en los hepatocitos, en los que forman miles de merozoitos, que se liberan al torrente sanguíneo. En *P. vivax* y *P. ovale* una proporción de esporozoitos entran en una fase de letargo (hipnozoitos o formas durmientes) de los que pueden salir al cabo de 1-12 meses, dando lugar a recidivas. Los merozoitos entran en los hemáties donde se transforman en trofozoitos que van madurando desde la forma de anillo hasta la formación de esquizoitos que se acaban rompiendo (esquizogonia eritrocítica) liberando cíclicamente nuevos merozoitos a la sangre cada 48 horas (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*) y cada 72 horas (*P. malariae*). Tal y como afirma la opción 2, *P. vivax* invade hemáties jóvenes (a diferencia de *P. falciparum* que infecta hemáties de todas las edades). La detección de una infección mixta en contra de lo que se recoge en la opción 5 sí que tiene influencia sobre la elección del tratamiento. Hay zonas donde se han demostrado, por técnicas de PCR, infecciones mixtas hasta incluso un 30% de los casos, sobre todo por *P. falciparum* y *P. vivax* o *P. malariae*. Si tenemos una infección con presencia de *P. vivax* o *malariae* el tratamiento debe incluir también primaquina para eliminación de formas latentes hepáticas y curación radical.

8.8. Quimioprofilaxis

La profilaxis se inicia desde 1 día o una semana antes de emprender el viaje y se mantiene hasta 1 semana o 6 semanas después (según fármaco). Es muy importante protegerse de los mosquitos (repelentes...).

No ofrece total protección y el patrón de resistencias está en continuo cambio. Consultar a expertos si se viaja a zonas endémicas. La OMS establece 3 zonas de riesgo, aunque pueden variar en cualquier momento:

- ZONA A: Riesgo bajo y estacional. No hay *P. falciparum* o es sensible a cloroquina: **CLOROQUINA**.
- ZONA B: La mayor parte de países con paludismo de América, Asia y Oceanía. El *P. falciparum* puede ser resistente a cloroquina, aunque ésta atenúa la gravedad de la enfermedad: **Cloroquina + proguanil, atovaquona + proguanil**
- ZONA C: África, el riesgo es muy elevado y *P. falciparum* es a menudo resistente: **MEFLOQUINA**. Alternativas: Atovaquona más proguanil, doxiciclina.



© World Health Organization, January 2004

MIR 99 (6417): ¿Qué fármaco se utiliza como primera elección en la profilaxis del paludismo por *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina?:

1. Proguanil.
2. Primaquina.
3. Doxiciclina.
4. **Mefloquina.***
5. Halofantrina.

8.9. Vacuna

Todavía no disponible. Se está ensayando en la actualidad una vacuna sintética que actúa sobre antígenos de la fase sanguínea del parásito, por tanto no sería útil para proteger al viajero.

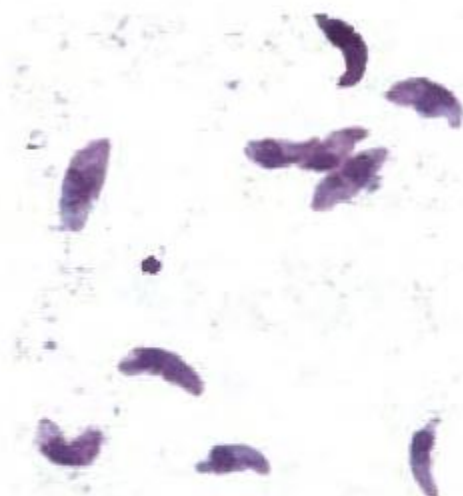
MIR 07 (8661): Un hombre de 43 años, ingeniero de profesión, ha permanecido durante 2 meses en la RD del Congo. A los 8 días de su regreso, comienza con un cuadro de fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, náuseas y dolor abdominal. A la exploración: esplenomegalia y discreta hepatomegalia. En la analítica sanguínea destaca: Hb 9,8 gr/dl; Leucocitos 3465 mm³, plaquetas 97.000, AST 121, ALT 119 y Na 129. Es **FALSO** sobre esta patología que:

1. Para su diagnóstico es útil un frotis y una gota gruesa.
2. **Podría haberse evitado con una vacunación correcta.***
3. Es una enfermedad potencialmente mortal.
4. Las medidas de barrera son fundamentales en la prevención.
5. La doxiciclina ha demostrado eficacia en su profilaxis.

9. Toxoplasmosis

9.1. Etiología

- ***Toxoplasma gondii***. Los gatos son huéspedes definitivos, y es donde acontece el ciclo sexual del parásito, liberando ooquistes por las heces que van a infectar huéspedes intermediarios (aves, mamíferos...). Los ooquistes en el huésped infectado liberan esporozoitos que infectan y se multiplican en cualquier célula nucleada (parásitos intracelulares obligados), produciendo una diseminación. Este ciclo proliferativo extraintestinal da lugar a la formación de pseudoquistes con taquizoitos, responsables de la fase aguda de enfermedad, y cuando aparece la inmunidad, se forman quistes con bradizoitos, responsables de la enfermedad crónica.



Taquizoitos de *Toxoplasma*, responsables de infección aguda o activa

- En caso de **inmunodepresión o déficit de linfocitos T (SIDA)**, los bradizoitos de los quistes se reactivan y se transforman en taquizoitos, produciendo una reactivación. La lesión típica de esta proliferación es la necrosis con formación de **GRANULOMAS**.

9.2. Epidemiología

- En nuestro medio la transmisión ocurre por ingestión de **carne de cerdo, vaca o cordero poco cocida** con quistes, o por ooquistes de heces de gato diseminados en el medio externo.

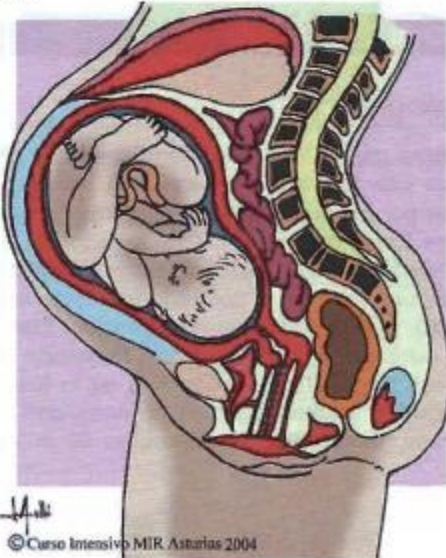


© Curso Intensivo MIR Asturias 2006



© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

- En la forma congénita, los taquizoítos pueden atravesar la placenta.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

- También es posible la transmisión por transfusiones, trasplantes...

9.3. Clínica

A. TOXOPLASMOSIS NEONATAL CONGENITA (VÍA TRASPLACENTARIA)

La clínica puede ser variada: desde asintomática a aborto... pero lo más típico es la **tétrada sintomática de Sabin** comprende:

1. **Coriorretinitis** (lo más frecuente)
2. Hidrocefalia
3. Calcificaciones intracraneales
4. convulsiones



© Curso Intensivo MIR Asturias

Hidrocefalia en toxoplasmosis congénita

B. TOXOPLASMOSIS AGUDA EN INMUNOCOMPETENTES

- Lo más frecuente es que la infección aguda sea asintomática.
- Si hay clínica: **Linfadenopatías**, fiebre, cefalea, erupción cutánea... La biopsia de una adenopatía muestra una linfadenitis llamada de Píringer-Kuchinka.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

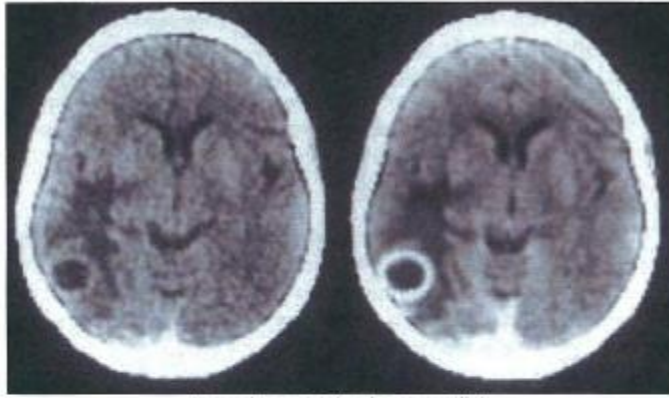
- Puede causar **retinocoroiditis** (ver oftalmología), constituye la causa más común de coriorretinitis en aquellos casos que se llega al diagnóstico etiológico. La coriorretinitis congénita suele ser más grave que la adquirida.



Foco de toxoplasmosis afectando área macular

C. TOXOPLASMOSIS EN INMUNODEPRIMIDOS

- Se afectan más los **déficit celulares** (SIDA, Hodgkin, trasplantes). Puede ser infección de novo, pero en la mayoría se trata de una **reactivación de una infección latente**.
- Lo más característico es la **afectación del SNC: Meningoencefalitis**. Toxoplasmosis es la principal infección oportunista del SNC en personas con SIDA.
- La afectación del SNC se presenta de forma subaguda con alteración del estado mental, fiebre, convulsiones, cefalea y signos focales (déficit motores, alteración de pares...).
- El TAC a menudo descubre **focos intracerebrales**, menores de 2 cms de diámetro, más frecuentes en tronco, ganglios basales, hipófisis y unión corticomedular, hipodensos y que **se realzan con contraste de doble dosis (anillo)**.
- La clínica, serología positiva IgG contra el parásito y el estudio de imagen del SNC suelen dar el diagnóstico clínico de presunción de encefalitis toxoplásmica en pacientes con SIDA.
- Los pacientes con linfoma tienen más probabilidad de presentar lesiones solitarias que los afectados por Toxoplasma. El diagnóstico definitivo nos lo daría la biopsia cerebral, pero se prefiere hacer tratamiento de prueba anti-Toxoplasma (si el paciente tiene serología anti-toxoplasmopositiva) y si a los 7 días no hay mejoría se realiza la biopsia.



Toxoplasmosis (realce en anillo)

9.4. Diagnóstico

TOXOPLASMOSIS AGUDA:

Habitualmente el diagnóstico es serológico: Es sugestivo de infección aguda un IgG muy elevado o una elevación al cuádruplo de IgG. También demostrar IgM+ (DS-IgM-ELISA). Un IgM negativo no excluye el diagnóstico.

El diagnóstico microbiológico no suele hacerse (difícil conseguir buenas muestras...), consistiría en aislar, cultivar o detectar antígenos o DNA del parásito por PCR en sangre o tejidos.

TOXOPLASMOSIS CRÓNICA (PARASITACIÓN O INFECCIÓN LATENTE):

Demostrar IgG + por la prueba de tinción clásica de Sabin-Feldman (dye-test), la prueba de anticuerpos fluorescentes indirectos (AFI) o por ELISA.

TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA:

IgG puede pasar de forma pasiva de la madre a través de la placenta, por lo que su presencia en el RN no indica necesariamente infección; si el título es estable o hay aumento se sospecha infección congénita. Para la demostración de infección específica es más sensible IgA-ELISA que IgM-ELISA. Antes del nacimiento puede diagnosticarse infección fetal estudiando sangre fetal, líquido amniótico y evaluando ventrículos cerebrales mediante ecografías seriadas.

9.5. Tratamiento

PIRIMETAMINA + SULFADIACINA.

- La pirimetamina inhibe la síntesis de folatos. Es preciso administrar ácido fólico.
- El tratamiento está indicado en las formas congénita, aguda y en reactivaciones, pero no en infectados crónicamente sin clínica.
- Pocas veces se precisará tratar a un infectado inmunológicamente sano.
- Alternativas: Combinación de pirimetamina con otros fármacos como clindamicina, atovacuona, dapsona...
- En gestantes en primer trimestre Espiramicina, que puede prevenir el paso trasplacentario. En 2º y 3º trimestre puede utilizarse pirimetamina + sulfadiazina.

Inmunodepresión: Cuando se elimina la causa subyacente de inmunodepresión el tratamiento se prolonga un tiempo tras desaparecer la clínica. En casos en que no puede eliminarse dicho estado como en el SIDA, donde al menos 50% recidivan al suspender el tratamiento, la terapéutica se continúa de por vida. Si los efectos tóxicos obligan a suspender la sulfamida, ésta se sustituye por clindamicina, (la dapsona es alternativa eficaz a la sulfadiazina).

En pacientes VIH+ con menos de 100 LT CD4+/microl. y serología positiva puede prevenirse el desarrollo de encefalitis con cotrimoxazol o dapsona + pirimetamina + ác. fólico.

9.6. Toxoplasmosis y embarazo



1. La posibilidad de infección trasplacentaria ocurre cuando la madre se infecta durante el embarazo o hasta 6 meses antes de la concepción.
2. A medida que transcurre el embarazo, en caso de infección materna aumenta la incidencia de infección del feto, pero la enfermedad es menos grave que si la infección ocurre al principio del embarazo.
3. En la primera visita de control de una gestación es preciso hacer serología de toxoplasma a todas las embarazadas.
 - Si la mujer es seropositiva IgG no habrá riesgo para el feto, sobre todo si conocemos la serología previa y el título permanece sin cambios, o si no se conoce la serología previa y resulta negativo IgM.
 - Si la mujer tiene títulos negativos, entonces está desprotegida y es preciso adoptar medidas preventivas como: cocinar muy bien las carnes, abstenerse de comer carnes crudas y precaución con embutidos, lavar bien vegetales y frutas, lavarse bien las manos tras manipular carnes y evitar contacto con gatos o elementos contaminados por éstos.
 - Las embarazadas seronegativas deben controlarse durante el embarazo. Si aparece una toxoplasmosis aguda durante el embarazo hay posibilidad de transmisión trasplacentaria, la presencia de IgM + o un aumento significativo de IgG nos darían el diagnóstico.

MIR 97 (FAMILIA) (5013): La causa más común de lesión intracerebral focal en pacientes con SIDA es:

1. Encefalitis por Herpes simplex.
2. Encefalitis toxoplásmica.
3. Linfoma cerebral primario.
4. Tuberculoma intracerebral.
5. Absceso cerebral por Nocardia.

MIR 00 (FAMILIA) (6551): La causa más frecuente de infección secundaria del sistema nervioso central en los pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es:

1. Criptococosis meníngea.
2. Toxoplasmosis cerebral.*
3. Meningitis bacteriana.
4. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
5. Encefalitis por Citomegalovirus.

MIR 04 (7882): ¿Cuál de los siguientes cuadros clínicos **NO** se asocia con toxoplasmosis?:

1. Abscesos cerebrales en personas con SIDA.
2. Miocarditis en transplantados cardiacos.
3. Coriorretinitis en adultos inmunocompetentes.
4. Colitis asociada a inmunodeficiencia humoral.*
5. Síndrome mononucleósico en personas sanas.

MIR 07 (8724): Se encuentra ante un recién nacido a cuya madre se le descubrió una seroconversión a Toxoplasmosis durante la gestación. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA?:

1. El estudio de la placenta puede resultar de utilidad en el diagnóstico.
2. Debe realizar cuanto antes un estudio serológico al recién nacido.
3. El cuadro clínico neonatal puede ser indistinguible de otras infecciones congénitas.
4. El recién nacido puede encontrarse asintomático.
5. Los recién nacidos infectados pero no enfermos no precisan tratamiento.*

MIR 09 (9216): A una mujer embarazada, tras realizar cribado serológico en la primera consulta prenatal, se le recomienda que no coma carne cruda o poco cocinada y que evite el contacto con gatos o elementos que puedan estar contaminados con sus excretas. ¿Cuál cree que ha sido la información que se ha suministrado desde el laboratorio que justifique estos consejos prácticos?

1. La detección de anticuerpos IgG frente a rubéola es positiva.
2. La detección de anticuerpos IgG frente a rubéola es negativa.
3. La detección de anticuerpos IgG frente a toxoplasma es positiva.
4. La detección de anticuerpos IgG frente a toxoplasma es negativa.*
5. La detección de anticuerpos frente a antígenos no treponémicos es negativa.



repeMIR

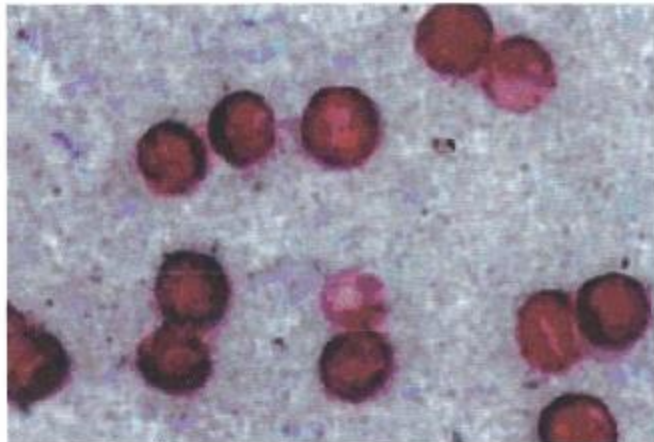
Toxoplasma: Causa más frecuente de infección focal encefálica (masa encefálica) y convulsiones en paciente VIH, da imagen redondeada que capta contraste en anillo en el TAC. Se trata con sulfadiacina - pirimetamina. (7+)

10. Babesia

Los protozoos género *Babesia* afectan a animales y se transmiten al hombre por garrapatas. Invasión hematíes causando anemia hemolítica febril grave. Se diagnostica cuando se observan los parásitos intraeritrocitarios en frotis sanguíneos (tinción Giemsa). Se trata con quinina más clindamicina.

11. Cryptosporidium

- Se transmite por los oocistos del *C. Parvum* (ácido alcohol-resistentes), que se eliminan por las heces.



Quistes de *cryptosporidium* (tinción tricrómica de Masson)

- Las especies de este protozoo infectan a diversos animales. Los oocistos pueden transmitirse desde animales, entre personas, y también contaminar el agua.
- En inmunocompetentes causa brotes de fiebre, cólicos y diarrea (guarderías y familias). Cursa con una diarrea explosiva con curación espontánea.
- En inmunodeprimidos (SIDA) el cuadro es más insidioso, la diarrea más profusa, puede afectar vía biliar (colangitis) y páncreas, se ha descrito neumonía, el proceso dura o recurre toda la vida, una diarrea crónica por *Cryptosporidium* es criterio de SIDA.
- El diagnóstico consiste en estudio de heces mediante tinción de Ziehl-Neelsen modificada, inmunofluorescencia directa o ELISA.
- En inmunocompetentes no precisa tratamiento en muchos casos, el más eficaz es Nitazoxanida. En pacientes VIH no hay tratamiento específico, y este fármaco no es efectivo, el tratamiento consiste en mejorar la inmunidad con tratamiento antivírico, reposición hidroelectrolítica y antidiarreicos.

MIR 00 (6813): Todas las afirmaciones siguientes acerca de la criptosporidiosis son ciertas EXCEPTO:

1. El tratamiento de elección es el Metronidazol por vía oral.*
2. El patógeno procede de heces de animales contaminadas.
3. El agua corriente se puede contaminar con este patógeno.
4. Puede ocurrir la transmisión persona - persona.
5. Puede causar afectación biliar y pancreática.

MIR 07 (8767): La criptosporidiosis, que está causada por *Cryptosporidium parvum*, cursa como una enteritis benigna en personas previamente sanas, pero en personas con inmunosupresión causa una enfermedad grave. En estas formas graves su diagnóstico convencional se efectúa por:

1. Serología.
2. Hemocultivo.
3. Examen microscópico de las heces (T. de Ziehl-Neelsen modificada).*
4. Coprocultivo.
5. Reacción en cadena de la polimerasa de una muestra de sangre.

12. Otros protozoos

12.1. Balantidiasis

Balantidium coli es un ciliado que habita el intestino grueso. Además de un estado de portador puede producir un cuadro diarreico. Es propio de los Trópicos. Se trata con tetraciclinas.

12.2. Isosporiasis

Se adquiere por ingesta de oocistos de *Isospora belli*. Es muy frecuente en niños de zonas tropicales. Produce fiebre, eosinofilia, diarrea, dolor abdominal, síndrome de malaabsorción con pérdida de peso. Se trata con trimetoprim-sulfametoxazol. Alternativa: Pirimetamina.

Constituye uno de los criterios de Sida en VIH+.

12.3. Dientamebiasis

Dientamoeba fragilis. Ameba flagelada que afecta a niños. Es irritante digestivo provocando hipermotilidad y aumento de secreción mucosa. Se trata con tetraciclinas, yodoquinol o metronidazol.

12.4. Blastocystis Hominis

Patógeno intestinal, anaerobio estricto, más frecuente en inmunodepresión (SIDA), se trata con yodoquinol o metronidazol.

1. Generalidades

NOTA: Recomendamos la lectura de este tema y un estudio resumido, hasta ahora ha sido muy poco rentable en la trayectoria de los exámenes MIR.

1.1. Introducción

- Animales pluricelulares invertebrados (células eucariotas).
- Poseen sistema nervioso, excretor y reproductivo. No tienen sistema respiratorio ni circulatorio.
- Su reproducción es sexual; en algunos los dos sexos están separados, otros son hermafroditas.

1.2. Características

a) **ANELIDOS** (sin interés)

b) **NEMATELMINTOS O NEMATODOS**

Gusanos cilíndricos, no segmentados. Tienen los sexos separados.



Ascaris lumbricoides (nematodo intestinal)

c) **PLATELMINTOS (planos):**

- i. Céstodos (tenias)
- ii. Tremátodos (duelas)

i. **CESTODOS**

Gusanos planos, segmentados transversalmente.

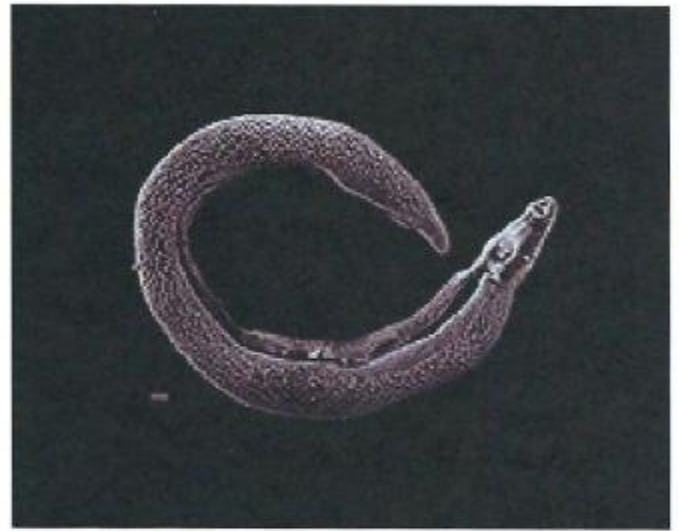
De adultos poseen:

- a) **cabeza (escolex):** fijación (ventosa, ganchos).
- b) **cuello:** proliferación y origen de los anillos o proglótides.
- c) **cuerpo o estróbilo:** conjunto de proglótides. En cada anillo tenemos las dos partes, masculina y femenina, del aparato reproductor. Los anillos grávidos (con huevos) son los más distales.



ii. **TREMATODOS**

Gusanos planos y no segmentados. Se caracterizan por sus órganos de fijación.



Schistosoma

1.3. Clasificación

1. NEMATELMINTOS (NEMATODOS)

NEMATODOS INTESTINALES

- a) *Trichuris trichiura*
- b) *Enterobius vermicularis*
- c) *Ascaris lumbricoides*
- d) *Strongyloides stercoralis*
- e) *Uncinarias*
 - i. *Ancylostoma duodenale*
 - ii. *Necator americanus*

NEMATODOS TISULARES

- a) *Trichinella spiralis*
- b) *Toxocara*
 - i. *Toxocara cani*
 - ii. *Toxocara cati*
- c) *Filarias*

2. PLATELMINTOS

CESTODOS (TENIAS)

- a) *Taenia saginata*
- b) *Taenia solium*
- c) *Echinococcus granulosus*
- d) *Diphyllobotrium latum*
- e) *Hymenolepis nana* y *diminuta*

TREMATODOS (DUELAS)

- a) *Fasciola hepatica*
- b) *Schistosoma*
- c) *Clonorchis sinensis*

1.4. Diagnóstico de helmintiasis

- La mayoría se diagnostican evidenciando el parásito, sus huevos o las larvas en muestras oportunas (heces...).
- Es típica la eosinofilia sanguínea.

1.5. Fármacos antihelmínticos

1. FRENTE A NEMATÓDOS INTESTINALES

BENCILIMIDAZOLES

Mebendazol y Albendazol: Bloquean la captación de glucosa en los helmintos.

Indicaciones: nemátodos y algún céstodo. De elección en ascáris, trichuris, enterobius, strongyloides...

Contraindicados en niños y embarazadas por posibles efectos teratógenos.

PAMOATO DE PIRANTEL

Bloqueo neuromuscular.

Infecciones por oxiuros, ascáris y anquilostomas.

2. FRENTE A NEMÁTODOS TISULARES

DIETILCARBAMACINA

Parálisis neuromuscular por bloqueo de la respuesta muscular a la acetilcolina.

De elección en Filariasis, (excepto oncocercosis en la que se prefiere ivermectina), alternativa en el tratamiento de otras filarias.

IVERMECTINA

Por su semejanza suplantan al GABA, neurotransmisor inhibidor de los parásitos, y provoca parálisis neuromuscular.

La ivermectina es de elección en Oncocercosis.

3. FRENTE A PLATELMINTOS (CÉSTODOS Y TREMÁTODOS)

PRAZICUANTEL

Atraviesa la membrana externa de los helmintos y provoca la pérdida del calcio intracelular, provocando una parálisis.

Muy eficaz frente a céstodos y tremátodos: tenias, cisticercosis y esquistosomiasis.

La gruesa cutícula de los nemátodos los hace resistentes.

NICLOSAMIDA

Desacopla la fosforilización del ADP en la mitocondria del parásito.

Infecciones por tenias intestinales.

BITIONOL

Interfiere en la producción de ATP del parásito.

Activo frente a tremátodos. De elección en la fasciola.

ESQUEMA

- **Nemátodos intestinales:** albendazol y mebendazol. Para anisakia cirugía.
- **Nemátodos tisulares:** dietilcarmacina. Para oncocercosis ivermectina.
- **Platelmintos (céstodos y tremátodos):** Prazicuantel. Para fasciola hepática bitionol.

2. Nemátodos

2.1. Nemátodos intestinales

Su transmisión es fecal-oral (huevos del parásito), son más frecuentes en países cálidos y húmedos. Los huevos infectantes liberan larvas en el intestino delgado, éstas emigran a colon, maduran y aparean. Las hembras fecundadas eliminan huevos por las heces.

Algunos como *Ancylostoma*, *Necator* y *Strongyloides Stercoraris* tienen una fase de desarrollo larvario en el suelo y al penetrar por la piel producen una pápula pruriginosa.

La clínica oscila desde asintomática hasta diarrea, e incluso retraso en el crecimiento. Algunos, como *Ascaris lumbricoides*, pueden dar un cuadro precoz de migración larvaria pulmonar: neumonitis con fiebre, disnea, eosinofilia e infiltrados pulmonares fugaces, cuadro denominado **SINDROME DE LOEFFLER**



Infiltrados en abanico



Eosinofilia en esputo



Asintomático



Tos



Ascaris lumbricoides



Fiebre



© Curso Intensivo MIR Asturias 2004



Eosinofilia

Sd de Löeffler: Neumonía eosinofílica aguda benigna producida por ascaris lumbricoides que actúan como alérgenos provocando una infiltración eosinofílica en pulmón (infiltrados en abanico en Rx tórax).
Tratamiento: eliminación de los parásitos y corticoides en las agudizaciones.

Otros como los nématodos con ganchos (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*) también producen anemia ferropénica e hipoalbuminemia, por pérdida crónica de sangre a nivel intestinal.

Strongyloides Stercoraris en inmunodeprimidos puede originar cuadro grave, a veces mortal, por autoinfección masiva de las larvas a partir del intestino, con difusión extraintestinal (SNC...); cursa con fiebre, enterocolitis, neumonitis, tendencia al shock y a sepsis por gramnegativos. **En caso de infección diseminada es posible la eosinopenia.**

El **tratamiento** en general de nemátodos intestinales es con albendazol o mebendazol.

MIR 00 (6962): ¿Cuál de los siguientes agentes infecciosos **NO** es un protozoo?:

1. *Toxoplasma Gondii*.
2. *Acantamoeba*.
3. *Tripanosoma Cruzi*.
4. *Strongyloides Stercoraris*.*
5. *Leishmania Donovanii*.

MIR 02 (7371): Señale cuál de las siguientes asociaciones de helmintos y su clínica característica es **INCORRECTA**:

1. *Ascaris Lumbricoides* – Síndrome de Löeffler.
2. *Onchocerca Volvulus* – Ceguera de los ríos.
3. *Ancylostoma Duodenale* – Anemia megaloblástica.*
4. *Strongyloides Stercoraris* – Síndrome de hiperinfestación en inmunodeprimidos.
5. *Taenia Solium* – Convulsiones generalizadas.



Radiografía AP de abdomen que muestra estructuras tubulares en el interior de asas de intestino delgado en un niño compatible con áscaris lumbricoides.

- **Clinica:** Prurito anal y vulvar nocturno, castaño de dientes (bruxismo), intranquilidad, insomnio, enuresis, margen anal enrojecido, más raro el dolor abdominal...
- **Diagnóstico:** Se establece por la detección de huevos del parásito que en este caso se realiza por tiras de celofán colocadas en el margen anal (test de Graham). Eosinofilia.



Test Graham (huevos de enterobius)

- **Tratamiento:** Consiste en una sola dosis de pamoato de pirantel, debe repetirse a las 2 semanas y también debe tratarse la familia. El Mebendazol o albendazol son alternativa.
- **Profilaxis:**
 - Detección precoz: prurito anal y vulvar nocturno suele ser el primer síntoma.
 - Tratamiento precoz y simultáneo de todos los miembros de una colectividad cerrada donde se haya encontrado un caso (por ejemplo, toda la familia).
 - Desinfección de ropa interior, pijama y ropa de la cama, que contienen los huevos.
 - Lavado frecuente y cuidadoso de manos, con cepillado de uñas.

OTROS NEMATODOS

Tricostrongiloidiasis, Capilariasis, Larva migratoria cutánea... En la historia del MIR destacamos Anisakiasis.

ANISAKIASIS

- **Etiología:** El hombre se infecta al consumir pescados de agua salada crudos o adobados (arenque, boquerones...).
- **Clinica:** A las pocas horas de la ingesta puede producirse un dolor muy agudo, con náuseas y vómitos, que puede confundirse con "abdomen agudo". Las larvas pueden llegar a intestino y provocar una respuesta granulomatosa eosinófila. También pueden afectar al estómago, clínica epigástrica, producen masas granulomatosas que pueden confundir con cáncer gástrico.
- **Diagnóstico:** Endoscopia
- **Tratamiento:** Eliminación quirúrgica o endoscópica.
- **Profilaxis:** Evitar consumo de pescado crudo, cocinando a temperaturas de al menos 60 °C un mínimo de 10 minutos. También se recomienda la congelación del pescado a -20 °C, 24-48 horas tras captura.

MIR 97 (FAMILIA) (5139): La anisakiasis es una helmintiasis del aparato digestivo cuya forma de adquisición es:

1. La ingesta de plantas acuáticas comestibles sin limpiarlas bien.
2. La ingesta de peces de agua dulce crudos o mal cocinados.
3. La ingesta de pescado marino crudo o mal cocinado.
4. La ingesta accidental de residuos fecales de cánides.
5. Desconocida.



Estudio gastroduodenal que muestra la presencia de estructuras tubulares en el interior del intestino delgado compatibles con áscaris lumbricoides.

Entre los nemátodos intestinales, estudiaremos la oxiuriasis por ser la más frecuente.

OXIURIASIS

- La helmintiasis más frecuente en nuestro medio es la producida por oxiuros (Enterobius vermicularis). El hombre es el único que sufre esta enfermedad.
- **Transmisión:** Fecal-oral. La hembra pone los huevos en el margen anal por la noche, esto causa prurito y es muy frecuente la autoinfestación dedo-ano-boca.



MIR 02 (7242): Hombre de 63 años que acude a un Servicio de Urgencias por dolor abdominal cólico, náuseas y vómitos. Doce horas antes del comienzo del cuadro había ingerido boquerones en vinagre. Los estudios de imagen muestran un área de inflamación focal ileal. ¿Cuál sería el primer diagnóstico a considerar?:

1. Enfermedad de Crohn.
2. Anisakiasis intestinal.*
3. Enteritis causada por Yersinia.
4. Amebiasis intestinal.
5. Giardiasis intestinal.



repeMIR

Anisakiasis: clínica de abdomen agudo por invasión de la pared gástrica. Aparece tras la ingesta de pescado crudo. (3+)

2.2. Nemátodos tisulares

Tras la ingestión, los huevos eclosionan en el intestino del huésped y liberan larvas que atraviesan la pared y se diseminan a todo el organismo por vía sanguínea. La forma más frecuente en nuestro país es la triquinosis.

TOXOCARA (LARVA MIGRATORIA VISCERAL Y OCULAR)

Toxocara canis y *Toxocara cati*, parásitos habituales del intestino de perros y gatos.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2004

Tras su ingestión, los huevos eclosionan en el intestino del huésped y liberan larvas. Afectan sobre todo a SNC, ojo, hígado, pulmón y corazón, donde producen granulomas e inducen reacciones de sensibilización. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, si hay síntomas consisten en fiebre, malestar, anorexia, tos, exantema, hepatoesplenomegalia. La lesión retiniana consiste en un granuloma que puede simular un retinoblastoma.

La biopsia hepática mostrando granulomas eosinófilos y la larva tendría gran valor diagnóstico. Se han desarrollado pruebas serológicas (ELISA) fiables.

Tratamiento: La mayoría de las infecciones curan sin tratamiento. En algunos casos se emplea Albendazol, Mebendazol o Dietilcarbamacina.

FILARIASIS

Parasitosis de los Trópicos transmitidas por mosquitos que inyectan las microfilarias. Estas se desarrollan en linfáticos (obstrucción linfática) y en conducto deferente (epididimitis, funiculitis).

FORMAS CLÍNICAS:

- Filariasis linfática (*Wuchereria*, *Brugia*). Fiebre, obstrucción linfática, epididimitis, orquitis.



Elefantiasis por filariasis linfática

- Oncocercosis o ceguera de los ríos (*Onchocerca volvulus*). Dermatitis pruriginosa con nódulos subcutáneos (oncocercomas) y afectación visual.
- Loaíasis (*Loa loa*). Se trata de un edema subcutáneo transitorio (edema de Calabar)



Loa Loa: Edema de Calabar

TRATAMIENTO

Se tratan con dietilcarbamacina, alternativa la ivermectina. En oncocercosis la ivermectina es el tratamiento de primera elección.

MIR 04 (8013): Respecto a las filariosis, señale la respuesta **INCORRECTA**:

1. Se transmiten por invasión directa de larvas parasitarias a la piel desde tierras húmedas al andar descalzo.*
2. *Onchocerca volvulus* produce nódulos subcutáneos, prurito y afectación ocular (queratitis, retinitis).
3. *Loa Loa* produce edemas transitorios subcutáneos y conjuntivitis.
4. *Wuchereria bancrofti* produce varicocele y faringitis.
5. Ivermectina es el tratamiento de elección para la oncocercosis.

MIR 05 (8147): ¿Cuál de los siguientes parásitos es transmitido al hombre por mosquitos?:

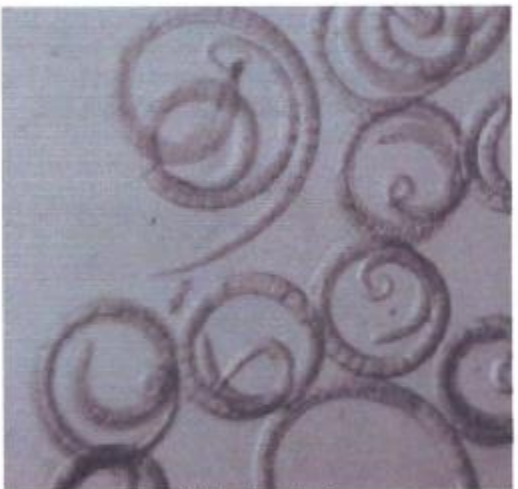
1. *Dracunculus medinensis*.
2. *Loa Loa*.
3. *Onchocerca volvulus*.
4. *Wuchereria bancrofti*.*
5. *Toxocara canis*.

MIR 09 (9177): ¿Cuál de los siguientes nematodos se transmite por artrópodos (mosquitos)?:

1. *Wuchereria bancrofti* (filaria).*
2. *Trichinella spiralis* (triquino).
3. *Enterobius vermicularis* (oxiuro).
4. *Anisakis simplex* (anisakis).
5. *Strongyloides stercoralis* (strongiloides).

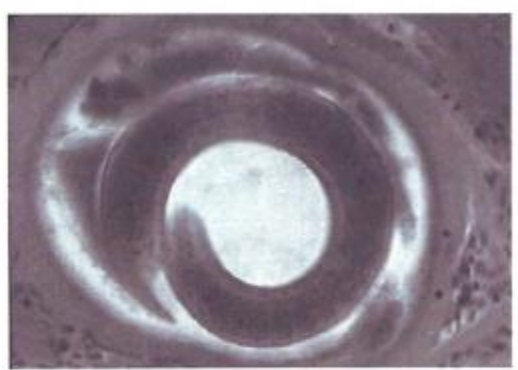
repeMIR
 Wucheria bancrofti (filaria): se transmite por picadura de artrópodos (mosquitos). (3+)

TRIQUINOSIS



Trichinella spiralis

- **Epidemiología:** La triquinosis se adquiere por consumo de carne (cerdo, jabalí) cruda o mal cocinada, infectada con larvas enquistadas del parásito. La mayor parte de los brotes en nuestro país provienen del consumo de carne de jabalí.
- **Etiología y clínica:** La larva de *Trichinella spiralis* atraviesa la pared intestinal, hay vómitos, diarreas, dolor abdominal y luego un cuadro de migración larvaria con fiebre, edemas en cara y párpados, eosinofilia, delirio, hipotensión... hasta que alcanza fibras de músculo esquelético, sobre la tercera semana, donde se enquista produciendo miositis, disnea, afonía, erupciones, y termina calcificándose.



Triquinosis: Larva enquistada en músculo esquelético

- **Diagnóstico:** Demostración de larvas o quistes en biopsia muscular (deltoides 3º semana).
- **Tratamiento:** Mebendazol o Albendazol.
- **Profilaxis:**

1. Búsqueda de quistes de triquina en carnes sospechosas.
2. Diagnóstico y tratamiento precoz de los afectados.
3. Control sanitario de las carnes de cerdo. Suprimir matanzas clandestinas.
4. No consumir carnes crudas.
5. No consumir jabalí sin inspección veterinaria. Hay que tener en cuenta que ni el embutido, ni el salazón o el ahumado pueden destruir las larvas de triquina.

3. Infecciones por céstodos

3.1. Tenia saginata y Tenia solium



Tenia solium

Tenia saginata

INTRODUCCIÓN. CICLO

El gusano adulto vive en el tracto gastrointestinal del llamado **HUESPED DEFINITIVO** (oveja... en este caso el hombre), fijándose a la mucosa por el escólex. Los huevos contenidos en las proglótides, o anillos de su cuerpo, son liberados por las heces e infectan al **HUESPED INTERMEDIO**.

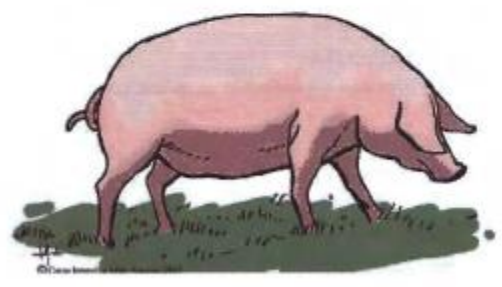
En el intestino del huésped intermedio los huevos eclosionan y los embriones liberados atraviesan la pared intestinal y a través de la sangre llegan a músculos estriados y se enquistan (**CISTICERCO**).

En el caso de la *Tenia saginata* el huésped intermedio es la vaca.



© Curso Infección MIR Asturias

y en el caso de la *Tenia solium* el cerdo.



Es decir, el hombre adquiere la enfermedad al consumir carnes infectadas (mal cocinadas) de vaca o cerdo con quistes de estas tenias

CLINICA

La clínica suele ser asintomática. Más raro diarrea, pérdida de peso, flatulencia...

En el caso de *T. solium* también el hombre puede ser huésped intermedio, las proglótides gravídicas pueden regurgitar al estómago y liberar embriones que atraviesan la pared y llegan a distintos órganos (músculos, vísceras, cerebro, ojo) produciendo cisticercosis (fiebre, mialgias, afectación SNC...)

DIAGNOSTICO

- a) Parasitación intestinal: Hallazgo de huevos en heces o área perianal.
- b) Cisticercosis: Serología muy valiosa (ELISA), radiología buscando las típicas calcificaciones, TAC, RNM y examen LCR para neurocisticercosis. Las biopsias determinan el diagnóstico específico.



Radiografía AP de abdomen que muestra múltiples calcificaciones en los músculos de la pared abdominal, músculos pélvicos y psoas en relación con cisticercosis.

TRATAMIENTO

PRAZICUANTEL, en ocasiones cirugía.

MIR 97 (FAMILIA) (4973): En el tratamiento de la cisticercosis cerebral puede ser útil la administración de:

1. Penicilina.
2. Estreptomicina.
3. Proziquantel.
4. Derivados de la tetraciclina.
5. Sulfamidas.

3.2. Otras tenias

HYMENOLEPSIS NANA

Afecta a niños en Trópicos.

HYMENOLEPSIS DIMINUTA

Céstodo de ratas que puede infectar a niños pequeños.

DIPILIDIASIS CANINUM

Tenia de perros y gatos.

BOTRIOCEFALOSIS- DIFILOBOTRIASIS

Infección intestinal por *Diphyllobothrium latum*. Ciclo vital más complejo con peces y crustáceos.

3.3. Equinococosis

Echinococcus granulosus.

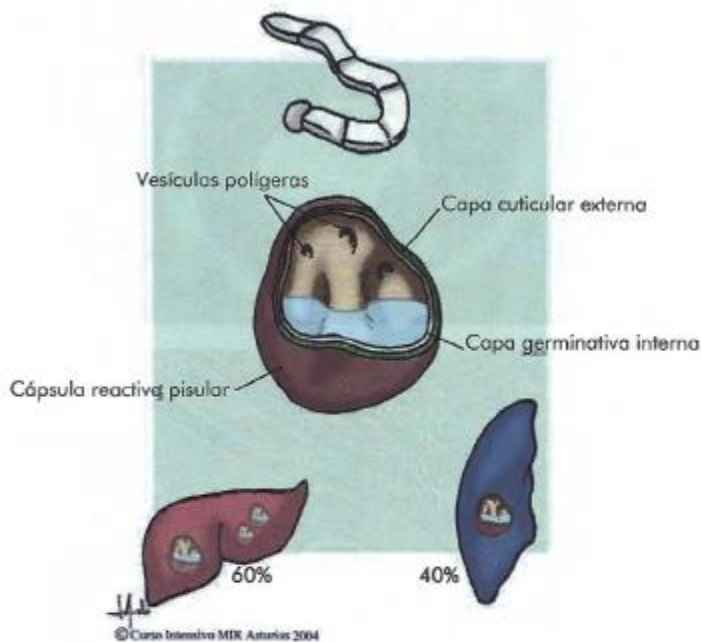
A. EPIDEMIOLOGIA

El gusano adulto vive en intestino de perros y lobos. Está formado por escolex y tres proglótides. El huésped intermedio suele ser la oveja. El hombre también puede ser huésped intermedio al contagiarse con los huevos del parásito. La infección suele ocurrir durante la infancia al jugar con perros infectados. Las larvas atraviesan la pared intestinal llegando a los tejidos y produciendo los QUISTES HIDATIDICOS.



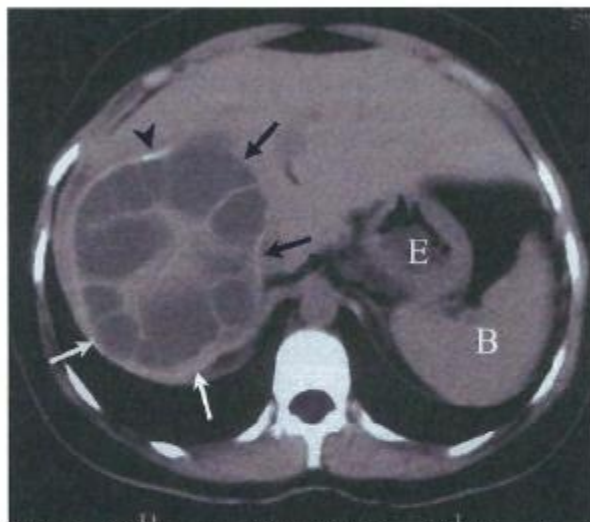
B. QUISTE HIDATIDICO

Es unilocular, tiene una capa externa cuticular y otra interna germinativa de la que nacen vesículas prolíferas que contienen los futuros escolex. Estas vesículas se romperán dando lugar a vesículas hijas. Si éstas se rompen liberan escolex formando la llamada "arena hidatídica" en el interior. Está rodeado por una cápsula inflamatoria reactiva de los tejidos.

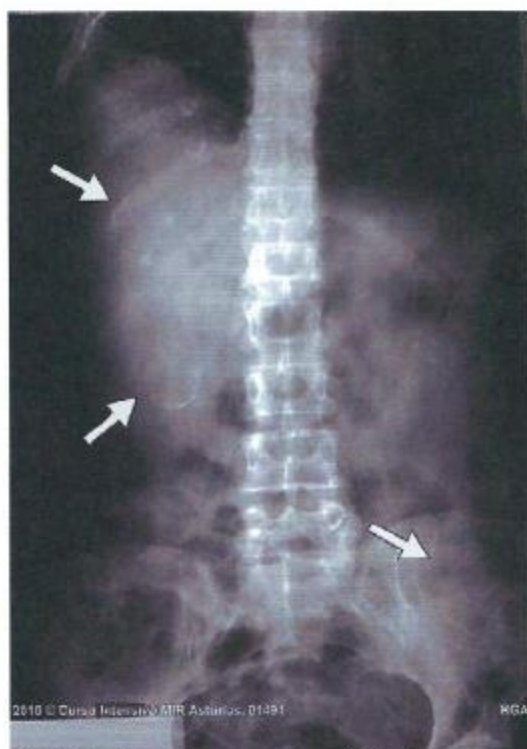


C. CLINICA

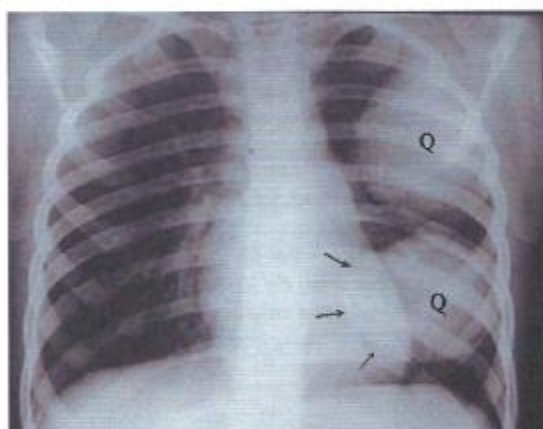
- Los quistes se encuentran en hígado (60%) y pulmón (40%).
- Los quistes hepáticos suelen ser asintomáticos y diagnosticarse de forma casual (pueden calcificarse y permanecer silentes). Si hay clínica ésta consiste en dolor abdominal y masa palpable (hepatomegalia), también ictericia por compresión del colédoco.



TC abdominal sin contraste: Quiste hidatídico en lóbulo hepático derecho (flechas) con calcificación parcial de su pared (punta de flecha). E: estómago; B: bazo.
En pulmón suelen ser hallazgos radiológicos casuales o dar tos y hemoptisis.



Radiografía AP de abdomen que muestra calcificaciones superpuestas al hígado y al riñón derecho en relación con quistes hidatídicos calcificados. Se identifica una lesión lítica en la pala iliaca izquierda compatible con un quiste hidatídico óseo.



Rx de tórax: dos masas de densidad agua, redondas y de contornos muy bien definidos que corresponden a dos quistes hidatídicos, localizadas uno de ellos en el lóbulo superior izdo y el otro en el lóbulo inferior izdo (puede verse como el quiste no borra el borde cardíaco izdo y además podemos ver el contorno medial del quiste (flechas) a través del corazón, datos que nos permiten decir que el quiste está en el lóbulo inferior izdo sin necesidad de ver la Rx lateral).

D. COMPLICACIONES

- a) **SOBREINFECCION:** Absceso hepático...
 b) **ROTURA:** Por orden de frecuencia:
 - Peritoneo: dolor agudo, reacción anafiláctica.
 - Vías biliares: dolor, ictericia, colangitis.
 - Bronquios: vómica.

Puede causar un cuadro de diseminación con infecciones metastásicas, fiebre, urticaria e incluso reacción anafiláctica grave.

- c) **SENSIBILIZACION A PROTEINAS DEL QUISTE:** Urticaria, eosinofilia, anafilaxia.

E. DIAGNOSTICO

a) Clínica, epidemiología, eosinofilia... la radiografía simple muestra en algunos casos calcificaciones y elevación del hemidiafragma. La ecografía y la TC revelan uno o varios quistes bien definidos con paredes finas o gruesas, a veces multiloculados, con quistes hijos dentro del quiste mayor (ecos en el interior). La imagen gammagráfica hepática muestra una zona fría, única, de bordes bien definidos.

b) **DIAGNOSTICO ESPECIFICO:** Serología, el test ELISA es el más sensible y específico. La intradermoreacción de Casoni ya no se usa. El diagnóstico de certeza sería histopatológico al encontrar escolex o vesículas hijas en una muestra, sin embargo está contraindicada la punción-aspiración por el peligro de rotura o anafilaxia al liberarse líquido. A veces se encuentran escolex en esputo, orina, heces...

F. TRATAMIENTO

Quirúrgico. Si cirugía contraindicada o diseminación, o para completar tratamiento se utiliza Albendazol.

G. NOTA:

Echinococcus multilocularis es especie similar cuyos huéspedes intermedios son algunos roedores. Causa un quiste hidatídico multilocular de localización preferente hepática. Crece y metastatiza como un tumor maligno. Diagnóstico biopsia y único tratamiento el quirúrgico.

MIR 2012 (9769), (pregunta vinculada a imagen 3): Un hombre de 40 años de origen magrebí consultó por molestias inespecíficas en epigastrio de 6 meses de evolución. No tenía historia de consumo de alcohol. En la exploración presentaba una masa palpable epigástrica como único hallazgo. La serología de virus de hepatitis B y C fue negativa. La ecografía y tomografía computerizada hepáticas realizadas se muestran en la imagen nº 3. ¿Qué prueba diagnóstica contribuye a confirmar el diagnóstico?



Imagen 3

1. Resonancia magnética nuclear.
2. Determinación de alfa-fetoproteína y antígeno carcinoembrionario.
3. Serología de *Echinococcus granulosus*.*
4. Serología de *Entamoeba histolytica*.
5. Biopsia percutánea.

La imagen ecográfica nos muestra unos quistes bien definidos, con paredes de distinto grosor. En el TAC también se pueden apreciar, aunque con más dificultad, los tabiques internos correspondientes a las formaciones quísticas. Estas imágenes en el contexto de la pregunta, masa palpable epigástrica como único hallazgo, de 6 meses de evolución, nos orienta en primer lugar a quiste hidatídico cuyo agente causal es *Echinococcus granulosus*. Si disponemos de imágenes sugerentes en ecografía y TAC, como nos muestra la pregunta, no sería necesaria la RNM, no aportaría nada para confirmar diagnóstico (respuesta 1 incorrecta). El diagnóstico específico se haría por análisis de líquidos aspirados, pero no se recomienda la aspiración diagnóstica por el riesgo de diseminación y anafilaxia (respuesta 5 incorrecta), y si la determinación serológica, aunque el resultado negativo no excluye el diagnóstico (respuesta 3 correcta). La presencia de quistes hijos dentro de un quiste mayor ayuda mucho para descartar carcinomas (respuesta 2 incorrecta) y abscesos bacterianos o amebianos (respuesta 4 incorrecta).

MIR 2012 (9770): Pregunta vinculada a imagen 3. Respecto al paciente de la pregunta anterior, ¿cuál de las siguientes alteraciones es más probable encontrar?

1. Elevación marcada de los reactantes de fase aguda.
2. Déficit de alfa-1-antitripsina.
3. Anemia ferropénica.
4. Descenso del índice de Quick.
5. Eosinofilia.*

Un paciente con hidatidosis presenta casi siempre niveles elevados de IgE y eosinofilia moderada (respuesta 5 correcta).



repeMIR

El quiste hidatídico (*Echinococcus granulosus*) cursa con hepatomegalia. La ecografía hepática muestra quistes con ecos en su interior. (2+)

4. Tremátodos

4.1. Esquistosomiasis o bilharziasis

Las formas adultas de *S. mansoni* y *S. japonicum* viven en vénulas del intestino, las de *S. haematobium* en vénulas del aparato urinario. Las tres especies tienen ciclos similares.

La infección ocurre al tomar contacto con las cercarias del parásito en aguas contaminadas (andar por charcos, nadar...).

Las manifestaciones más importantes se relacionan con la cronicidad e intensidad de la exposición (zonas endémicas) y con la masa de gusanos que porta el paciente, ya que la reacción fibrosante y granulomatosa a los huevos de los parásitos es la principal causa de morbilidad y complicaciones:

- *S. mansoni* y *japonicum*: La evolución crónica de esta enfermedad conlleva una hepatomegalia y fibrosis periportal, debido a las lesiones granulomatosas, que además producen un bloqueo presinusoidal del flujo sanguíneo causando hipertensión portal (varices esofágicas...) y gran esplenomegalia.
- *S. haematobium*: afecta a vejiga y uréteres: disuria, hematuria, obstrucción con hidronefrosis. Son frecuentes las sobreinfecciones por salmonelas. En áreas endémicas parece que hay asociación entre la infección por este parásito y el carcinoma epidermoide de vejiga

Tratamiento: PRAZICUANTEL



Megaesplenomegalia en esquistosomiasis

MIR 02 (7370): Paciente de 52 años, natural de Egipto, con 5 años de residencia en España, que ingresa en Urgencias por hematemesis. A la exploración destaca esplenomegalia importante, la analítica hepática es normal, y en la ecografía aparece fibrosis periportal. ¿En qué parasitosis pensaría?

1. *Clonorchis Sinensis*.
2. *Schistosoma Mansonii*.*
3. *Fasciola Hepática*.
4. *Echinococcus*.
5. *Estamoeba Histolytica*.

MIR 07 (8659): ¿Cuál de las siguientes relaciones entre microorganismo y enfermedad es INCORRECTA?:

1. Arbovirus-dengue.
2. *Rickettsias*-tifus.
3. Protozoos-esquistosomiasis.*
4. Hongos-histoplasmosis.
5. Bacterias-lepra.

4.2. Fasciolosis o distomatosis hepática

- Infección por metacercarias enquistadas de la *Fasciola* (consumo de berros, riegos con agua contaminada). Las larvas liberadas atraviesan la pared intestinal y la cápsula hepática, llegando a conductos biliares intrahepáticos donde maduran.
- Clínica: Fiebre, hepatomegalia, diarrea, dolor abdominal, eosinofilia y prurito. También ictericia y obstrucción de vías biliares. Pueden provocar una fibrosis hepática.
- Tratamiento: BITIONOL

MIR 00 (FAMILIA) (6564): Un colega te pide consejo acerca de 3 pacientes, de la misma familia, que llevan varios días con dolor en hipocondrio derecho, diarrea y fiebre. En los análisis rutinarios se detecta una eosinofilia del 40% (2.500 eosinófilos/ μ L). ¿Qué pregunta te parece más relevante en la Anamnesis, de cara a diagnosticar el patógeno responsable?:

1. Ingesta de lácteos sin higienizar.
2. Ingesta de pastelería o comida sin refrigerar.
3. Ingesta de berros.*
4. Contacto con perros.
5. Contacto con gatos.

4.3. Clonorchiasis

- El *Clonorchis sinensis* tiene una epidemiología similar al anterior y se localiza en árbol biliar secundario. Puede producir obstrucción biliar con colangitis y en infecciones crónicas aumenta el riesgo de colangiocarcinoma. La presencia de cálculos biliares asociada a clonorchiasis se acompaña de mayor incidencia de estado de portador crónico de *S. typhi*.
- Tratamiento: PRAZICUANTEL

MIR 03 (7741): Los parásitos, protozoos y helmintos, provocan una notable variedad de respuestas inmunes. Señale la respuesta FALSA:

1. Las infecciones helmínticas generan títulos de IgE superiores a los inducidos por otros agentes infecciosos.
2. De forma específica los helmintos estimulan los linfocitos T CD4+ facilitadores, que producen IL-4 e IL-5.
3. Los protozoos intracelulares activan con frecuencia células B.*
4. Ciertos parásitos como *Schistosoma Mansonii* producen huevos capaces de inducir la formación de granulomas en el hígado y otros órganos.
5. El tapizado de los helmintos por anticuerpos IgE específicos, seguido por la adherencia de los eosinófilos por las regiones Fc, conduce a citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos por eosinófilos.

repeMIR

1. El inicio de tratamiento anti-VIH debe hacerse con terapia combinada, y básicamente está indicado si clínica o linfocitos $CD4 < 500/\mu L$ (principal factor de decisión del inicio en asintomáticos). El objetivo es una supresión crónica y mantenida de la replicación del VIH. La gestación es siempre indicación de tratamiento. (8+)
2. Tratamiento de *Pneumocystis jirovecii*: trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) + corticoides + oxígeno. Alternativa en casos graves: pentamidina intravenosa. Se diagnostica por visualización del parásito en BAL (tinción con plata-methenamina o Giemsa). (7+)
3. La enfermedad tuberculosa en pacientes VIH+ (SIDA) suele ser consecuencia de una reactivación de enfermedad latente. La clínica asocia alta frecuencia de afectación extrapulmonar (adenopática...) y diseminada. El tratamiento es similar al de los no VIH, pero se recomienda evitar pautas cortas. (6+)
4. Enfermedades definitorias de SIDA con más frecuencia: tuberculosis, neumonía por *Pneumocystis*, candidiasis esofágica (no la oral), síndrome caquético, sarcoma de Kaposi, toxoplasmosis cerebral, linfoma no Hodgkin. (5+)
5. VIH / SIDA: Disminución de los linfocitos CD4. (4+)
6. La tuberculosis pulmonar puede aparecer en pacientes VIH+ con cifras de CD4 superiores a 300 / microlitro (en torno a 500 células / microlitro). (3+)
7. El "Síndrome de reconstitución inmune" es un fenómeno típico de pacientes VIH, al inicio de la terapia antirretroviral, consistente en un empeoramiento brusco y temporal de los síntomas de tuberculosis. (2+)
8. El mejor parámetro para monitorizar la respuesta al tratamiento anti-VIH es la medición de niveles de carga viral. (+2)

1. Retrovirus. VIH

1.1. Generalidades

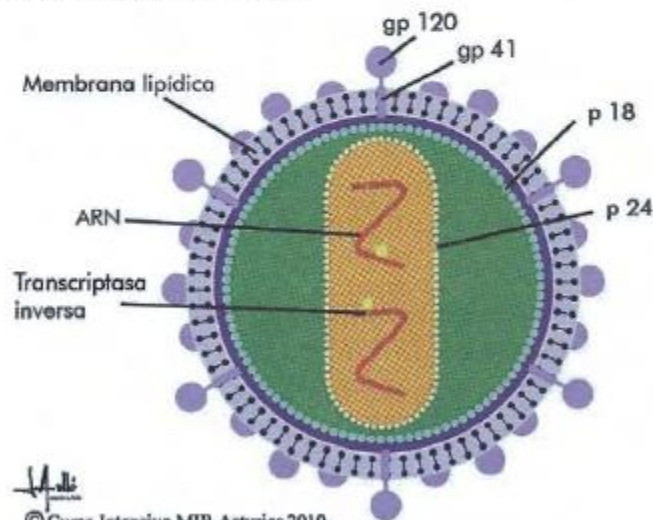
Los retrovirus son virus envueltos de unos 100 nm de diámetro y contienen 2 copias idénticas de ARN (diploides). Se caracterizan por poseer el enzima **TRANSCRIPTASA INVERSA**, una ADN polimerasa dependiente de ARN, capaz de **sintetizar ADN de doble cadena a partir de ARN**.

A diferencia de otros retrovirus humanos, como los **retrovirus de la leucemia humana de células T (VLTH-I y VLTH-II)**, que son virus oncogénicos, los VIH son virus citolíticos.

Las distintas variedades de VIH-1 se clasifican en tres grandes grupos (M, N y O). El VIH-1 variante M, subtipo B, es el principal responsable de la pandemia mundial.

Posteriormente se identifica el **VIH-2**, que tiene una **homología genética con el VIH-1** del 40%, homología que es aún mayor con virus de inmunodeficiencia en simios. El VIH-2 se ha detectado sobre todo en **África occidental** (SIDA endémico con alta tasa en población general) y es una **causa más rara e ineficaz de SIDA**. El SIDA causado por VIH-2 no se propaga tan rápido como el del VIH-1.

El VIH-1 tiene una envoltura lipídica, una cápside proteica o matriz y el núcleo que contiene el genoma (2 filamentos de ARN). La proteína principal de la cápside es la p24 y forma la superficie externa del núcleo.



© Curso Intensivo MIR Asturias 2010

1.2. Ciclo del VIH

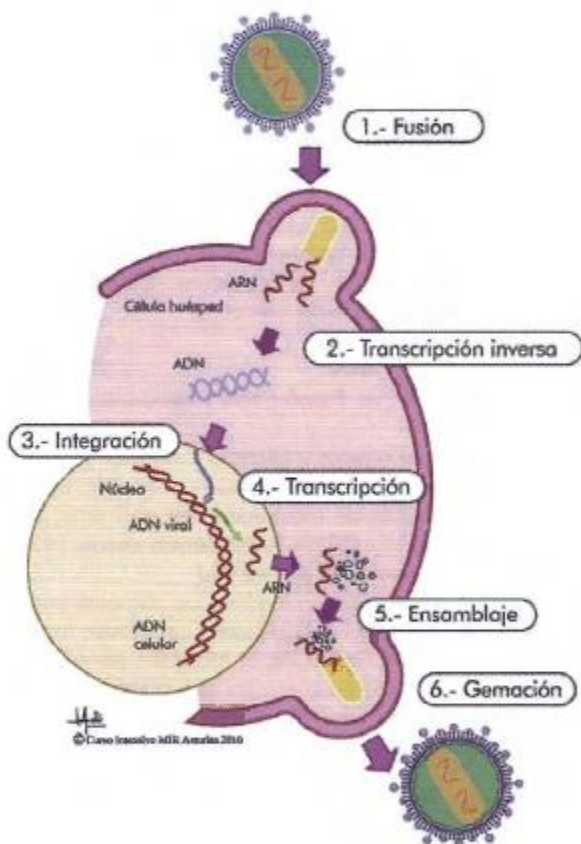
El virión reconoce un receptor específico en la célula que para el VIH-1 es CD4 y penetra en la célula por endocitosis. De ahí **la alta afinidad de este virus por infectar al linfocito T helper o T CD4+** que porta este receptor, y de aquí se derivan las graves consecuencias de la infección por VIH, pues estos linfocitos son piedra angular de las respuestas inmunes.

También **hay apetencia por la estirpe mononuclear-fagocítica: monocito-macrófago (que tiene en su superficie CD4), microglía, células de Langerhans, células dendríticas submucosas**. Esta afinidad por CD4 depende sobre todo de una **proteína de la cubierta vírica que se llama gp120**. El VIH puede infectar otras células, aunque con menos afinidad, incluso células que no expresan CD4, (también tiene apetencia por otros receptores, como el Gal-C de algunas células nerviosas y del epitelio rectal).

La **proteína de transmembrana gp41 facilita la penetración del virus en la célula (fusión de las dos membranas)**.

A continuación el virión se deshace de su envoltura lipídica, se transcribe a ADN por la **transcriptasa inversa** y las secuencias de ADN migran al núcleo integrándose en el ADN de la célula huésped (**integración**), forma que conocemos como provirus. En la mayoría de los linfocitos el VIH-1 se integra en el genoma y permanece latente, y por eso la infección del huésped va a durar toda la vida.

En algunos linfocitos infectados (<1%) el virus se replica activamente (se expresa el provirus), produciendo gran cantidad de viriones: el ADN vírico incluido en el núcleo se transcribe a ARN viral utilizando la ruta genética habitual de la célula (**transcripción**) y este ARN viral en el citoplasma sirve de molde para codificar proteínas virales. Estas proteínas y moléculas de ARN viral se autoensamblarán para formar nuevos viriones (**ensamblaje**) y se liberarán por **gemación**, adquiriendo en este paso su envoltura lipídica a partir de la membrana de la propia célula.



Esquema ciclo infección del VIH en célula huésped

Para la replicación de un retrovirus son esenciales tres genes: *gag*, *pol* y *env*:

- El gen *gag* codifica un precursor polipeptídico que bajo la acción de una proteasa viral da lugar a proteínas estructurales (p.e. p24...).
- El gen *pol* es el que codifica la transcriptasa inversa, la proteasa y la integrasa viral.
- El gen *env* codifica las glucoproteínas externas del virus. La características de la cubierta viral determinan la clase de células por las que tendrá apetencia el virus. El gen *env* es el principal responsable de mutaciones, sobre todo durante la transcripción del ARN viral a ADN, y por tanto de la variabilidad antigénica que dificulta la respuesta inmune y la creación de vacunas efectivas.

Además de los genes estructurales hay otros genes accesorios y reguladores que codifican señales para la replicación viral y otras actividades víricas: *tat-1*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*...

1.3. Patogenia del VIH-1

El VIH-1 tiene apetencia por células que expresan el antígeno de superficie CD4. Cuando el virus se integra en el genoma puede permanecer como provirus latente o activarse. Si se activa producirá nuevos viriones, y además causará muerte celular por efecto citopático, formación de sincitios o por las propias células NK del organismo.

Como consecuencia de la afectación de las células diana tendremos:

A. LINFOCITOS T4 (T-HELPER O T-CD4+)



- **Linfopenia de LT4:** Si la cifra baja de 200 por microlitro hay alto riesgo de infección oportunista.
- **Aumento relativo de linfocitos TCD8** (o linfocitos citotóxicos-supresores): Hay una disminución del cociente L CD4/CD8 que normalmente es de 1,8 y puede llegar a 1,1
- **Anergia cutánea**
- **Depresión de las funciones de LT y LB** no infectados por proteínas que se liberan al lisarse una célula infectada. Estas proteínas también producen estímulo policlonal de linfocitos B.
- **Disminución de respuesta a mitógenos**
- **Disminución de interleukina-2 y de interferón alfa.**

B. MONOCITOS-MACROFAGOS



- Los monocitos expresan CD4 por lo que son diana del VIH, pero el efecto citopático del virus sobre células de estirpe monocítica es poco intenso, por lo que **monocitos-macrófagos son reservorios y transportadores del virus al SNC (microglía)** y otros tejidos.
- Disminución de la producción de interferón alfa
- Disminución de la quimiotaxis
- **Aumento de producción de interleukina-1 que es el "pirógeno endógeno"** y así se justifica la aparición de cuadros febriles inexplicables.
- **Aumento de la producción de TNF alfa o caquectina** que induce adelgazamiento extremo.

C. CÉLULAS DENDRÍTICAS Y DE LANGERHANS

Las células dendríticas tienen un papel fundamental en la primoinfección del VIH, el virus se fija a receptores de superficie tipo C (DG-SIGN) y estas células presentarán de forma eficiente el virus a las células T CD4+ que quedarán infectadas.

D. LINFOCITOS B



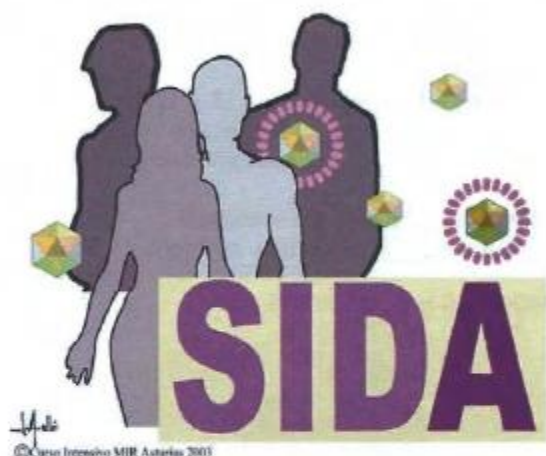
- **Activación aberrante:** pérdida de la regulación normal con **hipergammaglobulinemia policlonal**.
- Los linfocitos B de pacientes infectados por VIH son más susceptibles a la transformación con el EBV (lo que explica el incremento de linfomas B).
- Reacción deficiente a la interacción con las células T CD4+ afines.
- La **depresión de linfocitos B es más marcada en niños** lo que les hace susceptibles a infecciones bacterianas.



repeMIR

VIH / SIDA: Disminución de los linfocitos CD4. (4+)

2. Epidemiología



2.1. Actualización epidemiológica en España

Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo (www.msc.es)
Registros autonómicos de casos de Sida
Centro Nacional de Epidemiología (Instituto Carlos III)

1. CASOS NUEVOS DE SIDA NOTIFICADOS

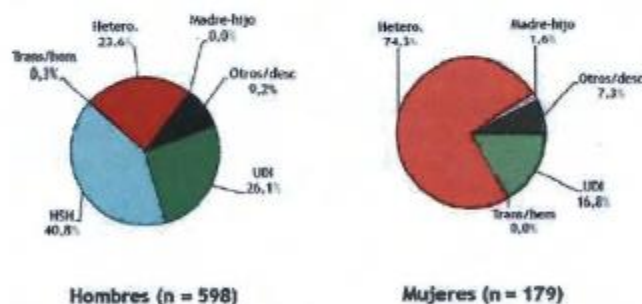
Se trata de la estadística de los casos de Sida diagnosticados y notificados cada año, es decir, de aquellos pacientes VIH que ese año desarrollan un cuadro por el que pasan a ser caso Sida, con independencia de cuando se hayan infectado. No hace referencia a los pacientes VIH o nuevos infectados VIH, de los que sólo tenemos estimaciones.

Situación en relación a CASOS de Sida notificados:

- Disminución de la incidencia de nuevos casos.
- **Sexo:** Hombres en torno al 80% de los casos.
- **Vías de transmisión:**
 - Relaciones heterosexuales: la vía heterosexual constituye la primera causa global de infección en casos notificados de SIDA. (sobre todo en mujeres, donde es la principal vía de transmisión).
 - Relaciones homosexuales: Vía en ascenso. En hombres superan a los casos notificados de transmisión heterosexual.
 - ADVP: Se mantiene tendencia descendente.
 - Transmisión vertical (casos pediátricos): 0,2%

La proporción de casos Sida de personas cuyo país de origen no es España está en ascenso.

En conjunto hay un predominio de la vía sexual, suponiendo en torno al 60% de todos los casos nuevos de Sida. En hombres la causa más frecuente son las relaciones homosexuales y en mujeres las heterosexuales.



Gráficos correspondiente a casos de SIDA diagnosticados, según último informe publicado en 2013 por el Ministerio de Sanidad, y que hace referencia al año 2012

2. NUEVAS INFECCIONES VIH

Estimaciones a partir del análisis de datos aportados por los sistemas de vigilancia de nuevos diagnósticos de infección por VIH en 17 CCAA

En nuevas infecciones VIH (no casos Sida), globalmente la transmisión homosexual es la más frecuente, seguida de la heterosexual, que muestra tendencia a estabilizarse, por tanto la vía sexual supondría más del 80%.

Desglosado por sexos, en hombres la transmisión homosexual es la más importante, 60% de los casos. En mujeres la vía heterosexual supone un 85% de los casos.

3. EVOLUCIÓN EN ESPAÑA

Se estima que el SIDA en España está evolucionando de la siguiente forma:

- La introducción de nuevos y eficaces fármacos (terapia anti-retroviral intensiva o TAR o TARGA), con el consiguiente aumento del período de incubación del síndrome, ha ocasionado una disminución de la incidencia desde 1996, con un notable descenso de la mortalidad.
- Las nuevas terapias suponen también un aumento progresivo de la supervivencia media. Este hecho contribuye también al aumento de la prevalencia de la infección por VIH, con el consiguiente aumento de personas que pueden transmitir el virus. De ahí la necesidad de intensificar las medidas para el diagnóstico precoz, el tratamiento adecuado, y la prevención.
- La proporción de casos de Sida en personas que no conocían su infección por VIH sigue aumentando (en torno al 40%).
- Alto porcentaje de personas con diagnóstico tardío (en torno al 50%). Se considera diagnóstico tardío cuando en la primera determinación (nuevo diagnóstico de infección por VIH) la cifra de CD4 es inferior a 350 células/ μ l. Así mismo, cuando la cifra de CD4 es inferior a 200/ μ l al diagnóstico o el diagnóstico de VIH coincide con el de sida se habla de enfermedad avanzada. Esto supone que muchos pacientes son diagnosticados con un estado inmunitario muy afectado, lo que indica que hay un retraso en el diagnóstico de la infección, y que sería necesario incrementar la cobertura de la prueba diagnóstica.
- El número de casos de sida de personas cuyo país de origen no es España ha ido subiendo progresivamente.
- La tuberculosis sigue siendo la enfermedad diagnóstica de Sida más frecuente.

2.2. Algunas consideraciones sobre transmisión vía sexual

- La transmisión sexual es la más importante.
- Aunque se ha evidenciado la presencia de virus en multitud de fluidos de pacientes infectados (saliva, sudor, lágrimas...), sólo se ha podido demostrar transmisión a través de sangre y productos sanguíneos, semen, secreciones cérvico-vaginales y leche materna. La convivencia habitual (familia, guarderías...) no se considera factor de riesgo. Ver comentario pregunta MIR 2012.
- En la transmisión heterosexual hay mayor riesgo de infección de hombre infectado a mujer que viceversa. En mujeres adolescentes el riesgo es todavía mayor por la inmadurez genital con aumento de ectopia del cuello y epitelio columnar expuesto.
- Algunas condiciones pueden favorecer la transmisión sexual, por ejemplo si hay más concentración de linfocitos y monocitos en el flujo seminal, como ocurre en uretritis y epididimitis.
- Las úlceras genitales favorecen la infección.
- La circuncisión disminuye el riesgo de infección en el hombre, y también del hombre circuncidado a la mujer. La piel bajo el prepucio, muy vascularizada, tiene abundante densidad de células de Langerhans, linfocitos CD4+ y macrófagos, que son células diana para el VIH, además del menor riesgo de lesiones ulceradas y microtraumatismos.

- El riesgo de adquirir la infección también depende (para cualquier vía) de la susceptibilidad individual y de la carga viral de la fuente.

El siguiente gráfico puede ser de interés. Está obtenido de las UK Guidelines (Fisher. Int J STD&AIDS 2006), y se recoge en las recomendaciones del Panel de Expertos de Sida (Gesida):

Tipo de exposición	Riesgo estimado de transmisión del VIH (%)
Transfusión de sangre (una unidad)	90-100
Compartir material de inyección	0.67
Recepción anal	0.1-3.0
Píncnazo percutáneo con aguja	0.3 [0.2-0.5 IC95%]
Recepción vaginal	0.1-0.2
Penetración vaginal	0.03-0.09
Penetración anal	0.06
Sexo oral-genital receptivo	0-0.04
Exposición mucosa	0.09 [0.006-0.5 IC95%]

MIR 00 (FAMILIA) (6650): En los niños que asisten a guarderías han sido comunicados contagios de las siguientes enfermedades infecciosas, EXCEPTO de:

1. Otitis media aguda.
2. Hepatitis A.
3. Infección por VIH.*
4. Varicela.
5. Gingivostomatitis herpética.

MIR 01 (7173): ¿Cuál de las siguientes opciones NO es cierta sobre la infección VIH?:

1. En relaciones heterosexuales se transmite más fácilmente de mujer a hombre que al contrario.*
2. La vía parenteral está en expansión en el sudeste asiático.
3. La lactancia puede transmitir la infección al recién nacido.
4. La zidovudina administrada durante el embarazo puede disminuir el riesgo de transmisión al recién nacido.
5. Se ha descrito infección por VIH tras trasplante renal y cardíaco.

MIR 02 (7458): ¿Cuál de los siguientes virus tiene mayor riesgo de contagiar a una persona sana, no inmunizada previamente, si se pincha con una aguja contaminada con sangre de un paciente infectado?:

1. VIH (virus inmunodeficiencia humana).
2. Virus hepatitis A.
3. Virus hepatitis B.*
4. Virus hepatitis C.
5. Virus hepatitis E.

MIR 07 (8669): Señale la correcta en relación con la circuncisión y la prevención de la transmisión de la infección por VIH:

1. En África se ha mostrado eficaz en la prevención de la transmisión de la mujer al hombre.*
2. Reduce la transmisión tras relaciones homosexuales entre hombres.
3. Incrementa la transmisión del VIH del hombre a la mujer.
4. El balance coste-beneficio es desfavorable en países subdesarrollados.
5. Se recomienda generalizar el procedimiento para reducir las tasas de transmisión en todo el mundo.

MIR 07 (8716): ¿Cuál de las siguientes serologías es más recomendable hacer a todas las embarazadas?:

1. La del citomegalovirus.
2. La del parvovirus.
3. La de la hepatitis C.
4. La del SIDA.*
5. La de la listeriosis.

MIR 2012 (9879): Entre los siguientes fluidos corporales sin contenido hemático, cuál de ellos NO se considera potencialmente infeccioso para la transmisión del VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana):

1. Líquido cefalorraquídeo.
2. Semen
3. Secreciones vaginales.
4. Orina.*
5. Líquido pleural.

En el siguiente cuadro podemos ver el riesgo de transmisión del VIH en varios fluidos, según el Panel de Expertos de Sida (GESIDA), publicado por el Ministerio de Sanidad y Política Social en su web:

Fluidos infectados con alto riesgo de transmisión	Fluidos infectados con riesgo intermedio de transmisión	Fluidos usualmente no infectados (mientras no lleven sangre)
Sangre ó fluidos que contengan sangre	Semen Secreciones vaginales LCR Líquido pleural Líquido peritoneal Líquido pericárdico Líquido amniótico Leche humana Tejido corporal	Saliva Orina Heces (incluido diarrea) Lágrimas Sudor Vómitos Secreción nasal Espudo

2.3. Resumen

Como resumen, estos serían los datos más importantes a considerar:

- Disminución de la incidencia de nuevos casos
- Disminución de la mortalidad
- Incremento de la prevalencia de infectados
- Incremento del retraso en el diagnóstico. Necesidad de aumentar la cobertura diagnóstica poblacional
- Predominio de la vía sexual en la transmisión
 - > En casos registrados de Sida la vía de infección global más frecuente ha sido por relaciones heterosexuales (por sexos: en hombres predominio de las relaciones homosexuales, y en mujeres las heterosexuales)
 - > En casos registrados de infección reciente por VIH la vía de infección más frecuente ha sido por relaciones entre hombres homosexuales, siendo en la mujer siempre la más frecuente la vía heterosexual.

3. Historia natural de la infección por VIH

Las manifestaciones clínicas comprenden un amplio espectro de posibilidades, lo clásico es que haya:

- Un síndrome agudo asociado a primoinfección
- Una fase asintomática más o menos prolongada
- Enfermedad avanzada al final.

También según el grado de inmunodeficiencia se puede dividir la enfermedad en:

- Fase precoz (LT CD4 > 500/microl)
- Fase intermedia (200-500)
- Fase avanzada (< 200).

La mayoría de los cuadros oportunistas y neoplasias que definen el SIDA se dan en la fase avanzada.

3.1. Síndrome agudo asociado a primoinfección

Más de la mitad de los pacientes desarrollan a las 4-6 semanas de la infección un síndrome agudo de primoinfección o seroconversión; este síndrome es similar a un episodio tipo mononucleosis (fiebre, adenopatías, mialgias, exantema, sudoración nocturna, dolor de garganta, diarrea..., incluso meningitis aséptica), dura 1-3 semanas y muchas veces pasa inadvertido.



Se debe a una alta replicación del virus en plasma y tejido linfático.

Como en esta fase aún no se detectan anticuerpos, deberíamos realizar pruebas directas (carga viral) si queremos diagnosticar primoinfección por VIH.

MIR 00 (FAMILIA) (6660): ¿Cuál de los siguientes microorganismos no produce síndrome monocucleósico?:

1. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
2. *Toxoplasma Gondii*.
3. Virus de Epstein-Barr.
4. *Listeria Monocytogenes*.
5. Cytomegalovirus.

3.2. Fase asintomática o de latencia clínica o intermedia

El VIH continúa replicándose y la inmunidad deteriorándose, pero el paciente está asintomático y el recuento de linfocitos CD4 suele ser normal (>1000/mL).

El período que discurre entre la infección inicial y el desarrollo de enfermedad avanzada (Sida) varía mucho, pero suele ser de unos 10 años. Es decir, se estima que al menos un 50% de infectados por VIH desarrollarán SIDA a los 10 años. Con la instauración cada vez más precoz de las nuevas terapias puede modificarse estos plazos, que corresponderían a una historia natural (sin intervenciones).

Aunque estamos hablando de una fase asintomática podríamos ver en algún momento algún cuadro como:

Linfadenopatía generalizada persistente (LGP): puede aparecer ya desde las primeras fases de la infección, y suele ser el dato más precoz de infección por VIH después del síndrome agudo, se define como la presencia de adenopatías (> 1 cm) en 2 o más regiones extrainguinales durante más de 3 meses sin una causa aparente.



Trombopenia puede aparecer en cualquier momento de la evolución de la infección por VIH, es de origen autoinmune y similar a una púrpura trombocitopénica idiopática. La incidencia es superior en ADVP.

3.3. Fase sintomática precoz

Cuando el recuento baja de 500 suelen iniciar el desarrollo de síntomas de enfermedad clínica. En esta etapa pueden aparecer signos e infecciones oportunistas leves, no definitorias de caso, pero frecuentes como manifestación precoz de infección por VIH, como son: muguet, leucoplasia vellosa oral, úlceras aftosas, reactivación de un herpes-zóster, trombopenia, molusco contagioso...



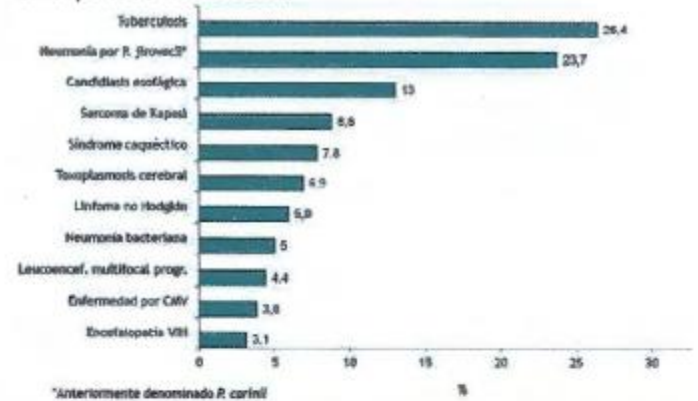
Muguet (candidiasis oral)

Estas manifestaciones actúan de centinela de la transición de infección a la enfermedad por VIH.

3.4. Sida o enfermedad avanzada por VIH

- Aparecen las infecciones y tumores definitorios de SIDA.
- El título de anticuerpos anti-VIH disminuye e incluso puede no detectarse, mientras que hacen su reparación los antígenos del núcleo viral y aumenta la carga viral.
- La forma de presentación del SIDA es variable, y hay diferencias en función del mecanismo de adquisición de la infección. En general, la forma más común es la infección oportunista.
- En España hay que destacar la alta incidencia de tuberculosis (TBC) como primera manifestación de SIDA. La razón es que la tuberculosis pulmonar en pacientes con infección VIH se documenta en épocas anteriores al resto de las enfermedades definitorias de Sida en cuanto al deterioro inmunológico se refiere; ya que por término medio aparece con cifras de 350 CD4, incluso superiores.

Enfermedades diagnósticas de Sida más frecuentes en España en el período 2008-2012:



- La seroconversión ocurre en el 90% de los sujetos receptores de sangre contaminada y, en la mayoría de los casos, los anticuerpos pueden detectarse a las 3-6 semanas después de la transfusión, posiblemente por el alto inóculo infeccioso inicial. Sin embargo, en individuos infectados por otras vías, como la sexual, se han descrito períodos de ventana más largos.

3.5. Factores pronósticos o predictivos de evolución

A. FACTORES CLÍNICOS

- El incremento de la replicación vírica coincide con alteración del estado general: fiebre, diarrea o sudores nocturnos persistentes (> 2 semanas), pérdida de peso superior al 10%
- Aparición de infecciones oportunistas, trastornos neurológicos...

B. FACTORES DE LABORATORIO

- Disminución del recuento de linfocitos CD4
- VSG elevada
- Anemia
- Trombocitopenia

- Aumento de beta2-microglobulina y/o neopterinina (marcadores de destrucción de linfocitos)
- Detección del antígeno VIH (Ag p24)
- Nivel de carga viral (ARN viral libre en plasma). La carga viral se mide cuantificando el número de copias de ARN viral por microlitro.

La carga viral constituye el mejor marcador de replicación vírica, así como el mejor indicador para monitorizar la respuesta al tratamiento (TAR) y para definir el fracaso del mismo..., en cambio es un criterio secundario para el inicio del TAR, complementario a la cifra de linfocitos CD4+.

La presencia de candidiasis asociada a bajo recuento de CD4 indica probabilidad de rápida progresión.

MIR 00 (FAMILIA) (6553): Entre los siguientes parámetros analíticos, en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ¿cuál es el que mejor predice la evolución de la enfermedad hacia el Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA)?:

1. Niveles de ARN del VIH.*
2. Niveles de antígeno del VIH.
3. Niveles de linfocitos CD4+.
4. Niveles de linfocitos CD8+.
5. Niveles de β2 microglobulina.

Hoy no considerariamos correcta esta pregunta, parece que el nivel de linfocitos CD4+ sería un parámetro mejor para predecir pronóstico y evolución a Sida que la carga viral. La carga viral sería el mejor parámetro para evaluar la replicación vírica y para monitorizar la respuesta al tratamiento.

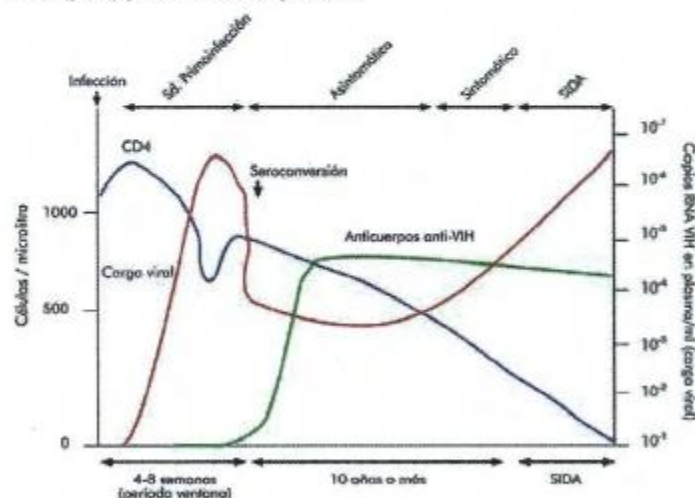
MIR 09 (9180): Las enfermedades definitorias de SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) se suelen presentar cuando los linfocitos CD4+ bajan por debajo de 200 cels/μl. Sin embargo, una de las que a continuación se mencionan, se presenta en muchas ocasiones con más de 300 CD4:

1. Encefalitis por toxoplasma.
2. Retinitis por citomegalovirus.
3. Neumonía por pneumocistis.
4. Tuberculosis pulmonar.*
5. Meningitis por cryptococo.

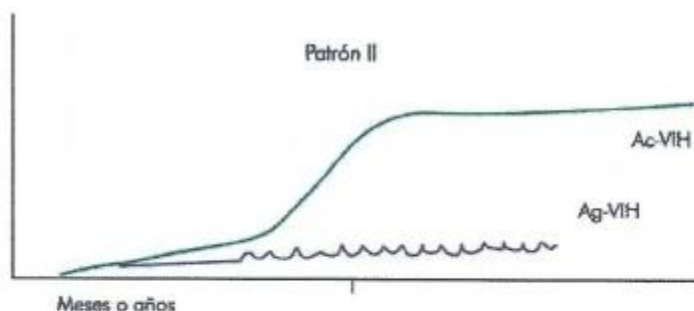
3.6. Respuesta inmune

La seroconversión (aparición de anticuerpos detectables) acontece en la mayoría de los pacientes antes de los 3 meses (4-8 semanas). Los anticuerpos pueden aparecer a las 2-3 semanas de la exposición, pero hasta los 2-3 meses no se detectan por los procedimientos habituales. Desde la infección hasta la detección de anticuerpos transcurre el llamado período ventana. Cuando aparecen los anticuerpos se produce una disminución de la viremia (carga viral) y antigenemia VIH (p24), así como una ligera recuperación de los CD4, aunque luego continuarán disminuyendo a lo largo de la historia natural de la infección. Esto es lo habitual, se conoce como **PATRON I**.

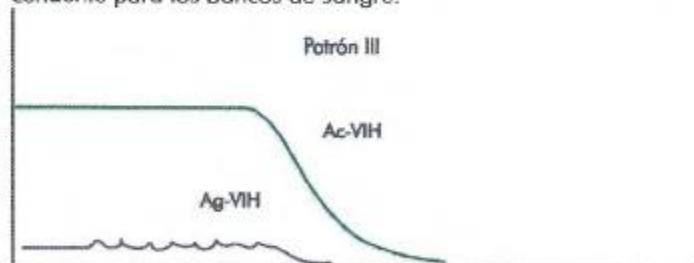
Cuando aparece SIDA el título de anticuerpos anti-VIH disminuye, mientras que hacen su reaparición los antígenos del núcleo viral (p24) y aumenta carga viral.



PATRON II: Similar, pero con período ventana largo, incluso de años



PATRON III: Infecciones silentes, se puede cultivar VIH o detectar por PCR, pero no presentan anticuerpos anti-VIH, es decir son VIH -, no hay seroconversión. El virus estaría quiescente en el genoma celular sin expresión en RNAm y proteínas víricas. La detección de estas infecciones latentes es especialmente trascendente para los bancos de sangre.



4. Clasificación de la infección por VIH

TABLA I. DEFINICION DE CATEGORIAS CLINICAS E INMUNOLOGICAS SEGUN CDC (1993) PARA LA INFECCION POR VIH EN ADOLESCENTES (> 13 AÑOS) Y ADULTOS

CATEGORIAS CLINICAS	CATEGORIAS INMUNOLOGICAS
	Se establecen según el recuento más bajo de linfocitos CD4/microL obtenido, (hay variación diaria)
CATEGORIA A	CATEGORIA 1
<ul style="list-style-type: none"> • Infección asintomática • Infección aguda por VIH (síndrome primoinfección) • Linfadenopatía generalizada persistente 	Más de 500 linfocitos CD4/microL
CATEGORIA B	CATEGORIA 2
Otras condiciones sintomáticas no incluidas en A ni en C y que son debidas a VIH o indicativas de defecto de inmunidad celular. Ejemplos: candidiasis orofaríngea, displasia cervical, angiomatosis bacilar, leucoplasia vellosa, púrpura trombocitopénica (trombocitopenia autoinmune), neuropatía periférica, recidiva de un herpes zóster, enfermedad inflamatoria pélvica, listeriosis...	Entre 200 y 499 linfocitos CD4/microL
CATEGORIA C	CATEGORIA 3
Representa la definición de caso de Sida. Incluye las 26 categorías de la Tabla II.	Menos de 200 linfocitos CD4/microL

CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN VIH

CATEGORIAS CLINICAS			
CATEGORIAS INMUNOLOGICAS	A Asintomático Primoinfección LGP	B Sintomático no A ni C	C Enfermedad indicativa de SIDA
1 (≥ 500)	A1	B1	C1
2 (200-499)	A2	B2	C2
3 (< 200)	A3	B3	C3

TABLA II. CATEGORIA CLINICA C: ENFERMEDADES INDICATIVAS DE SIDA SEGUN CDC (clasificación ampliada en 1993 por la OMS para adultos y adolescentes mayores de 13 años). ESTA TABLA REPRESENTA LA DEFINICION DE CASO DE SIDA

Situaciones clínicas que padecen o han padecido pacientes con infección demostrada por VIH, (asociadas a alteraciones inmunitarias), y no existiendo otras causas de inmunodeficiencia que puedan explicarlas.

1. Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*
2. Enfermedad por CMV en órgano que no sea hígado, bazo o ganglios linfáticos (exceptuando el primer mes de vida)
3. Sarcoma de Kaposi
4. Linfoma cerebral primario
5. Herpes simple mucocutáneo de más de 1 mes de evolución o neumonitis o esofagitis de cualquier duración en pacientes mayores de 1 mes de vida (descartamos herpes neonatal congénito)
6. Neumonía intersticial linfoide y/o hiperplasia linfoide pulmonar en paciente menor 13 años
7. Enfermedad extrapulmonar diseminada por micobacterias atípicas tipo *M. avium* o *M. Kansasii*
8. Toxoplasmosis cerebral en pacientes con más de 1 mes de vida (para descartar toxoplasmosis congénita)
9. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
10. Diarrea por *criptosporidium* de más de 1 mes de evolución
11. Candidiasis esofágica
12. Candidiasis de tráquea, bronquio o pulmón
13. Enfermedad por *criptococo* fuera del pulmón
14. Tuberculosis pulmonar
15. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
16. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
17. Encefalopatía asociada a VIH o complejo demencia-SIDA
18. Histoplasmosis diseminada
19. Diarrea por *Isospora* de más de 1 mes de evolución
20. Enfermedad diseminada por *Coccidioides immitis*
21. Linfomas B no Hodgkin tipos células pequeñas (Burkitt o no) e inmunoblástico
22. Sepsis recurrente por *Salmonellas* (no tifoidea)
23. Síndrome de emaciación por VIH (wasting syndrome): pérdida de peso superior al 10% del habitual más diarrea crónica (1 mes) o debilidad crónica y fiebre (1 mes) sin enfermedad asociada
24. Cáncer invasivo de cuello uterino
25. Neumonía bacteriana recurrente (2 o más episodios en 1 año)
26. Infecciones bacterianas recurrentes en edad pediátrica (menores de 13 años). Cualquier combinación de un mínimo de 2 de las siguientes, en un período de 2 años: sepsis, neumonía, meningitis, artritis, osteomielitis (excluyendo otitis media y abscesos superficiales).

MIR 01 (7113): ¿Cuál de las siguientes enfermedades NO se considera definitoria de SIDA?:

1. Cáncer invasivo de cuello uterino.
2. Toxoplasmosis encefálica.
3. Encefalitis herpética.*
4. Neumonía por *Pneumocystis Carinii*.
5. Sarcoma de Kaposi epidémico.

MIR 08 (8929): ¿Cuál de las siguientes manifestaciones obliga a descartar infección por VIH?:

1. Faringoamigdalitis estreptocócica de repetición.
2. Dermatomicosis extensas.
3. Trombocitopenia autoinmune.*
4. Anemia ferropénica.
5. Cáncer digestivo en persona joven.

La trombocitopenia autoinmune puede ser una consecuencia temprana de la infección por VIH. Cerca del 3% de los pacientes infectados y con > 400 CD4 presentan recuentos < 150000 plaquetas/ul. Es raro que constituya un problema clínico serio y responde bien al tratamiento antirretroviral.

MIR 11 (9642): Una de las siguientes condiciones NO es definitoria de SIDA:

1. Candidiasis oral.*
2. *Toxoplasmosis cerebral*.
3. *Tuberculosis pulmonar*.
4. *Neumonía por Pneumocystis jiroveci*.
5. *Linfoma cerebral primario*.



repeMIR

Enfermedades definitorias de SIDA con más frecuencia: tuberculosis, neumonía por *Pneumocystis*, candidiasis esofágica (no la oral), síndrome caquéctico, sarcoma de Kaposi, toxoplasmosis cerebral, linfoma no Hodgkin. (5+)

5. Diagnóstico de infección por VIH

5.1. Test de screening

Test que detectan anticuerpos frente a VIH.

El más utilizado es el enzimoinmunoanálisis (ELISA o EIA). Los antígenos provienen de:

- Lisado del virus (primera generación)
- ADN recombinante (segunda generación)
- Péptidos sintéticos (tercera generación)

La mayoría de los test actuales son combinados, identifican tanto VIH-1 como VIH-2.

(Suelen hacerse dos ELISA y deben salir los dos positivos para considerar la prueba positiva)



Son test simples, rápidos y de alta sensibilidad (superior al 99,5%), ideales para screening. No obstante no son totalmente específicos (95%). Por lo tanto una prueba ELISA positiva debe ser confirmada.

Se han desarrollado pruebas muy rápidas para detectar anti-VIH 1: test de aglutinación e inmunoadherencia. Pueden ser útiles en situaciones de urgencia (trasplantes)



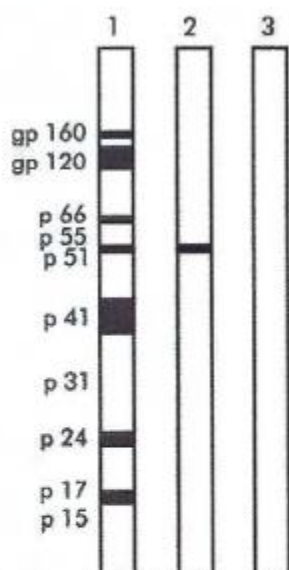
5.2. Test de confirmación

La prueba de confirmación más utilizada es el Western blot o electrotransferencia. Los distintos antígenos del VIH inducen la producción de diferentes anticuerpos específicos.

En la prueba de Western blot se separan los antígenos por peso molecular y se detectan los anticuerpos al reaccionar según un patrón de bandas (transferencia western). Se requiere positividad para al menos dos proteínas de VIH.

Un western blot positivo es una prueba definitiva de infección por VIH.

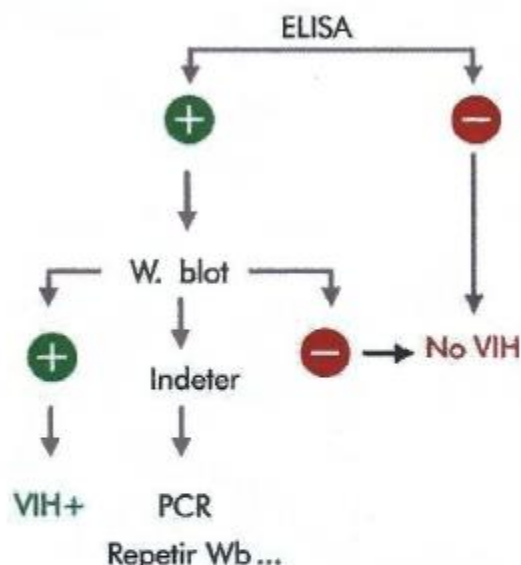
Un western blot indeterminado (es decir, positivo sólo para un antígeno), pudiera deberse a anticuerpos con reacción cruzada con alguna proteína del VIH. En este caso la infección por VIH debe confirmarse o descartarse mediante PCR o con alguna otra prueba de confirmación, y/o también repetir el western blot al cabo de un mes para ver si ha cambiado el patrón indeterminado. Si la PCR es negativa y no hay progresión con el western blot, se descarta infección por VIH. Si la PCR es positiva, el western blot muestra progresión o ambas, se establece el diagnóstico de infección por VIH. El western blot no está indicado como estudio preliminar.



En este ejemplo de western-blot, el test 1 es positivo, el 2 indeterminado y el 3 negativo

(Tener en cuenta que existe western blot para VIH-1 y western-blot para VIH-2. Un western-blot para VIH-1 puede salir indeterminado si la infección es por VIH-2).

Es decir, esquemáticamente podemos establecer el siguiente algoritmo diagnóstico:



5.3. Pruebas que detectan directamente VIH

Existen pruebas de laboratorio para detectar directamente la presencia de VIH o alguno de sus componentes:

- Detección del antígeno p24
- PCR para ADN provírico en linfocitos
- PCR para ARN en plasma o Carga viral (el más utilizado)
- Cultivo directo de VIH

Pueden ser útiles en:

- Pacientes con test serológicos indeterminados o no fiables (hipogammaglobulinemia)
- Diagnóstico de infección en RN de alto riesgo.
- Monitorización del tratamiento (tanto respuesta como aparición de resistencias)
- Control de la replicación vírica
- También si tenemos necesidad de diagnosticar una infección tras una situación de riesgo antes de que aparezcan anticuerpos, por ejemplo ante un síndrome de primoinfección, donde todavía estaría en período ventana.

5.4. Diagnóstico en recién nacidos



En general, los anticuerpos IgG transmitidos pasivamente por la madre infectada desaparecen en torno a los 12 meses. Si estos anticuerpos persisten más allá de los 18 meses se considera criterio diagnóstico de infección por VIH. En cuanto a serología, la detección de IgM en el lactante también nos daría el diagnóstico, ya que este anticuerpo no atraviesa la barrera placentaria, no obstante su producción específica por niños infectados es escasa y además es técnicamente difícil de determinar. La detección de IgA específica por Western blot resulta de gran interés, pues no atraviesa tampoco la placenta y resulta muy específico y de alta sensibilidad.

Para realizar el diagnóstico de infección antes de este tiempo (los primeros 18 meses) habría que realizar pruebas directas

Recomendaciones de Gesida (Panel de expertos) /Plan Nacional sobre el Sida

- Para el diagnóstico definitivo de la infección por el VIH en hijo de madre infectada, se requieren dos test virológicos positivos (PCR-ARN, PCR-ADN, cultivo VIH, antigenemia p24) de dos muestras distintas de sangre del niño.
- Para el diagnóstico definitivo del niño no infectado, en el primer año de vida, se requieren tres tests virológicos negativos, al menos uno de ellos realizado entre las 6-12 semanas de vida.



¡OJO!

- Para diagnosticar infección VIH: Serología (ELISA y Western-Blot). La carga viral no está homologada para infección, no detecta VIH-2 ni el grupo O de VIH-1. Además las PCR para RNA y DNA provírico son extremadamente sensibles (100%), pero con cierta pérdida de especificidad (97%), pudiendo dar falsos positivos.
- Para diagnosticar SIDA: Clínica (Criterios C)
- Para seguimiento pacientes ya diagnosticados, monitorizar respuesta tratamiento: Carga viral

MIR 00 (FAMILIA) (6716): Ante un paciente donante de sangre en el que se obtiene un resultado positivo en la prueba de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) para el VIH, la actitud más correcta a tomar es:

1. El resultado positivo en este caso es improbable por lo que se considerará un falso positivo.
2. Iniciar cuanto antes un tratamiento antiretroviral.
3. Repetir la prueba de ELISA.*
4. Realizar cultivo de virus a partir del plasma del paciente.
5. Medir los niveles de CD4 en sangre.

Ante un ELISA indeterminado o positivo se realiza un segundo ELISA si hay indicación clínica. Si la repetición da negativo en dos ocasiones se supone una lectura errónea inicial. Si el ELISA es positiva debe ser confirmada.

MIR 05 (8245): Todas las siguientes afirmaciones referidas al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), excepto una, son correctas. Señale la respuesta INCORRECTA:

1. La proteína CD4 de la superficie de las células T es el receptor para el virus.
2. Los pacientes infectados por el virus producen anticuerpos frente a las glicoproteínas (gp 120 y gp 41) de la envuelta y el antígeno interno grupo específico (p24).
3. La prueba de Western blot es más específica que el ELISA para diagnosticar la infección por el virus.
4. Un problema importante para estudiar los anticuerpos frente al VIH es su reactividad cruzada con el virus linfotrópico I de células T humanas.*
5. Existe una importante diversidad antigénica en las glicoproteínas de la envoltura del VIH.

MIR 13 (10118): Una chica de 20 años acude a la consulta con un cuadro agudo de fiebre, adenopatías cervicales y rash cutáneo. Según refiere la paciente, hace 3 semanas, tuvo una relación sexual que pudo ser de riesgo para contraer el virus del VIH. ¿Indica cuál de las siguientes respuestas es verdadera?

1. Una serología VIH-1/VIH-2 negativa realizada por medio de la técnica de ELISA, descarta la posibilidad de que la paciente haya sido contagiada con el virus VIH.
2. El proceso clínico que padece la paciente no concuerda con el de la infección aguda por VIH
3. Si el test de ELISA de la paciente fuera positivo, no sería necesario realizar nada más para el diagnóstico de infección por VIH.
4. La técnica de ELISA tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de infección por VIH, pero su especificidad es aún mayor.
5. Si el test de ELISA para diagnosticar VIH en la paciente fuera negativo, podríamos determinar por la técnica de PCR la carga viral en sangre.*

Pregunta repetida del MIR 99, con tan sólo variación en el orden de las opciones. El cuadro clínico puede ser compatible con una infección aguda por VIH (la opción 2 es incorrecta). En estas fases tempranas de la infección, la serología negativa para Ac frente a VIH-1/VIH-2, no descarta que el individuo esté infectado (al contrario de lo que afirma la opción 1), ya que puede estar todavía "seroconvirtiendo", iniciando la formación de Ac. Obviamente cuando el "ELISA" (enzaimunoanálisis, que es la técnica convencional de cribado) es positivo, resulta obligado proceder a su confirmación mediante Western Blot (contrariamente a lo que se afirma en la opción 3), la razón es que la técnica ELISA tiene alta sensibilidad (99% o superior), pero la especificidad no es tan alta (95%), (opción 4 errónea), de ahí la obligación de confirmar siempre un ELISA positivo

6. Manifestaciones neurológicas en el VIH

Para Sida pediátrico ver Pediatría.

La afectación neurológica puede deberse a infección primaria por VIH, a neoplasias o a infecciones oportunistas.

a) Infección primaria por VIH-1: meningitis aséptica (que puede aparecer en el síndrome de primoinfección), complejo demencia-SIDA (en enfermedad avanzada), mielopatía, neuropatías periféricas, miopatía.

b) Neoplasias: Linfoma primario del SNC, Sarcoma de Kaposi

c) Infecciones oportunistas: Toxoplasma, criptococosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, CMV, neurosífilis, mycobacterium tuberculosis...

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes:

- En estadios A y B las más frecuentes son las neuropatías periféricas, debidas a un mecanismo autoinmune.
- En estadio C (pacientes con Sida):
 - Afectación central: complejo demencia-sida.
 - Afectación periférica: Polineuropatía simétrica distal

Hay varios tipos de neuropatías:

- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda. Suele ser temprana y recuerda un Guillain-Barré.
- Mononeuritis múltiple.
- Polineuropatía simétrica distal: Es la neuropatía más frecuente y sólo aparece en las fases más avanzadas de infección por VIH. Está causada por una degeneración axonal mediada por el virus y cada vez más frecuente como efecto secundario de antiviricos. Cursa con dolores distales y simétricos. El tratamiento es sintomático a base de analgésicos, gabapentina, carbamazepina y tricíclicos.

Las convulsiones son complicación frecuente de la infección VIH. Las causas por orden de frecuencia son:

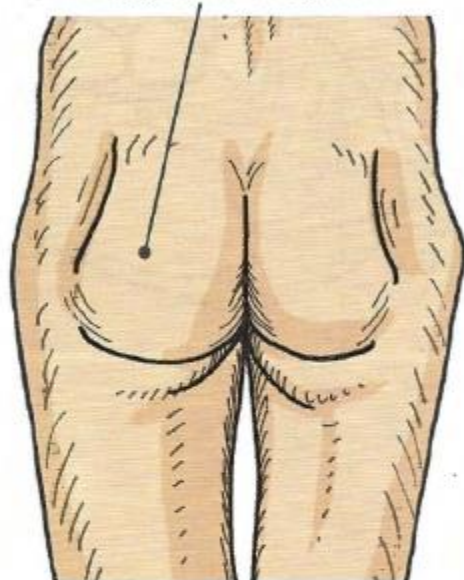
- Masas cerebrales: toxoplasmosis y linfoma
- Complejo demencia-SIDA
- Meningitis criptocócica.

El tratamiento de elección es la difenilhidantoína, y si hay reacciones de hipersensibilidad fenobarbital o ácido valproico.

La enfermedad medular ocurre en el 20% de pacientes con SIDA y suele ir asociada al complejo demencia-SIDA (sobre todo la forma mielopatía vacuolar).

La miopatía puede deberse al VIH, al síndrome de caquexia generalizada o a la zidovudina y otros anti-retrovirales cuyo uso prolongado induce atrofia muscular.

Adelgazamiento de glúteos



Miopatía proximal por zidovudina

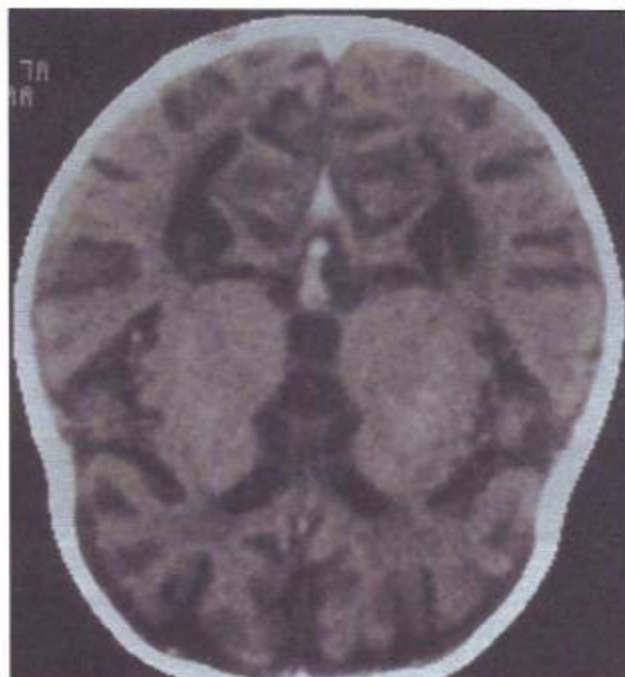
6.1. Complejo demencia-SIDA o encefalopatía VIH



H. Alló

© Curso Intensivo MIR Asturias

- Se trata de un proceso criterio de SIDA.
- Parece ser debida a efectos del virus sobre el SNC, sobre todo a nivel de áreas subcorticales.
- Histopatológicamente aparece: encefalitis por células gigantes multinucleadas, gliosis de la sustancia blanca y mielopatía vacuolar.
- Puede cursar con variados síntomas y signos, pero la característica principal es el desarrollo de alteraciones cognitivas (demencia): depresión, dificultad para la concentración, pérdida progresiva de funciones complejas, trastornos de conducta (apatía, aislamiento)...
- Como consecuencia de la mielopatía asociada: trastornos motores (inestabilidad para la marcha), hipertonia, incontinencia rectal y/o vesical. No hay cambios significativos en el nivel de conciencia, a diferencia de demencias tóxico-metabólicas.
- No hay criterios diagnósticos específicos, el diagnóstico se basa en demostrar una disminución de las funciones cognitivas. El minexamen mental tiene valor si se conoce la puntuación previa, por eso debe hacerse este minexamen basal a todos los diagnosticados de infección por VIH.
- LCR inespecífico
- Los estudios de imagen (TAC y RNM) revelan atrofia cortical. La RNM muestra áreas pequeñas de mayor densidad en T2 que se denominan "objetos brillantes no identificados".



Atrofia cortical + ensanchamiento surcos

- El tratamiento antirretroviral produce mejoría sintomática. Estos enfermos muestran especial hipersensibilidad a los efectos secundarios de los neurolépticos.

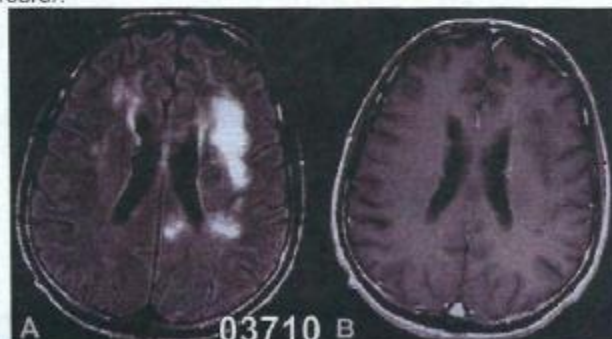
Aunque sea muy simple, recuerda este esquema:

Paciente VIH+ con cuadro neurológico		
	LCR normal o inespecífico	LCR alterado
TAC normal	Complejo demencia-sida	Meningitis tbc Criptococosis
TAC alterado	Toxoplasma Linfoma LMP	Tbc

MIR 96 (FAMILIA) (4488): ¿Cuál de las siguientes entidades es más frecuentemente causa de convulsiones en un paciente con SIDA?:

1. Toxoplasmosis*.
2. Meningitis tuberculosa.
3. Linfoma cerebral.
4. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
5. Neurolúes.

MIR 10 (9321): Pregunta vinculada a la imagen nº 14. Paciente de 46 años de edad que consulta por un cuadro progresivo de hemiparesia derecha y trastorno del habla de 4 semanas de evolución, VIH positivo desde hace 10 años. No infecciones oportunistas. No tratamiento antirretroviral. La exploración demostró un paciente afebril. Afasia mixta, hemiparesia derecha de predominio facio-braquial (fuerza en mano 1/5 pierna 4/5) y hemihipoestesia derecha. La analítica mostraba una carga viral de 207 copias/ml. CD4 204 cel/mm³. El estudio de LCR demostró líquido acelular con glucosa normal y proteínas elevadas de 60 mg/dl. Se practicó una RM craneal. En las secuencias FLAIR (A de la imagen 14) se observaron varias lesiones hiperintensas, la mayor en la sustancia blanca del lóbulo frontal izquierdo y otras menores periventriculares y en el esplenio del cuerpo calloso. Estas lesiones no ejercían efecto de masa ni se realizaban tras la administración de gadolinio (B de la imagen). ¿Cuál es el diagnóstico más probable de su proceso cerebral?



A 03710 B

1. Toxoplasmosis cerebral.
2. Linfoma cerebral primario.
3. Encefalitis asociada al VIH.
4. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.*
5. Neurosífilis.

MIR 10 (9322): Pregunta vinculada a la imagen nº 14. En el paciente de la pregunta anterior, ¿qué prueba sería de mayor utilidad para su diagnóstico?

1. Serología de toxoplasma.
2. VDRL en LCR.
3. PCR para virus JC.*
4. Citología en LCR.
5. Carga viral de VIH en LCR.

7. Enfermedades neoplásicas asociadas al SIDA

7.1. Sarcoma de Kaposi

A. EPIDEMIOLOGÍA

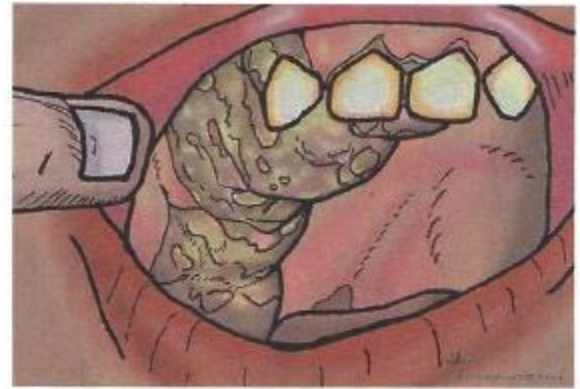
- Es un tumor originado en endotelio vascular y linfático.
- Se ve casi exclusivamente en homosexuales, constituyendo la forma de presentación en un 30% de esta población antes del inicio del TAR.
- El Kaposi es una manifestación precoz de la infección por VIH y puede aparecer con recuentos normales de CD4+.
- En la etiología se ha implicado una alteración del crecimiento celular (citocinas). Más del 90% de las muestras de este tumor contienen ADN de un virus herpético que se ha llamado VHH-8 (virus herpético humano 8), este virus también aparece en un subtipo de linfoma B cavitario en pacientes con SIDA.
- La terapia anti-retroviral ha disminuido mucho su incidencia en nuestro medio, pero en África, donde además hay alto grado de prevalencia de coinfecciones VIH y VHH-8 es el tumor más frecuente en pacientes VIH.

B. CLÍNICA

- Neoplasia multicéntrica caracterizada por máculas, placas o nódulos vasculares en piel (lo más frecuente), mucosas y vísceras. Puede variar desde un cuadro asintomático con alguna afectación en piel o ganglios, hasta formas viscerales y cutáneas fulminantes.



- El color puede variar de rojo a púrpura y pardo, por la presencia de hematíes extravasados.
- Las lesiones son más frecuentes en la mitad superior del cuerpo y la afectación de la mucosa oral (sobre todo la palatina) es muy frecuente.



- La manifestación gastrointestinal puede adoptar dos formas:
 - afectación mucosas, con riesgo de hemorragias.
 - afectación del árbol biliar produciendo ictericia obstructiva.
- La afectación pulmonar es sintomática, cursa con disnea. La Rx torácica da un infiltrado intersticial bilateral. La presencia de derrame pleural en más del 70% de los casos y la gammagrafía con galio negativa nos sirven para el diagnóstico diferencial con la neumonía de P. jiroveci.

C. DIAGNÓSTICO

Biopsia de las lesiones: proliferación de células endoteliales.

D. TRATAMIENTO

No hay consenso definitivo, muchas lesiones permanecen asintomáticas y se prefiere la observación, pues un tratamiento que deprima la función inmunitaria aumentaría el riesgo de infecciones oportunistas. Cuando se hace tratamiento, éste consiste en radioterapia, quimioterapia o la combinación.

MIR 00 (6821): Con cuál de los siguientes agentes infecciosos está relacionado el sarcoma de Kaposi?

1. Citomegalovirus.
2. Virus Herpes 8.*
3. Micobacterias.
4. Actinomicos.
5. Virus del papiloma humano.

MIR 06 (8398): ¿Cuál de las siguientes enfermedades /manifestaciones NO se asocia con el virus Epstein-Barr?

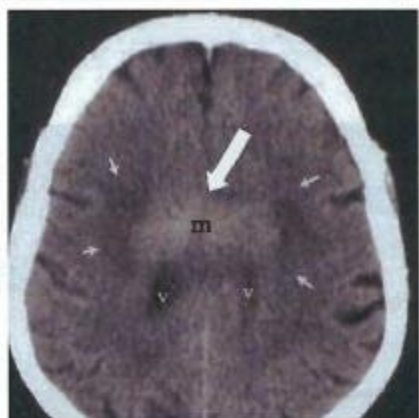
1. Síndrome mononucleósico.
2. Sarcoma de Kaposi.*
3. Linfoma cerebral primario.
4. Linfoma de Burkitt.
5. Leucoplasia oral vellosa.

7.2. Linfomas

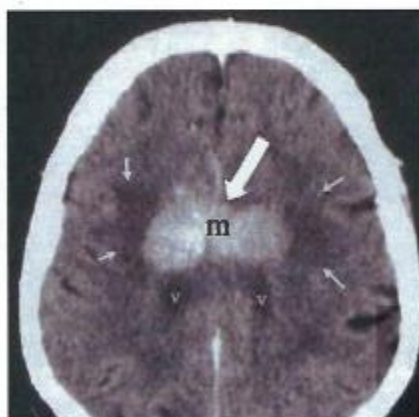
A. LINFOMA NO HODGKIN

- La incidencia de linfomas en SIDA es muy superior a la incidencia en población general. Constituye la segunda neoplasia más frecuente en pacientes infectados por VIH. Es criterio definidor de SIDA.

- El linfoma es una **manifestación tardía de la infección por VIH**. Se ha relacionado con alteración de citocinas, inmunodepresión, e infección persistente por virus como VEB y algunos virus herpéticos (VHH-8)
- El 80% tienen localización extraganglionar y síntomas B (pérdida de peso, diarrea, fiebre). La localización más frecuente es SNC.
- **El 90% son linfomas B**, de alto grado de malignidad y en torno a la mitad contienen el ADN del virus Epstein-Barr (VEB).
- Hay tres grandes categorías:
 - Linfoma inmunoblástico (linfoma de célula B grande indiferenciado), 60%. Una variante es el linfoma de cavidad (derrames linfomatosos pleurales, peritoneales...), se ha relacionado con el VHH-8
 - Linfoma de Burkitt (células pequeñas no hendidas), 20%.
 - Linfoma primario SNC, 20%. Todos tienen positividad para VEB. Suele ocurrir en fases más avanzadas de la infección que el linfoma sistémico. Se manifiesta por déficit neurológicos focales con alteración de pares craneales, convulsiones y cefalea. Plantea diagnóstico diferencial con toxoplasmosis cerebral.



TC craneal: linfoma primario del SNC. Extensión en alas de mariposa a través del cuerpo caloso



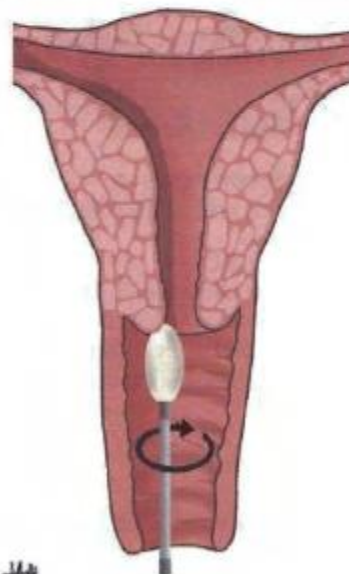
TC con contraste: linfoma primario del SNC. Captación de contraste. Extensión en alas de mariposa a través del cuerpo caloso.

B. LINFOMA HODGKIN

Es más frecuente en pacientes VIH que en la población general, pero puede presentarse en cualquier etapa de la enfermedad, no predomina en ningún grupo de riesgo y no constituye criterio diagnóstico de SIDA.

7.3. Displasia intraepitelial de cervix y de ano

Trastornos asociados a **papilomavirus** que se evidencian con la tinción de Papanicolaou. En infectados por VIH estos cambios son mucho más frecuentes que en la población normal y persistentes.



El **carcinoma invasivo de cervix** se ha incluido en la lista de enfermedades definitorias de SIDA.

8. Infecciones oportunistas

Las infecciones oportunistas son complicaciones tardías de la infección por VIH y suelen aparecer cuando el recuento de linfocitos CD4+ es inferior a 200/mm³. Un 80% de enfermos con SIDA fallecen a causa de infecciones oportunistas.

Remitimos el estudio específico de estas infecciones a los capítulos correspondientes del libro

8.1. Pneumocystis Jiroveci

ANTES LLAMADA PNEUMOCYSTIS CARINII

A. EPIDEMIOLOGIA

- Hongo **oportunist**, el pulmón es su hábitat. Tiene baja virulencia, produciendo enfermedad en inmunodeprimidos, sobre todo celulares: infección por VIH, que es el proceso subyacente más importante, cáncer en tratamiento inmunosupresor (sobre todo corticoides), leucemias, lactantes prematuros desnutridos...
- La incidencia en pacientes VIH es máxima cuando el número de células CD4+ es inferior a 200 por microlitro. La neumonía por *P. jiroveci* es la infección oportunista más frecuente en pacientes con SIDA (un 70-80% de pacientes VIH+ tienen algún brote de neumonía por *P. jiroveci* durante su enfermedad), aunque la infección con la que más frecuentemente se diagnostica SIDA en pacientes VIH+ es la tuberculosis, como se ha comentado.

B. CLINICA

En pacientes con SIDA produce **neumonía**. Se instaura de forma lenta e insidiosa. Hay fiebre y tos seca (no productiva), luego aparece **disnea** que se va incrementando hasta hacerse importante, se acompaña de taquipnea y cianosis. Un cuadro agudo con fiebre alta, expectoración... no sería sugestivo de esta neumonía.



Enfermedad extrapulmonar: Aparece en pacientes que recibían profilaxis de la neumonía con pentamidina en aerosol.

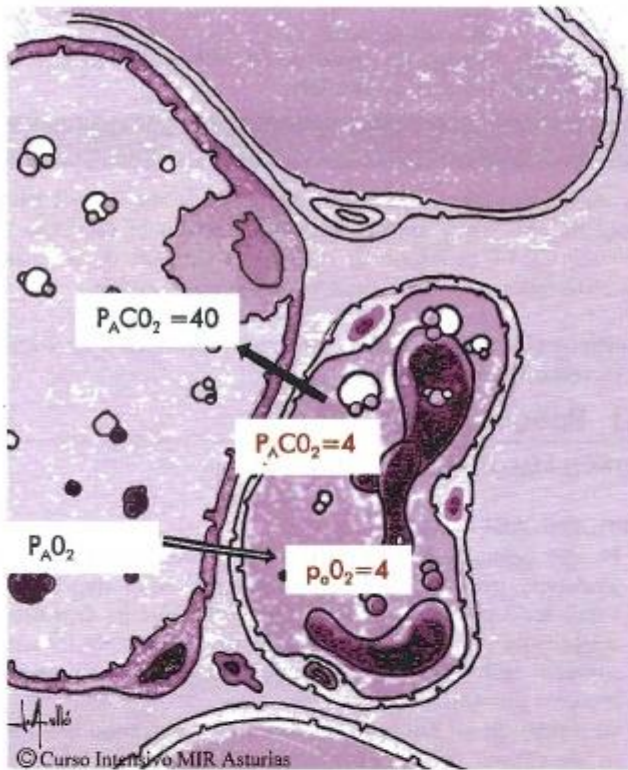
C. ANATOMIA PATOLOGICA

Hipertrofia de los neumocitos tipo II, invasión de espacios alveolares, infiltración linfocítica y de macrófagos en tejido intersticial: gran número de células plasmáticas, de ahí que antes se denominara "neumonía intersticial de células plasmáticas o plasmocelular".

D. DIAGNOSTICO

Semiología

- **Hipoxemia** por alteración de la difusión.



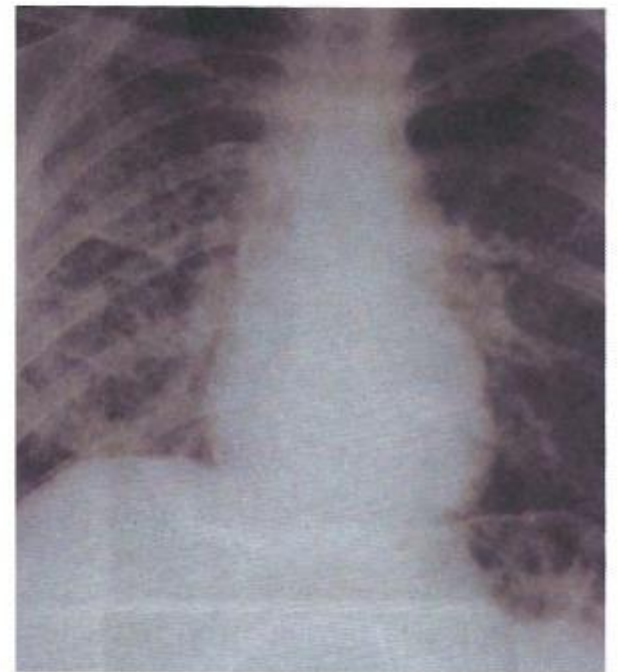
- La LDH está muy elevada en la mayoría de los pacientes.
- La auscultación pulmonar apenas descubre alteraciones, en contraste con la radiología.

Radiología

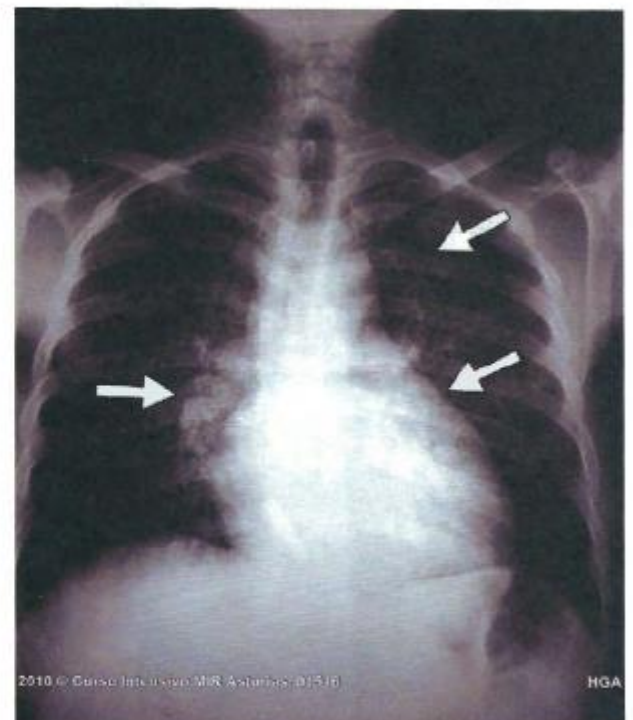
Patrón intersticial (reticulonodular) centrífugo hiliofugal con posterior suma de patrón alveolar. No se evidencian adenopatías hiliares ni derrame pleural. Al inicio la Rx tórax puede ser normal, pero la gammagrafía con galio ya demuestra hipercaptación (daño intersticial). Se han descrito manifestaciones radiológicas atípicas (nódulos, cavidades).



Neumonía por *P. jiroveci*



Neumonía por *P. jiroveci*



Radiografía PA de tórax que muestra patrón alveolar de lóbulos superiores y crecimiento hiliar en relación con una neumonía por *Pneumocystis*.



TC de alta resolución pulmonar. Paciente VIH con extensos infiltrados bilaterales (flechas) correspondientes a *Pneumocystis jirovecii*.

No hay derrame pleural ni adenopatías. (NOTA: los infiltrados tienen una densidad característica "en vidrio deslustrado"; aquellos aumentos de densidad que permiten ver los vasos como puede observarse en este caso). En un paciente VIH la presencia de este tipo de infiltrados es muy característica por *Pneumocystis jirovecii* (aunque obviamente no es patognomónica).

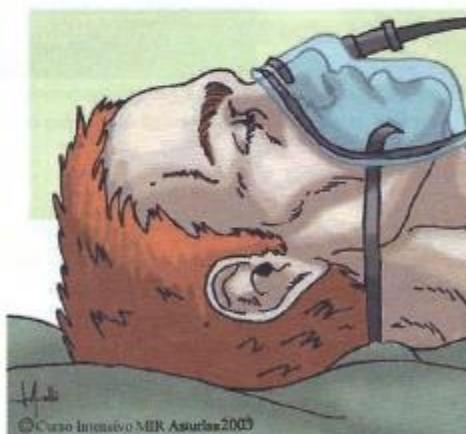
Diagnóstico específico:

Identificación histopatológica mediante tinción con argéntica, hoy disponemos de anticuerpos monoclonales, tinción con inmunofluorescencia e inmunohistoquímica. En muestras se obtienen de:

- **Espudo inducido** (en ayunas tras inhalación de 50-80% de positividad, mientras que en esputo espontáneo no sobrepasa el 50%).
- **Broncoscopia con lavado bronquiolar:** Es el método más sensible, 90-95% de positividad.
- Si las anteriores no son resolutivas: **biopsia transbronquial o biopsia pulmonar**. Pero no son técnicas cruentas. En ocasiones se prescriben sin confirmación microbiológica.
- La PCR (reacción en cadena de polimerasa) inducido tiene una sensibilidad del 100%.
- No se cultiva y no fiable la serología.

E. TRATAMIENTO

- **TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL.** En pacientes VIH suele mantenerse 14 días, y en VIH unos 21 días. Se suspenden más lentamente y se tarda en torno a 2-3 semanas en mejorar clínica.
- **Alternativas en casos moderados-graves:** Pegfilgrastim es igual de eficaz, pero bastante tóxico (hipotensión, neutropenia, cambios electrolíticos, alteraciones renales...).
- Asociar oxigenoterapia, medidas básicas de soporte vital y corticoides en casos graves.



©Curso Intensivo MER Asturias 2003

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

MIR 03 (7630): En la **neumonía por *Pneumocystis jirovecii*** en pacientes con infección por VIH ¿cuál de las siguientes respuestas es la verdadera?:

1. El diagnóstico definitivo se realiza por cultivo del esputo en medios específicos.
2. El uso de glucocorticoides está contraindicado.
3. La **Pentamidina intravenosa es el tratamiento alternativo de elección en las formas graves.***
4. El riesgo de padecerla es independiente de la cifra de linfocitos CD4+.
5. Nunca está indicada la profilaxis primaria.

MIR 05 (8150): Paciente con **infección por VIH** y última determinación conocida de linfocitos CD4 de 234 $\text{cél}/\mu\text{L}$. Durante los últimos 6 meses no ha realizado tratamiento, ni seguimiento médico. Acude a consulta por presentar **fiebre, tos y disnea de una semana de evolución**. En la gasometría arterial se aprecia **hipoxemia**, la placa de tórax muestra un **infiltrado alveolo-intersticial bilateral** y en una muestra de lavado bronco-alveolar la tinción con **plata-metnamina es positiva**. ¿Cuál de las afirmaciones siguientes es correcta?:

1. **Deberíamos administrar cotrimoxazol por vía intravenosa.***
2. Deberíamos indicar una biopsia transbronquial para confirmar el diagnóstico.
3. Los corticoides están contraindicados por el riesgo de inmunodepresión.
4. Tiene una infección pulmonar por CMV.
5. En caso de alergia a sulfamidas, podríamos tratarle con pentamidina inhalada.

MIR 06 (8409): Señale la respuesta **INCORRECTA** en relación con la **neumonía por *Pneumocystis jirovecii*** en pacientes con infección por VIH:

1. Los síntomas más frecuentes son tos no productiva, disnea y fiebre.
2. La Rx de tórax puede ser inicialmente normal.
3. La prueba diagnóstica más rentable es el lavado bronquiolar a través de broncoscopia.
4. El tratamiento de elección es el cotrimoxazol.
5. **No deben usarse esteroides en casos graves por el riesgo de agravar la inmunosupresión.***

repeMIR

Tratamiento de *Pneumocystis jirovecii*: trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) + corticoides + oxígeno. Alternativa en casos graves: pentamidina intravenosa. Se diagnostica por visualización en BAL (tinción con plata-metnamina o Giemsa). (7+)

8.2. Mycobacterium tuberculosis

A. EPIDEMIOLOGIA

- La tuberculosis (TBC), en todas sus formas, es la infección oportunista con la que con más frecuencia se diagnostica SIDA en pacientes VIH+. La TBC suele preceder a otras infecciones oportunistas. Supone también la causa más importante de mortalidad en el SIDA en el mundo.
- Así mismo, la infección por VIH es el factor de riesgo más importante para desarrollar TBC.



Cavemas pulmonares en enfermedad TBC



2010 © Curso Intensivo MER Asturias 2003
Radiografía PA de tórax con infiltrados bilaterales

- Más de la mitad de los pacientes con tuberculosis por el virus del SIDA desarrollan la enfermedad.
- También en pacientes con tuberculosis la inmunosupresión por el virus del SIDA favorece la aparición de formas más graves, más primario y más frecuente de inmunosupresión.
- Aunque la tuberculosis puede ser de forma primaria en pacientes con infección del VIH+ con inmunosupresión.



2010 © Curso Intensivo MER Asturias 2003
Radiografía de tórax con infiltrados en el lóbulo superior

B. CLÍNICA

- En torno a la mitad de los pacientes con SIDA sufren varicela. En todos los pacientes con SIDA el dolor de la enfermedad suele ser leve. En los pacientes con SIDA la enfermedad suele ser leve y de corta duración.

MIR 03 (7630): En la neumonía por *Pneumocystis carinii* en los pacientes con infección por VIH ¿cuál de las siguientes respuestas es la verdadera?

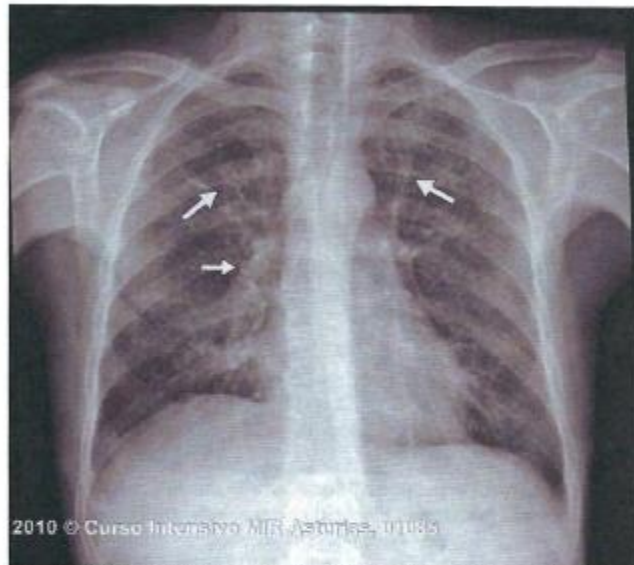
1. El diagnóstico definitivo se realiza por cultivo del esputo en medios específicos.
2. El uso de glucocorticoides está contraindicado.
3. La Pentamidina intravenosa es el tratamiento alternativo de elección en las formas graves.*
4. El riesgo de padecerla es independiente de la cifra de linfocitos CD4+.
5. Nunca está indicada la profilaxis primaria.

MIR 05 (8150): Paciente con infección por VIH y última determinación conocida de linfocitos CD4 de 234 células/μL. Durante los últimos 6 meses no ha realizado tratamiento, ni seguimiento médico. Acude a consulta por presentar fiebre, tos y disnea de una semana de evolución. En la gasometría arterial se aprecia hipoxemia, la placa de tórax muestra un infiltrado alveolo-intersticial bilateral y en una muestra de lavado bronco-alveolar la finción con plata-metnamina es positiva. ¿Cuál de las afirmaciones siguientes es correcta?

1. Deberíamos administrar cotrimoxazol por vía intravenosa.*
2. Deberíamos indicar una biopsia transbronquial para confirmar el diagnóstico.
3. Los corticoides están contraindicados por el riesgo de inmunodepresión.
4. Tiene una infección pulmonar por CMV.
5. En caso de alergia a sulfamidas, podríamos tratarle con pentamidina inhalada.

MIR 06 (8409): Señale la respuesta INCORRECTA en relación con la neumonía por *Pneumocystis* en pacientes con infección por VIH:

1. Los síntomas más frecuentes son tos no productiva, disnea y fiebre.
2. La Rx de tórax puede ser inicialmente normal.
3. La prueba diagnóstica más rentable es el lavado bronquialveolar a través de broncoscopia.
4. El tratamiento de elección es el cotrimoxazol.
5. No deben usarse esteroides en casos graves por el riesgo de agravar la inmunosupresión.*



2010 © Curso Intensivo MIR Asturias, 00185
Radiografía PA de tórax que muestra tractos pleuroparenquimatosos en ambos lóbulos pulmonares y adenopatías mediastínicas calcificadas en un paciente tras tuberculosis.

- Más de la mitad de los sujetos infectados por el bacilo *M. tuberculosis* (PPD+) y que después adquieren la infección por el virus VIH, y no reciben profilaxis con isoniazida, desarrollan la enfermedad (reactivación).
- También es más frecuente la tuberculosis si hay una infección tuberculosa en pacientes VIH (infección de novo), la tuberculosis aparece en cerca del 50% de los casos y a los pocos meses, mientras que el desarrollo de enfermedad tras una primoinfección es muy poco frecuente en pacientes no inmuno-comprometidos.
- Aunque la infección aguda y la reinfección están aumentando de forma importante, la mayoría de los casos de tuberculosis en pacientes infectados por VIH representan una reactivación del proceso, de ahí la necesidad de profilaxis en todo VIH+ con Mantoux+ (ver más adelante).



2010 © Curso Intensivo MIR Asturias, 00389
Radiografía de tórax PA, que muestra lesiones fibroparenquimatosas en el lóbulo superior derecho, compatible con lesiones residuales a tuberculosis.

repeMIR

Tratamiento de *Pneumocystis jiroveci*: trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) + corticoides + oxígeno. Alternativa en casos graves: pentamidina intravenosa. Se diagnostica por visualización en BAL (finción con plata-metnamina o Giemsa). (7+)

8.2. *Mycobacterium tuberculosis*

A. EPIDEMIOLOGIA

- La tuberculosis (TBC), en todas sus formas, es la infección oportunista con la que con más frecuencia se diagnostica SIDA en pacientes VIH+. La TBC suele preceder a otras infecciones oportunistas. Supone también la causa más importante de mortalidad en el SIDA en el mundo.
- Así mismo, la infección por VIH es el factor de riesgo más importante para desarrollar TBC.



Cavernas pulmonares en enfermedad TBC

B. CLINICA

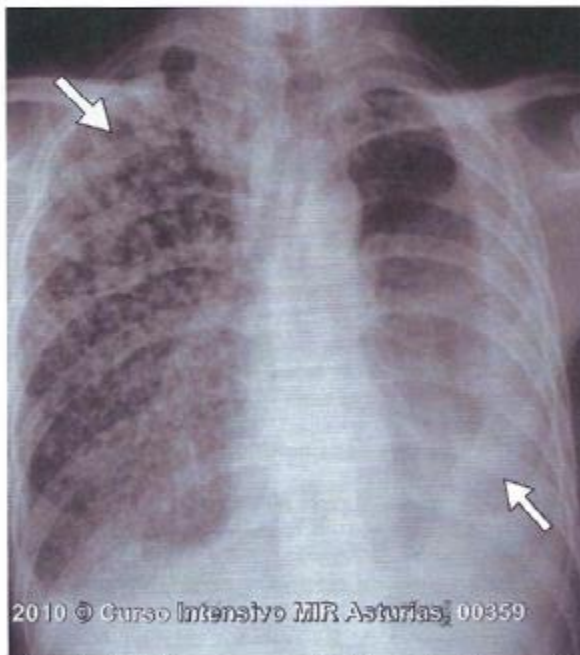
- En torno al 50% o más de pacientes con SIDA y tuberculosis sufren variantes extrapulmonares de la enfermedad, sobre todo la linfadenitis tuberculosa, y afectación diseminada. Entre los pacientes que sufren formas pulmonares, también alrededor de la mitad presentan hallazgos radiológicos atípicos. En pacientes con recuento CD4+ relativamente alto la clínica suele ser la clásica de reactivación pulmonar, mientras que en pacientes con recuento reducido es más frecuente la enfermedad diseminada.



Adenitis tuberculosa mediastínica



Radiografía PA de tórax que muestra un derrame pleural izquierdo asociado a engrosamiento de la pleura y pérdida de volumen en relación con enfermedad pleural tipo tuberculosis.



Radiografía PA de tórax, que muestra lesiones algodonosas difusas asociadas a derrame pleural principalmente en el lado izquierdo, compatible con tuberculosis pulmonar miliar.



Fíjate en los siguientes esquemas, son muy simples, pero pueden ayudarte a contestar preguntas:

REPASO

Paciente VIH+ con adenopatías:

- Paciente VIH+ con cuadro generalizado de adenopatías: sospechar LGP
- Paciente VIH+ con un cuadro localizado de adenopatías: sospechar TBC ganglionar

Paciente VIH+ con clínica pulmonar:

- Paciente VIH+ con fiebre alta, clínica de menos de 7 días e infiltrado pulmonar: sospechar neumonía bacteriana. Ante cuadro respiratorio agudo muy poco probable *Pneumocystis jiroveci*.
- Paciente VIH+ con síntomas insidiosos, de más de 7 días de evolución y patrón intersticial o Rx normal: sospechar *Pneumocystis jiroveci*
- Clínica respiratoria y adenopatías en Rx tórax: sospechar tuberculosis.

- La prueba de la tuberculina suele tener **falsos negativos** especialmente en pacientes con reducción importante de las cifras de CD4 y en pacientes con tuberculosis extrapulmonar.

C. TRATAMIENTO

- Los pacientes con SIDA deben de tratarse de la misma forma que los pacientes inmunocompetentes, evitando pautas menores de 9 meses (no recomendados en general regímenes cortos), y vigilando interacciones farmacológicas (por ejemplo rifampicina con inhibidores de proteasa e inhibidores de transcriptasa no análogos a nucleósidos). La última actualización del Panel de Expertos del Sida matiza:

1.- El tratamiento de la tuberculosis pulmonar en pacientes infectados por VIH que reciben tratamiento antirretroviral y con evidencia de cumplimiento correcto o bajo tratamiento supervisado durará un total de 6 meses de tratamiento efectivo (2HRZE+4HR).

2.- En pacientes con cultivos positivos tras 2 meses de tratamiento, el tratamiento se prolongará hasta los 9 meses, tras descartar la existencia de resistencia.

3.- En pacientes con bajo recuento de linfocitos CD4+ en los que no se prevea una respuesta inmunológica adecuada, y en los pacientes en los que no se pueda asegurar una toma adecuada de todas las dosis prescritas, el tratamiento se prolongará hasta los 9 meses.

4.- En el caso de tuberculosis con afectación de sistema nervioso central, el tratamiento se prolongará al menos 9-12 meses.

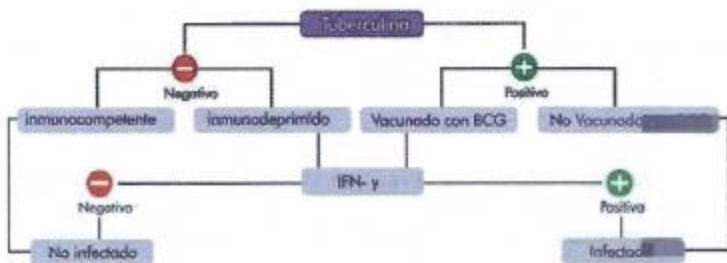
- Es decir, se admitiría una pauta corta sólo en pacientes con Tbc pulmonar, a tratamiento antirretroviral y cumplidores.
- En pacientes infectados por VIH-1 con tuberculosis y con cifras de linfocitos CD4 <50 células/ μ L se debe iniciar el tratamiento anti-retroviral (TAR) en las primeras semanas del tratamiento de la tuberculosis ya que ello reduce el riesgo de muerte. El efavirenz se considera fármaco preferente en caso de tuberculosis.
- En pacientes infectados por el VIH-1 con tuberculosis y con cifras de linfocitos CD4 >50 células/ μ L se debe diferir el inicio del TAR hasta finalizar la fase de inducción del tratamiento de la tuberculosis ya que ello reduce el riesgo de efectos adversos y Síndrome de reconstitución inmune sin comprometer la supervivencia.

- La vigilancia tras el tratamiento de posibles recaídas debe hacerse de por vida.

D. INDICACIONES DE QUIMIOPROFILAXIS

Indicaciones Quimioprofilaxis:

- En pacientes sin inmunodepresión la indicación de quimioprofilaxis es si Mantoux (PT) + (> 5mm).
- En personas con inmunodepresión importante (infectados por el VIH, trasplantados, tratamientos biológicos y con corticoides), se acepta como positiva cualquier induración de la PT (Consenso SEPAR). Por tanto en VIH+ valores a partir de 1 ya serían criterio para quimioprofilaxis.
- En caso de inmunodepresión, si el Mantoux es negativo, se solicitará interferón-gamma (quantiferón), por el riesgo de falso negativo por falta de respuesta de los linfocitos T, y se realizará la quimioprofilaxis si éste resulta positivo. Un IFN-gamma positivo indica infección por TBC (independientemente del Mantoux) y un resultado negativo la descarta.



Antes de iniciar quimioprofilaxis es obligado descartar enfermedad activa, así como historia de profilaxis o tratamiento previo para tuberculosis: Evaluación clínica, Rx. tórax y baciloscopia (BK) en esputos. A veces se precisan otras exploraciones para obtener muestras: esputos inducidos, lavado broncoalveolar, biopsia ganglionar o pleural...

Pautas:

Isoniazida 9 meses, (300 mg/día o 900 mg/2 veces semana, y asociada a piridoxina). La isoniazida es el fármaco más estudiado y con eficacia demostrada si se utiliza en un plazo de 6 meses o superior. No está claramente definido cuál es la mejor duración cuando hay coinfección por VIH, pero la recomendación sigue siendo prolongarlo de 6 a 9 meses. Una alternativa, sobre todo si hay resistencia a isoniazida, es la rifampicina 4 meses. También Isoniazida + Rifampicina 3 meses tiene una eficacia similar y mejor cumplimiento.

NOTA:

Resulta interesante comentar que el consenso de la SEPAR incluye a los infectados VIH dentro del grupo de inmunodepresión, pero en la práctica clínica un paciente VIH+, sin inmunodepresión, se maneja como un no VIH, no indicando profilaxis si la PT no es de 5mm, a no ser que haya sospecha de infección, y en ese caso se pediría quantiferón, pero si nos atenemos al protocolo, en VIH cualquier valor de PT debemos considerarlo positivo. Así mismo, hay factores que suponen sospecha de infección aunque el valor de la PT sea negativa, antes a estos pacientes se les hacía ya la quimioprofilaxis, ahora lo indicado sería solicitar quantiferón, para evitar usar fármacos si no son necesarios, nos referimos a: pacientes con contacto estrecho con bacilíferos, pacientes con antecedente de un Mantoux positivo, historia previa de contacto estrecho y prolongado con paciente tuberculoso activo, indigencia, historia de estancia prolongada en centro penitenciario, presencia de lesiones residuales en Rx tórax, consumidores de alcohol y drogas IV...

MIR 96 (FAMILIA) (4492): Un paciente de 27 años, con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, es traído al Hospital por 2 semanas de fiebre, tos y expectoración mucopurulenta. En las últimas 48 horas se añade cefalea y alteración progresiva del nivel de conciencia. La radiografía de tórax muestra una condensación basal derecha junto con grandes adenopatías paratraqueales. El estudio del líquido cefalorraquídeo mostró 270 células/mm³ (60% linfocitos), glucosa de 2 mg/dl y proteínas de 1,47 g/l. ¿Cuál considera el agente etiológico más probable?:

1. Streptococcus pneumoniae.
2. Cryptococcus neoformans.
3. Toxoplasma gondii.
4. Mycobacterium tuberculosis*.
5. Listeria monocytogenes.

MIR 00 (FAMILIA) (6554): Señale la respuesta correcta en cuanto a la tuberculosis en pacientes con infección por VIH.

1. En nuestro medio se asocia siempre a depleción importante de linfocitos CD4+ (<200/mm³).
2. Se asocia a Mantoux positivo en la mayoría de los casos.
3. La forma extrapulmonar más frecuente es la tuberculosis pleural.
4. La lesión patognomónica en la radiografía de tórax es la imagen cavitaria en lóbulos superiores.
5. La respuesta al tratamiento suele ser similar a la de los pacientes sin infección VIH.*

MIR 01 (7110): Un paciente de 40 años con antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral, con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) conocida desde hace 8 años, con un ingreso en institución penitenciaria hace 2 años, en que presentaba un Mantoux de 7 mm, nunca ha recibido ningún tratamiento ni profilaxis. En la actualidad se encuentra asintomático, su CD4 son de 100 cel/uL y el Mantoux negativo. Sería INCORRECTO pensar que:

1. Debe recibir profilaxis con Isoniazida 300 mg + piridoxina durante 9 meses.
2. Debe recibir profilaxis con Rifabutina y Piracinamida durante 2 meses.
3. Probablemente presente una infección tuberculosa.
4. No debe recibir profilaxis si se encuentra en tratamiento deshabitador con Metadona.*
5. Debe recibir profilaxis con Isoniazida 900 mg + piridoxina, 2 veces por semana durante 9 meses.

El Mantoux es negativo, pero hay una evidente sospecha epidemiológica de infección, sobre todo el antecedente del mantoux positivo, y también la adicción a drogas y la estancia penitenciaria. En aquel momento eso era indicación de quimioprofilaxis, hoy en día solicitaríamos la técnica de quantiferón (interferón gamma), que curiosamente comenzó a desarrollarse ese año, en 2001.

MIR 02 (7369): La tuberculosis asociada a la infección por VIH se caracteriza por:

1. Presentación subclínica de la enfermedad.
2. Aparición característica en los estadios de inmunodepresión más severa (>50 CD4/mm³).
3. Elevada frecuencia de afectación extrapulmonar y diseminada.*
4. Escaso rendimiento de los métodos microbiológicos de diagnóstico.
5. Mala respuesta al tratamiento antituberculoso.

MIR 05 (8151): Hombre de 35 años, con antecedentes de infección por VIH, que acude al servicio de urgencias por presentar fiebre, tos y esputos manchados de sangre de varias semanas de evolución. En una determinación reciente la cifra de linfocitos CD4 era de 166 cel./ μ L. La placa de tórax muestra un infiltrado en el LID y en la tinción de esputo se observan bacilos ácido-alcohol resistentes. Al valorar este paciente, ¿cuál de las siguientes respuestas le parece correcta?:

1. Al tratarse de un paciente inmunodeprimido, precisa tratamiento con 4 drogas antituberculosas independientemente de la incidencia de resistencias a isoniazida en la comunidad.
2. La elección del tratamiento antirretroviral no afecta al tratamiento antituberculoso.
3. La afectación de lóbulos inferiores hace más probable la infección pulmonar por *Mycobacterium Avium* (MAC).
4. Se debería esperar el resultado del cultivo de micobacterias para iniciar tratamiento.
5. Es muy probable que la infección pulmonar coincida con alguna afectación extrapulmonar.*

MIR 09 (9180): Las enfermedades definitorias de SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) se suelen presentar cuando los linfocitos CD₄⁺ bajan por debajo de 200 cels/ μ L. Sin embargo, una de las que a continuación se mencionan, se presenta en muchas ocasiones con más de 300 CD₄:

1. Encefalitis por toxoplasma.
2. Retinitis por citomegalovirus.
3. Neumonía por pneumocistis.
4. Tuberculosis pulmonar.*
5. Meningitis por cryptococo.

MIR 10 (9409): Un hombre de 32 años, adicto a drogas por vía parenteral y que ha salido recientemente de la cárcel, tiene una prueba cutánea con derivado proteico purificado (PPD), con 10 mm de induración. Hace un año, el PPD fue negativo, actualmente está asintomático, la serología de VIH es negativa y su radiografía de tórax es normal. ¿Qué actitud entre las siguientes le parece más adecuada?

1. No realizar tratamiento y control anual de radiografía de tórax.
 2. Cultivos de esputo inducidos para micobacterias y tratar sólo si son positivos.
 3. Isoniazida diaria durante 9 meses.*
 4. Tratamiento con 4 drogas durante 4 meses.
 5. Tratamiento con rifampicina y pirazinamida durante 2 meses.
- Incluimos aquí esta pregunta para llamar la atención de que se trata de un caso de profilaxis de tuberculosis en un VIH negativo, y que se realiza por ser PPD+, es decir se considera infectado sin enfermedad. Si el paciente fuera VIH+ y PPD-, también se haría la profilaxis teniendo en cuenta los demás factores epidemiológicos que nos muestran.

MIR 11 (9643): En la relación con las pautas de tratamiento de la Tuberculosis en pacientes con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), ¿cuál de las siguientes respuestas es la correcta?:

1. Son más prolongadas que en los pacientes sin VIH.*
2. Deben incluir más fármacos que en los pacientes sin VIH.
3. Son las mismas que en los pacientes sin VIH.
4. No presentan interacciones farmacológicas con los antirretrovirales.
5. El tratamiento debe ser indefinido.

En primera corrección (plantilla provisional) dieron como correcta la 3, luego tras las impugnaciones dieron como correcta definitivamente la 1. Lo más correcto de cuantas opciones se ofertan es que en los pacientes coinfectados por VIH las pautas de tratamiento antituberculoso son en principio más prolongadas que en los pacientes no VIH. De todas formas es una pregunta discutible, según Harrison "En términos generales, los regímenes terapéuticos estándar son igualmente eficaces en individuos con ataque por VIH y sin él". Pero la mayor parte de bibliografía apoya el uso de pautas más largas de tratamiento, y también la mayoría de referencias bibliográficas en nuestro país. Sólo muy recientemente se admite la pauta corta en pacientes con tuberculosis pulmonar, que están con tratamiento antirretroviral y son buenos cumplidores.



repeMIR

La enfermedad tuberculosa en pacientes VIH+ (SIDA) suele ser consecuencia de una reactivación de enfermedad latente. La clínica asocia alta frecuencia de afectación extrapulmonar (adenopática...) y diseminada. El tratamiento es similar al de los no VIH, pero se recomienda evitar pautas cortas. (6+)



repeMIR

La tuberculosis pulmonar puede aparecer en pacientes VIH+ con cifras de CD4 superiores a 300 / microlitro (en torno a 500 células / microlitro). (3+)

8.3. Toxoplasma gondii

- Causa más frecuente de infección oportunista del SNC en pacientes con SIDA. Es responsable de más de la mitad de las masas del SNC en pacientes VIH+, siendo la principal causa de lesión intracerebral focal en pacientes con Sida.



TC de cráneo con contraste que muestra una lesión captante en anillo en un paciente VIH+ compatible con toxoplasma.

- Profilaxis toxoplasma: pacientes VIH+ con menos de 100 LT CD4+/ μ L y serología positiva: cotrimoxazol, alternativa: dapsona + pirimetamina + ác. fólico. Puede interrumpirse la profilaxis si el recuento sube de 200/ μ L por más de 3 meses.

8.4. Patógenos entéricos

- Cryptosporidium causa una diarrea autolimitada en huéspedes inmunocompetentes, pero en pacientes VIH con inmunodeficiencia intensa aparece una diarrea grave, con antecedentes de diarrea intermitente durante meses, que se hace persistente, y con afectación del árbol biliar.
- Isospora produce una clínica similar, pero responde al tratamiento con TMP/SMX, son frecuentes las recidivas y se hace profilaxis con el mismo fármaco 3 veces a la semana.
- Salmonella, Campylobacter, Shigella, Entamoeba, Giardia... producen cuadros más frecuentes, graves y persistentes en estos pacientes. Recordar que la sepsis recurrente por salmonella es criterio de Sida.

8.5. Micobacterias atípicas

- El 95% de las infecciones por micobacterias atípicas se debe a Mycobacterium avium intracellulare (MAC), que suele acontecer cuando el recuento de CD4+ es inferior a 50-100/ mm^3 .

- MAC produce una diseminación sin respuesta celular. Afecta tubo digestivo, ganglios abdominales, hígado, bazo y médula ósea. En la biopsia intestinal aparecen macrófagos con material PAS positivo. Mala respuesta al tratamiento.
- Con recuento <50 , debe realizarse a todo VIH+ profilaxis primaria de infección por MAC con macrólidos (claritromicina, azitromicina) o rifabutin. Puede suspenderse en los que el tratamiento anti-retroviral consigue una supresión estable de la replicación del VIH y los linfocitos T CD4+ superan los $100/\mu\text{L}$ durante al menos 3 meses.

8.6. Otras bacterias

- Los pacientes infectados por VIH son más sensibles a infecciones por gérmenes encapsulados tipo Neumococo y Haemophilus. Estos gérmenes son la causa más frecuente de neumonías bacterianas en pacientes con SIDA e incrementan en esta población la incidencia de sinusitis. Las neumonías bacterianas recurrentes (2 o más en 1 año) son definitivas de SIDA.
- También son más frecuentes las infecciones por Staphylococcus aureus y el número de portadores en esta población. La miopatía por VIH predispone a piomiositis por *S. aureus*.
- Recordar que en coinfección con sífilis puede haber cuadros clínicos atípicos, alta prevalencia de neurosífilis...
- En pacientes VIH+ también es más frecuente la angiomatosis bacilar, enfermedad proliferativa vascular debida a *Bartonella henselae* (antes *Rochalimae henselae*), y que muchas veces se asocia a peliosis hepática.

8.7. Hongos

- Un proceso mucocutáneo candidiásico en paciente VIH puede ocurrir en fases tempranas y anuncia el inicio de la inmunodeficiencia clínica.
- La afectación de esófago, bronquios, tráquea o pulmón supone criterio definidor de SIDA, siendo la esofagitis la forma más frecuente, y acontece cuando recuento CD4+ es inferior a 100.
- No se recomienda profilaxis primaria de candidiasis orofaríngea en pacientes VIH+, pero en pacientes SIDA que hayan tenido esofagitis sí se recomienda la profilaxis secundaria con fluconazol por la alta tasa de recidivas.



Esofagograma en una candidiasis: irregularidad del tránsito baritado

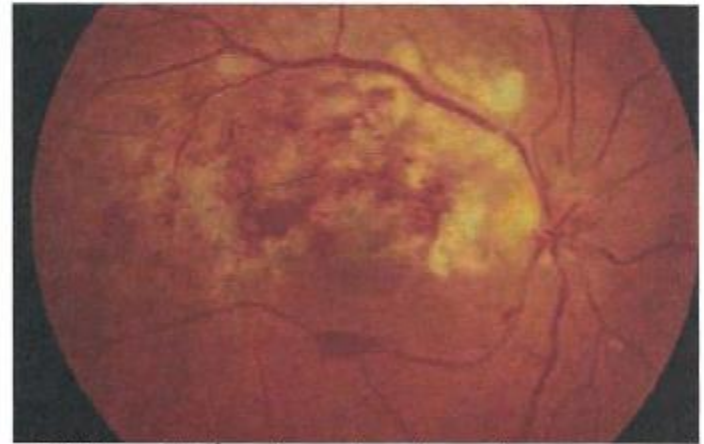
- Critococo es una de las causas más frecuente de meningitis en pacientes con SIDA. Ocurre cuando el recuento de CD4+ es inferior a 100. Se recomienda la profilaxis secundaria con fluconazol o itraconazol.
- La enfermedad diseminada por *Histoplasma* y por *Coccidioides immitis* constituye criterio de Sida.

8.8. Virus

A. CITOMEGALOVIRUS

- CMV da manifestaciones en fases tardías, con recuento de CD4+ inferior a 50. Causa retinitis, esofagitis y colitis.

- La retinitis por CMV produce una pérdida progresiva de la visión. Cursa con necrosis, hemorragias y exudados en la retina, habitualmente siguiendo el trayecto de una arcada vascular temporal. La afectación es bilateral aunque asimétrica.
- La esofagitis cursa con odinofagia y dolor retroesternal, suele apreciarse una úlcera grande.
- La colitis da diarrea, anorexia, adelgazamiento, y es característico la presencia de múltiples úlceras en la mucosa.
- Manifestaciones menos frecuentes son hepatitis con colangitis esclerosante, afectación pulmonar, pancreatitis...



Retinitis por CMV: Areas de necrosis, exudación y hemorragias, que suelen seguir el trayecto de una arcada vascular temporal.

- Se recomienda en muchos casos profilaxis secundaria con ganciclovir o valganciclovir.
- Se está evaluando la utilidad de IgG anti-CMV como profilaxis primaria de reactivaciones por CMV.

MIR 97 (FAMILIA) (5006): Un paciente con infección por VIH, con inmunodepresión severa, acude al Servicio de Urgencias refiriendo disminución de la agudeza visual. En el examen del fondo de ojo presenta hallazgos típicos de retinitis por citomegalovirus. La analítica muestra glucosa 82 mg/dl, creatinina 0,7 mg/dl, 1.100 leucocitos/ m^3 con 70% de segmentados, 15% de linfocitos y 12% de monocitos; 58.000 plaquetas/ mm^3 , 8,5 g/dl de Hb y 27% de hematocrito. ¿Cuál sería el tratamiento de elección para iniciar el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en este caso?

1. Ganciclovir i.v.
2. No es preciso ningún tratamiento.
3. Anfotericina B i.v.
4. Foscarnet i.v.
5. Zidovudina i.v.

MIR 08 (8928): Un paciente de 27 años, con infección por VIH e inmunodepresión avanzada, refiere pérdida de visión bilateral, mayor en ojo izquierdo. El diagnóstico más probable a descartar es:

1. Desprendimiento de retina.
2. Coroiditis toxoplásmica.
3. Retinopatía por VIH.
4. Retinitis por CMV.*
5. Degeneración macular por inmunodeficiencia.

B. VIRUS HERPES SIMPLE Y VARICELA ZÓSTER

- En pacientes VIH+, el VHS causa lesiones mucocutáneas recidivantes, son muy características las lesiones perianales dolorosas que pueden asociar proctitis y fisuras anales.
- La esofagitis se asocia a lesiones orolabiales activas y suele cursar con múltiples úlceras.
- Es frecuente el panadizo herpético recidivante.
- La encefalitis por VHS no es frecuente en enfermos VIH.
- En pacientes con infección avanzada por VIH el zóster puede tener diseminación cutánea. La primoinfección puede ser muy grave y requiere hospitalización.
- Tanto VHS como VZ pueden causar retinitis necrotizante bilateral (síndrome de necrosis aguda de la retina), que asocia dolor e iritis (a diferencia de la retinitis por CMV).
- En pacientes con recurrencias frecuentes y severas por herpes simple se recomienda profilaxis secundaria con aciclovir o valaciclovir.

C. VIRUS EPSTEIN-BARR

Muchos pacientes eliminan activamente este virus durante su enfermedad. Causa infección frecuente en pacientes VIH. Está relacionado con el linfoma y está implicado en la etiología de la **leucoplasia vellosa oral**.

D. VIRUS JC

Es un papovavirus que causa la **leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**. Es una enfermedad desmielinizante progresiva. (Ver tema correspondiente)

MIR 04 (7890): Señalar la **FALSA** respecto a la **leucoencefalitis multifocal progresiva** en paciente con infección por VIH:

1. Ocurre en un 4% de pacientes con SIDA.
2. **El agente causal es el virus del papiloma humano.***
3. No se conoce ningún tratamiento específico.
4. Los pacientes suelen presentar defectos focales múltiples sin alteraciones de la conciencia.
5. Se afecta la sustancia blanca subcortical.

MIR 05 (8149): Un **paciente HIV positivo** y antecedentes de diversas infecciones oportunistas sistémicas se presenta con un cuadro de tres semanas de evolución de **trastornos visuales**. La **RM craneal muestra lesiones occipitales hipointensas en secuencias T1 e hiperintensas en secuencias T2 que no captan gadolinio ni tienen efecto de masa**. El diagnóstico más probable es:

1. Toxoplasmosis cerebral.
2. Linfoma cerebral primario.
3. Tuberculoma cerebral.
4. Encefalitis herpética.
5. **Leucoencefalopatía multifocal progresiva.***

E. VIRUS PAPILOMA

Su infección es más frecuente en pacientes VIH y se relaciona con displasias epidérmicas y carcinoma de cérvix y ano.

F. VIRUS DE LAS HEPATITIS

En más del 95% de pacientes VIH hay también infección por el virus de la hepatitis B, la coinfección se asocia a mayor incidencia de persistencia del antígeno de superficie de la hepatitis B, pero hay menos inflamación hepática a causa de la acción del VIH sobre el sistema inmune. La coinfección con hepatitis C y D también es frecuente. La coinfección D se asocia a mayor nivel de replicación del virus B y a hepatopatía discretamente más severa.

9. Otros cuadros clínicos

9.1. Otros cuadros

- **Enteropatía del VIH:** diarrea crónica de más de 1 mes de evolución y sin causa aparente, se cree debida a la acción del VIH, puede asociarse a déficit de lactasa y malabsorción.
- **Neumonía intersticial linfoide:** La etiología no está clara (factores autoinmunitarios e infecciosos, y entre éstos se ha implicado al VIH, pero también al EBV). Es más frecuente en niños y autolimitada, se acompaña de fiebre, tos no productiva y patrón intersticial en la radiología torácica, se trata con corticoides.
- **Nefropatía asociada a VIH:** **glomeruloesclerosis focal segmentaria**, cursa con proteinuria intensa sin hipertensión ni edema y evolución a insuficiencia renal
- **Afectación dermatológica:** Erupción macular en el síndrome agudo de seroconversión, prurito frecuente, la **dermatitis seborreica** es el cuadro más común, hasta el 50% de los pacientes lo padecen y se agrava según desciende el recuento CD4+ y si hay infección concomitante con *Pythiriosporum*.
- **Miocardopatía dilatada**, posiblemente por el propio virus VIH, como manifestación tardía, aunque rara.
- **Retinopatía del SIDA:** La manifestación ocular más frecuente en pacientes infectados por VIH es la retinopatía por VIH o del SIDA: exudados blancos, algodanosos, por alteración vascular (microinfartos). Esta retinopatía puede aparecer ya en estadios iniciales, no suele afectar la visión y puede regresar.

- **Otras alteraciones del sistema inmune:** Reacciones alérgicas a medicamentos más frecuentes, aumento de IgE a medida que disminuyen CD4+, aumento de anticuerpos antifosfolípidos (VDRL, anticardiolipina y anticoagulante lúpico) por la activación policlonal de linfocitos B. El síndrome de **linfocitosis infiltrativa difusa** es una enfermedad autoinmunitaria (variante del Síndrome de Sjögren), que cursa con hipertrofia parotídea, sequedad ocular y bucal, pero el infiltrado es fundamentalmente T CD8+ y no CD4+ como en el Sjögren.
- **Artropatía asociada al VIH:** artritis subaguda oligoarticular, grandes articulaciones, no erosiva.

MIR 00 (FAMILIA) (6566): Un varón de 45 años se presenta en su consulta por **diarrea severa de curso ondulante desde hace 3 meses**. Refiere 3 a 10 deposiciones acuosas al día. Ha perdido 7,5 kg de peso en este tiempo. Hace 6 meses presentó una meningitis criptocócica. En la actualidad rechaza hacer tratamiento antiretroviral y la **cifra de linfocitos CD4+ es de 26/μL**. Se han analizado 6 muestras de heces, **no encontrándose evidencia de patógenos bacterianos, huevos, parásitos o Clostridium difficile**. La **diarrea no mejoró con Loperamida**. ¿Cuál debería ser el **procedimiento siguiente** para encontrar una causa tratable a su diarrea?:

1. TAC abdominal.
2. **Colonoscopia con biopsia mucosa.***
3. Ecografía abdominal.
4. Gammagrafía con galio.
5. Cultivo de heces para micobacterias.

*Ante paciente VIH con clínica gastrointestinal es preciso realización de coprocultivos, examen de heces para huevos y parásitos y detección de toxina de *C. difficile*. En más de la mitad de los casos el rendimiento es útil. Si no hay resultados, es preciso realizar endoscopia del tracto digestivo alto y/o bajo, ya que podría tratarse de microsporidios (*enterocytozoon bienensis*), *criptosporidium* o isospora, colitis por CMV...

9.2. Alteraciones hematológicas

- **La anemia es la alteración hematológica más común** y afecta desde el 20% de los seropositivos asintomáticos hasta el 75% de los enfermos con SIDA. Puede deberse a: la acción medular del propio virus, tratamiento con AZT (anemia con elevación del VCM), infecciones por hongos y micobacterias, parvovirus humano B19, deficiencia de B12 (no suele haber deficiencia de folato).
- La **neutropenia** se observa en la mitad de los pacientes, en general suele ser leve hasta fases avanzadas. Es debida a fármacos (AZT, ganciclovir, tmp/smx, pirimetamina). Se está evaluando la utilidad de administrar factores estimulantes de colonias (CSF) para pacientes VIH+ con neutropenia.
- La **trombopenia** aparece en el 40% de los pacientes y suele ser manifestación precoz. Puede deberse a la acción del VIH y responde al tratamiento antirretroviral, o secundaria a medicación.

9.3. Caquexia generalizada

Pérdida de peso superior al 10% de forma involuntaria. se asocia a fiebre, diarrea crónica y cansancio durante más de 30 días. Es constante la atrofia muscular que responde a corticoides. Este síndrome se debe a la acción del VIH. Si en el estudio de este síndrome no se encuentra ninguna otra causa distinta al VIH, es definidor de SIDA.

9.4. Síndrome de reconstitución inmune

Tras inicio de una terapia antivírica intensiva, semanas o meses más tarde puede producirse un fenómeno paradójico de empeoramiento de cuadros de infecciones oportunistas preexistentes no tratadas o parcialmente tratadas, sobre todo infecciones por micobacterias, también hongos. Ocurre sobre todo en pacientes que inician la terapia con recuentos CD4+ < 50/μL. La clínica incluye fiebre prolongada, hipertensión intracraneal, linfadenitis, infiltrados pulmonares, uveítis, Graves.... Parece que el mecanismo sería una hipersensibilidad tipo IV ante la súbita mejora de la función inmune. Requiere inmunosupresores, como corticoides.

MIR 07 (8689): La uveítis por reconstitución inmune es una entidad:

1. Asociada al HLA-B27-.
2. Descrita en pacientes VIH.*
3. Muy frecuente en pacientes con lupus eritematoso sistémico.
4. Que ocurre en algunos pacientes con sífilis ocular tras la administración de penicilina.
5. Que ocurre en algunos pacientes con sarcoidosis tras abandonar el tratamiento con corticoides.

MIR 2012 (9876): Un paciente con infección VIH se presentó con 40 linfocitos CD4/μL y una carga viral de 2 millones de copias/mL en el momento del diagnóstico. Inició tratamiento antirretroviral con efavirenz, tenofovir y emtricitabina, y 3 semanas más tarde desarrolló un cuadro de fiebre, malestar general y adenopatías cervicales bilaterales. El Mantoux fue negativo, en la Rx de tórax se observaban múltiples adenopatías mediastínicas y en los análisis más recientes presentaba 77 linfocitos CD4/μL y una carga viral de VIH-1 de 1000 copias/mL. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?:

1. Tuberculosis ganglionar como síndrome de reconstitución inmune.*
2. Linfoma de alto grado.
3. Reacción adversa al tratamiento antirretroviral.
4. Criptococosis sistémica.
5. Infección por *Pneumocystis jirovecii*.

Este paciente VIH inicia tratamiento antirretroviral, produciéndose una respuesta inmune favorable, ya que mejora los parámetros de carga viral, que baja de 2 millones de copias a 1000 copias/mL y se eleva el número de linfocitos CD4 de 40 a 77/μL. Coincidiendo con esta respuesta inmune aparece un cuadro clínico con fiebre, malestar y adenopatías cervicales; la presencia de fiebre y adenopatías en un territorio ganglionar, en un paciente VIH, nos hace sospechar tuberculosis ganglionar como primera posibilidad diagnóstica, incluso con Mantoux negativo, mucho más frecuente que un linfoma de alto grado, que además suele tener manifestaciones neurológicas, en mucosas... (respuesta 2 incorrecta). Tras el inicio de tratamiento antirretroviral puede haber empeoramiento paradójico de infección oportunista preexistente, no tratada o con tratamiento parcial, es lo que se conoce como Síndrome de reconstitución inmune, especialmente frecuente en pacientes coinfectados por VIH y tuberculosis (respuesta 1 correcta), y generalmente ocurre en los 3 primeros meses del inicio del tratamiento antirretroviral. Parece que el mecanismo subyacente es una reacción de hipersensibilidad tipo IV y en ocasiones precisa de tratamiento con corticoides mientras comienza a hacer efecto el tratamiento antimicrobiano específico. En una criptococosis sistémica en paciente VIH suele haber alteraciones cutáneas, y es muy frecuente la afectación del SNC (respuesta 4 incorrecta). La afectación por *Pneumocystis jirovecii* suele ser pulmonar, pero no se evidenciarían adenopatías mediastínicas, siendo esto más propio de tuberculosis (respuesta 5 incorrecta). Las adenopatías cervicales no son tampoco efecto secundario del tratamiento antirretroviral (respuesta 3 incorrecta)



repeMIR

El "Síndrome de reconstitución inmune" es un fenómeno típico de pacientes VIH, al inicio de la terapia antirretroviral, consistente en un empeoramiento brusco y temporal de los síntomas de tuberculosis. (2+)

10. Seguimiento y tratamiento

10.1. Principios generales

- El tratamiento inicial de elección es la terapia combinada, habitualmente triple terapia, no está autorizado iniciar tratamiento con ningún fármaco en monoterapia.
- La combinación de fármacos tiene como objetivo disminuir al máximo la replicación vírica, es decir, reducir la carga viral a niveles indetectables, reduciendo de esta forma las posibilidades de resistencia vírica.

10.2. Fármacos

CLASIFICACIÓN

Inhibidores de transcriptasa inversa	Análogos a nucleósidos (ITAN)	Zidovudina (AZT ó ZDV) Didanosina (ddI) Zalcitabina (ddC) Estavudina (d4T) Lamivudina (3TC) Abacavir (ABC) Tenofovir (TDF) Emtricitabina (FTC)
	No análogos a nucleósidos (ITNAN)	Neviparina Foscarnet Delavirdina Efavirenz
Inhibidores de la proteasa (IP)		Indinavir Saquinavir Ritonavir Nelfinavir Amprenavir Lopinavir Atazanavir Darunavir
Inhibidores de fusión		Enfuvirtide Maraviroc (antagonista del correceptor CCR5)
Inhibidores de integrasa		Raltegravir

NOTAS

- **ITAN:** Se emplean coformulados, se suelen evitar los timidínicos, las combinaciones más usadas son TDF/FTC y ABC/3TC.
- **ITNAN:** El más utilizado el Efavirenz. Deben utilizarse combinados con los ITAN. Son muy selectivos para la transcriptasa inversa del VIH-1, carecen de actividad para VIH-2.
- **IP:** Los más utilizados lopinavir, atazanavir y darunavir. Ritonavir tiene afinidad por citocromo P450, por lo que puede incrementar las concentraciones de fármacos que se metabolizan por esa vía (indinavir, saquinavir, macrólidos, rifampicina...).

EFFECTOS SECUNDARIOS PRINCIPALES

- **Toxicidad mitocondrial:** Producido por inhibición de la enzima ADN-polimerasa mitocondrial. Importante y puede ser grave. El efecto más grave es la combinación de acidosis láctica y esteatosis. Sobre todo la producen los análogos de timidina: estavudina (d4t) y zidovudina (ZDV), y su combinación con IP clásicos y EFV.
- **El Síndrome de lipodistrofia** es secundario a la toxicidad mitocondrial. Se caracteriza por una redistribución grasa: presencia, combinada o no, de pérdida de grasa periférica (lipoatrofia) y de acúmulo de grasa perivisceral y/o en abdomen, mamas y cuello (lipoacumulación). Hay aumento de triglicéridos, colesterol, apolipoproteína B, lipoproteínas de alta densidad e hiperinsulinemia.



Lipodistrofia

- **Trastornos metabólicos y riesgo cardiovascular:** Incluyen dislipemia, resistencia a insulina y diabetes. Son más frecuentes con los IP clásicos que con los IP potenciados utilizados ahora y con los análogos a timidina (estavudina y zidovudina) que con los demás ITAN.
- **Reacciones de hipersensibilidad:** Cualquier fármaco, más los ITAN y el Abacavir.
- **Anemia macrocítica:** AZT (este fármaco también miopatia)
- **Neuropatía periférica:** DDI, DDC
- **Pancreatitis:** DDI, DDC
- **Nefrolitiasis:** Indinavir
- **Hepatotoxicidad:** Más por ITAN
- **Trastornos neuropsiquiátricos:** Efavirenz
- **Nefrotoxicidad:** Tenofovir (TDF)
- **Osteoporosis y riesgo de fracturas:** Mayor en pacientes VIH, especialmente con tratamiento anti-retroviral (TAR), se ha relacionado más con TDF.
- **Interacciones con otros fármacos:** Es un problema importante en el tratamiento de los pacientes infectados por VIH. Los IP e ITAN son inhibidores o inductores de diferentes isoenzimas del citocromo P450 (CYP).

10.3. Estrategia de tratamiento

Recomendaciones en continua revisión, mostramos en los siguientes apartados las últimas del Plan Nacional sobre el Sida.

Recomendaciones de Gesida (Panel de expertos)/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana
Plan Nacional sobre el Sida.
Ministerio de Sanidad y Consumo

En el momento actual, el TAR (tratamiento anti-retroviral) con combinaciones de tres fármacos constituye el tratamiento de inicio de elección de la infección crónica por el VIH.

La pauta inicial incluirá 2 ITAN + un tercer fármaco que suele ser:

- ITNAN (el más usado efavirenz)
- IP/r (potenciado con ritonavir).
- I integrasa

Se recomienda uso coformulado (varios fármacos en la misma pastilla).

El objetivo del TAR es lograr una CV indetectable (<50 copias/mL) mantenida, es decir, una supresión crónica y máxima de la replicación del VIH, por lo que el tratamiento no se puede suspender. La supresión de la replicación viral es el único modo de prevenir o retrasar el desarrollo de resistencias.

10.4. Recomendaciones de inicio y cambio de tratamiento

1. RECOMENDACIONES DE INICIO DE TRATAMIENTO

En los pacientes con infección por VIH sintomática (eventos B y C de la clasificación CDC) se recomienda iniciar el TAR.

En los pacientes asintomáticos el inicio de TAR se basará en la cifra de linfocitos CD4/ μ L y secundariamente en carga viral plasmática (CV) y comorbilidad:

- 1) En pacientes con linfocitos CD4 <500 células/ μ L, se recomienda iniciar el TAR
- 2) En pacientes con linfocitos CD4 >500 células/ μ L se puede diferir el inicio del TAR. Se puede considerar el inicio ante determinadas comorbilidades como cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, hepatitis B con indicación de tratamiento, riesgo cardiovascular elevado, nefropatía VIH, CV >10⁵ copias/mL, proporción de CD4 <14%, edad >55 años, presencia de tumores no relacionados con el Sida y trastornos neurocognitivos.

En pacientes asintomáticos e independientemente del número de CD4, se recomienda inicio de tratamiento:

- En gestación, (ver más adelante).
- Parejas serodiscordantes con alto riesgo de transmisión.
- Hepatitis B que requiera tratamiento (y el TAR debe contener TDF).

Nota del Panel de Expertos del Plan Nacional del Sida del Ministerio (2014): Hasta ahora se recomendaba iniciar tratamiento anti-retroviral (TAR) siempre que había clínica (estadios B ó C), y en asintomáticos (A) según el número de linfocitos CD4+, recomendando iniciar TAR con menos de 500 CD4+/ μ L. El debate actual se centra en torno a si es necesario iniciar TAR con más de 500 linfocitos CD4+/ μ L. No existen de momento datos concluyentes, aunque la simplicidad y tolerabilidad de los regímenes actuales favorece que haya cada vez más expertos favorables a iniciar antes el TAR. Además, el incremento de la población tratada se ha relacionado con una disminución de las tasas de transmisión y por tanto, de la disminución de nuevas infecciones. En definitiva, la recomendación de iniciar el TAR en toda persona infectada es compartida por un número creciente de expertos.

En todo caso la decisión de tratar puede ser individualizada en cada paciente.

La cifra de linfocitos CD4 es el factor de referencia más importante para iniciar el TAR en pacientes asintomáticos (es el marcador principal de riesgo de progresión clínica).

En cambio, la cifra de linfocitos CD4+ es un criterio menos importante que la CV para decidir cambios en el tratamiento ya que el fracaso inmunológico suele ir precedido de fracaso virológico.

Una de las recomendaciones de la Sociedad Internacional del Sida (S.I.S) ha sido tratar en infección aguda (síndrome de primoinfección). Aunque se ha discutido durante mucho tiempo, no se ha demostrado el beneficio de iniciar tratamiento en la fase de primoinfección, aunque sí se recomienda iniciar tratamiento en pacientes con infección aguda sintomática en situaciones especiales (afectación neurológica, clínica prolongada, alto riesgo de transmisión del VIH...).

2. OTRAS CUESTIONES A CONSIDERAR

La reacción de hipersensibilidad a abacavir (ABC) es un síndrome multiorgánico que se manifiesta con una combinación variable y de intensidad creciente de fiebre, mialgias, síntomas respiratorios, gastrointestinales o un exantema, pudiendo ser fatal en caso de continuar tomando el fármaco o reintroducirlo. Estudios farmacogenéticos han identificado que esta reacción ocurre en las personas portadoras del alelo HLA B*5701, por lo que se debe determinar el HLA B*5701 a todos los pacientes en el momento del diag-nóstico o cuando vayan a comenzar TAR con ABC.

El VIH-1 entra en la célula diana por un mecanismo que incluye el reconocimiento del receptor CD4, seguido de la unión a uno de los correceptores CCR5 o CXCR4 y la fusión de las membranas con paso del ARN del VIH-1 a la célula invadida. Los inhibidores del CCR5 (maraviroc, vicriviroc) son fármacos que bloquean este receptor impidiendo la entrada del VIH-1 en la célula. El tropismo viral se debe conocer antes de iniciar el tratamiento con un fármaco inhibidor del receptor. Tras la infección por el VIH-1 la mayoría de los pacientes albergan virus que usan el correceptor CCR5 (R5). Si no se inicia un tratamiento el virus evoluciona a variantes que, en mayor o menor proporción, utilizan el correceptor CXCR4 (X4) o duales o mixtas que pueden usar ambos correceptores. Este cambio se relaciona con un descenso de CD4 y aumento de la inmunodepresión y se consideran más virulentas.

En caso de infección por VIH-2 la combinación preferente es 2 ITAN + IP/r. No están indicados ITANAN, maraviroc o enfuvirtida.

MIR 06 (8408): ¿Cuál de los siguientes factores influye más a la hora de tomar la decisión de iniciar tratamiento antirretroviral?:

1. Carga viral de VIH-1 en sangre.
2. Cifra de linfocitos CD4.*
3. Cociente linfocitos CD4/CD8.
4. Presencia de linfadenopatía generalizada.
5. Adherencia prevista del paciente al tratamiento.

3. SIMPLIFICACIÓN

Se entiende por simplificación del TAR el cambio de un esquema terapéutico que ha conseguido la supresión de la replicación viral por otro más sencillo que sigue manteniendo la supresión. Sus objetivos son mejorar la calidad de vida, facilitar la adherencia y prevenir o revertir algunos efectos adversos, aunque en la actualidad. La simplificación exige seleccionar muy bien a los pacientes y no se puede realizar a costa de perder eficacia virológica.

4. RECOMENDACIONES CAMBIO DE TRATAMIENTO

La CV es el principal parámetro para evaluar la eficacia del TAR y para definir el fracaso del mismo y, por lo tanto, para tomar decisiones de cambio de tratamiento.

MIR 97 (5272): Actualmente, se considera que el método más adecuado para monitorizar la eficacia del tratamiento antirretroviral, es:

1. Medición de los niveles de RNA viral en plasma.
2. Medición de los niveles de DNA proviral en células mononucleares.
3. Recuento de células CD4+.
4. Progresión clínica de la infección por el VIH.
5. Número total de linfocitos en sangre periférica.

Para monitorizar la eficacia de un tratamiento antirretroviral se puede observar respuesta al tratamiento, progresión clínica, estado inmunológico (recuento de linfocitos T CD4+), antigenemia viral (p24), marcadores biológicos (beta-2-microglobulina, neopterina), etc... todos pueden ser útiles, y especialmente su combinación, pero el parámetro aislado más útil para monitorizar la eficacia de un tratamiento, y también como marcador de la replicación vírica, es la determinación de la carga viral (niveles de RNA viral en plasma).

MIR 13 (10057): En la práctica clínica habitual, en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que están siendo sometidos a tratamiento antirretroviral, la herramienta de laboratorio que se utiliza para, a corto plazo, conocer si el tratamiento está siendo eficaz es:

1. Los niveles de linfocitos T CD4, que aumentan rápidamente si el tratamiento está siendo eficaz.
2. Los niveles de anticuerpos anti VIH, que descienden cuando una combinación de antivirales es efectiva.
3. La antigenemia p24, que aumenta en tratamientos eficaces.
4. La carga viral plasmática (ARN del VIH por ml de plasma), que disminuye hasta niveles indetectables en tratamientos eficaces.*
5. La intensidad de las bandas que se observan en el Western blot que van desapareciendo si el tratamiento es eficaz.

Además del fracaso virológico, a veces se cambia de tratamiento por toxicidad o intolerancia.

Test de Resistencias

Hay dos tipos de pruebas:

- **Pruebas genotípicas:** se comparan secuencias del genoma del VIH del individuo con secuencias de virus con perfiles de resistencia conocidos (detección de mutaciones asociadas a resistencias). Son las que se practican en la clínica.
- **Pruebas fenotípicas:** capacidad de replicación ante concentraciones crecientes de un fármaco in vitro. A veces resulta útil la combinación de pruebas

En la práctica clínica se indican pruebas de resistencia:

- En el momento del diagnóstico de la infección VIH
- En el momento de inicio del TAR
- Mujeres embarazadas
- Si fracaso del TAR
- Profilaxis post-exposición (en caso fuente)

El cambio de TAR por fracaso virológico debe efectuarse de modo precoz para evitar el acúmulo de mutaciones y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento. El nuevo TAR debe contener 3 fármacos totalmente activos.

MIR 98 (FAMILIA) (5534): Un paciente de 35 años, adicto a drogas por vía parenteral, consulta porque en una analítica de rutina se ha objetivado una serología positiva a VIH, confirmada. Se realiza un estudio de inmunidad que muestra 250 linfocitos CD4/ μ l y una carga viral de 10.800 copias/ml. ¿Qué opción terapéutica, de las siguientes, le aconsejaría?:

1. Iniciar tratamiento antirretroviral con zidovudina.
2. Esperar para ver la evolución de la carga viral y del estado inmune.
3. Iniciar tratamiento antirretroviral, en principio, con tres fármacos.*
4. Inclusión en un programa de deshabituación para posterior control evolutivo.
5. Iniciar profilaxis con cotrimoxazol.

MIR 01 (7112): ¿Qué antirretroviral puede producir anemia grave?:

1. Zidovudina (AZT).*
2. Estavudina (d4T).
3. Indinavir.
4. Didanosina (ddl).
5. Nevirapina.

MIR 03 (7629): El tratamiento antirretroviral en un paciente VIH+ con carga viral de 575.000/mm³ y una cifra de linfocitos de CD4 de 450/mm³:

1. Es obligado.
2. Sólo estaría indicado si la carga viral fuera superior a 1 millón de copias/ml.
3. En ningún caso se prescribiría si los CD4+ son >200/ml.
4. Está indicado si el paciente lo desea.*
5. En estas condiciones sólo estaría indicado en el contexto de un estudio clínico prospectivo.

MIR 04 (7888): Un paciente infectado por el VIH recibe tratamiento antirretroviral con AZT + 3TC + Efavirenz, desde hace 14 meses. La última determinación de linfocitos CD4 y carga viral era de 350/mm³ y <200 copias/ml respectivamente. Consulta por disnea y palidez y se constata una anemia microcítica (Hemoglobina: 7,8 gr/dl, VCH 68 fl). El diagnóstico más probable es:

1. Crisis aplásica por Parvovirus B.
2. Leishmaniasis diseminada.
3. Infección diseminada por *Mycobacterium avium-intracellulare*.
4. Toxicidad farmacológica.
5. Hemorragia digestiva crónica.*

La toxicidad terapéutica (opción 4) ocasionada por el régimen propuesto, se ejerce primariamente sobre la médula ósea, la anemia que se induce sería macrocítica (lo que elevaría el VCH) y en este paciente es microcítica (VCH 68fl), y por otra parte se manifestaría como una toxicidad mucho más precozmente, en el plazo de 1-3, meses. Por ello en este paciente la mayor probabilidad diagnóstica se sitúa en la hemorragia digestiva crónica (opción 5), con su característica anemia microcítica. La disnea y la palidez objetivable presentes en este enfermo, son parte integrante del síndrome de anemia crónica.



repeMIR

El mejor parámetro para monitorizar la respuesta al tratamiento anti-VIH es la medición de niveles de carga viral. (2+)

Se define fracaso virológico como > 50 copias/mL

Ante un fracaso virológico habría que:

- **Facilitar la adherencia al tratamiento:** La mala adherencia suele ser la causa de la mayoría de fracasos virológicos. El nuevo tratamiento debe ser lo más cómodo y bien tolerado posible.
- **Realizar pruebas de resistencia:** La detección de resistencias por métodos genotípicos es muy útil en el fracaso virológico.
- **Tropismo VIH.** La información del tropismo R5 ó X4 es útil si en el tratamiento se valora incluir el Maraviroc.
- **Medición de niveles plasmáticos de fármacos:** poco útil, podría ser de ayuda en algunas situaciones concretas como interacciones farmacológicas, trasplantados, insuficiencia hepática o renal...

MIR 08 (8927): Una mujer de 31 años ha sido diagnosticada recientemente de infección por VIH. Está asintomática. Acude a la consulta con una prueba de la tuberculina de 11 mm de diámetro, un recuento de 550 linfocitos CD4+/mm³ y una carga viral de 80.000 copias/mL. ¿Qué medidas deben recomendarse?:

1. Tratamiento de infección tuberculosa latente, profilaxis primaria de *Pneumocystis jiroveci* y tratamiento antirretroviral.
2. Tratamiento de infección tuberculosa latente y profilaxis primaria de *P. jiroveci*. No tiene criterios de inicio de tratamiento antirretroviral.
3. Tratamiento de infección tuberculosa latente y tratamiento antirretroviral. No tiene criterios de inicio de profilaxis de *P. jiroveci*.
4. Tratamiento de infección tuberculosa latente. No tiene criterios de inicio de profilaxis de *P. jiroveci* ni de tratamiento antirretroviral.
5. Seguimiento sin ninguna intervención específica en este momento.

El tratamiento de la infección tuberculosa latente parece obligado, debido a que la prueba de la tuberculina presenta un diámetro >5mm, límite a partir del cual se considera positiva en personas con infección VIH. No existen, sin embargo, criterios de inicio de profilaxis frente a *P. jiroveci*, ya que ésta se recomienda a todos los pacientes con <200 CD4. Con sus niveles de CD4, y siendo asintomática, tampoco presenta criterios de tratamiento antirretroviral.

MIR 09 (9181): En cuanto al tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ¿cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA?:

1. El objetivo del tratamiento en la supresión máxima es la replicación viral.
2. Las mujeres deben recibir tratamiento óptimo sin importar su estado de gestación.
3. Una vez que se alcanza la supresión virológica se puede suspender el tratamiento.*
4. El tratamiento antirretroviral se usa en profilaxis postexposición.
5. El tratamiento consiste en combinar tres fármacos activos.

Al contrario de lo que se afirma en la opción 3 (que es falsa), cuando se alcanza la supresión virológica se debe mantener el tratamiento. Ello avala lo que se recoge en la opción 1, que es cierto, de que el objetivo del tratamiento en la infección VIH es la supresión máxima de la replicación viral. Lo cual se traduce en un retraso significativo de la evolución clínica y en una importante disminución de la mortalidad, al tiempo que se evita la aparición de mutantes resistentes preexistentes y su acumulación.

repeMIR

El inicio de tratamiento anti-VIH debe hacerse con terapia combinada, y básicamente está indicado si clínica o linfocitos CD4 < 500/microl. (principal factor de decisión del inicio en asintomáticos). El objetivo es una supresión crónica y mantenida de la replicación del VIH. La gestación es siempre indicación de tratamiento. (8+)

10.5. Profilaxis post-exposición (PPE) y pre-exposición

1. P POST-EXPOSICIÓN OCUPACIONAL.

Se debe iniciar la administración de PPE tan pronto como sea posible (mejor horas que días) tras una exposición accidental a sangre u otro fluido que contenga VIH. Siempre antes de las 72 horas. La PPE es más eficaz cuanto antes se inicie, incluso en las 6 primeras horas desde el accidente. La duración de la PPE se ha consensuado recomendar 4 semanas.

Se recomienda un TAR que al menos incluya dos ITAN, añadiendo un IP potenciado o EFV en caso de riesgo elevado.

2. P POST-EXPOSICIÓN NO OCUPACIONAL.

La mayor parte de expertos apoyan en mayor o menor grado la PPE no-ocupacional con antirretrovirales. La PPE debe considerarse teniendo en cuenta el nivel de riesgo, la vía de exposición, el estado serológico y/o prácticas de riesgo de la persona fuente, así como el TAR recibido por el paciente fuente caso de estar infectado por el VIH y la existencia de factores de riesgo añadidos.

MIR 03 (7628): Un enfermero de Urgencias le consulta porque ha tenido un accidente en el que ha recibido un pinchazo profundo, sin guantes, con una aguja gruesa visiblemente manchada de sangre, de un paciente adicto a drogas por vía parenteral. Tras interrogar al paciente, declara que comparte habitualmente jeringuillas intravenosas y que nunca se ha realizado una serología para el VIH. ¿Cuál de las siguientes es la actitud más correcta?:

1. Esperar al día siguiente a que esté el resultado de la serología de VIH.
2. Iniciar inmediatamente tratamiento con tres antirretrovirales.*
3. Iniciar inmediatamente tratamiento con AZT.
4. Realizar serología de VIH, carga viral de VIH y test de resistencias genotípicas (en caso de carga viral detectable) y revisar, cuando estén los resultados, la necesidad de tratamiento antirretroviral.
5. Tranquilizar al enfermo debido a bajo riesgo de transmisión del VIH y reevaluar en un mes.

3. PROFILAXIS PRE-EXPOSICIÓN

Se está evaluando en algunos grupos específicos de riesgo elevado (parejas discordantes, trabajadores del sexo...). Se han ensayado:

- TDF al 1% en gel antes y después del coito
- TDF/FTC diaria oral

10.6. Seguimiento de los pacientes infectados por VIH

En primera visita suele realizarse:

- Anamnesis, exploración física, analítica general, Rx tórax, ECG, sedimento orina, examen de parásitos en heces...
- Serologías para toxoplasma, CMV, lúes y marcadores para virus hepáticos. Los pacientes seronegativos para hepatitis A y B deben vacunarse.
- Valoración cognitiva (miniexamen mental...)
- Mantoux.
- Estudio inmunitario (subpoblaciones linfocitarias CD4 y CD8, carga viral). Así se puede determinar el estadio del paciente, ver riesgo de progresión y valorar si es preciso iniciar tratamiento y profilaxis primarias.
- Valorar riesgo cardiovascular en primera visita, y si se va a tratar al paciente y una vez al año.

En pacientes que no precisan tratamiento se suelen realizar controles cada 3-6 meses. En pacientes tratados cada 3 meses.

En los controles sucesivos no hace falta repetir serologías, estudio de heces, Rx tórax, ECG o test neuropsiquiátricos, a no ser que la clínica lo aconseje. El Mantoux se recomienda repetir cada año. Se está evaluando la eficacia de las pruebas de detección de interferón en sangre.

Sí es muy importante valorar linfocitos CD4 (para valorar progresión clínica, decidir si se inicia o no tratamiento, y para evaluar profilaxis infecciosas) y **carga viral** (monitorizar replicación viral y en tratados valorar la eficacia del tratamiento.).

También se recomienda monitorizar glucemia y lípidos en pacientes tratados, en relación a posibles efectos adversos de los fármacos.

10.7. Prevención transmisión vertical

- Las posibles vías de transmisión vertical son: transplacentaria, **canal del parto** (la más importante), y mediante lactancia natural.
- Se debe realizar serología VIH a toda mujer embarazada en primera consulta (tras información y consentimiento). Repetir en el tercer trimestre si la mujer o su pareja tienen prácticas de riesgo para la infección por VIH, además de consejos educativos.
- En aquellas mujeres que llegan al parto sin conocer su seroestado VIH, es fundamental hacer un test rápido, ya que la cesárea electiva es capaz de disminuir la transmisión en un 50%.

- La supresión adecuada de la replicación viral en la madre es la mejor medida para disminuir el riesgo de transmisión vertical. Debe realizarse test de resistencia en todas las mujeres VIH+ embarazadas sin tratamiento o en las que la CV sea detectable.
- **Estrategia de tratamiento:**
 - Como norma general, en una gestante sin terapia previa, el inicio de la misma se realizará entre las 10-14 semanas. Se recomienda iniciar el TAR en todas las embarazadas, con independencia de los parámetros virológicos, inmunológicos o clínicos.
 - No hay suficiente evidencia de la seguridad para el feto de los fármacos anti-VIH, **excepto AZT.**
 - Si ya está con TAR se recomienda no suspenderlo, pero sí sustituir los fármacos con potencial teratogenicidad (efavirenz) o aquellos de los que se dispone de experiencia limitada. La zidovudina (AZT) debería estar incluida en el TAR.
 - En caso de intolerancia, vómitos, efectos secundarios a los antirretrovirales etc., muy frecuentes durante el embarazo, es necesario recordar la recomendación general de suspender toda la medicación antirretroviral simultáneamente, para evitar el desarrollo de resistencias.
- Es fundamental planificar un control de carga viral (CV) próximo al parto, hacia la semana 32-36, para decidir si se va a realizar cesárea electiva o no. Si la CV es muy baja la cesárea no parece disminuir significativamente el riesgo de transmisión, por lo que habría que explicar riesgos y beneficios y que la madre decida entre parto vaginal y cesárea. Si la CV cercana al parto es > 1000 copias/mL se recomienda cesárea electiva en semanas 37-38.
- Siempre se recomienda AZT intravenosa en el parto y AZT oral al recién nacido, durante 6 semanas. El AZT consigue disminuir la transmisión de un 25% a un 8%, y si se asocia a cesárea electiva la transmisión disminuye aún más.
- Se desaconseja la lactancia natural.

(Recomendaciones de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), el Grupo de Estudio de Sida (GeSida/SEIMC), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Asociación Española de Pediatría (AEP) para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical)

MIR 04 (7925): ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es **FALSA** en relación con la transmisión vertical al feto/recién nacido por parte de la gestante con infección HIV:

1. Aumenta el riesgo de malformaciones fetales.*
2. Tiene lugar sobre todo durante el parto.
3. La lactancia aumenta el riesgo de transmisión entre un 10 y un 20%.
4. Disminuye con tratamiento antirretroviral durante el embarazo y especialmente durante el parto.
5. El tratamiento con Zidovudina no ha demostrado efectos adversos en el recién nacido y hasta 5 años.

MIR 06 (8468): En relación con la transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a partir de una madre afecta del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), ¿cuál es la respuesta **FALSA**?:

1. Puede existir transmisión vertical antes, durante o después del parto.
2. El porcentaje más alto de niños infectados por VIH adquiere el virus durante el parto.
3. La terapia prenatal, intraparto y postnatal con zidovudina ha disminuido la tasa de transmisión en el mundo desarrollado hasta menos del 8%.
4. No se ha detectado virus VIH en la leche de madres infectadas.*
5. Un peso al nacer inferior a 2.500 gramos aumenta al doble la tasa de transmisión.

MIR 10 (9410): Con respecto a la transmisión vertical materno-infantil del virus de la inmunodeficiencia humana, ¿cuál de las siguientes respuestas es la **correcta**?

1. No existe la transmisión madre-hijo del VIH.
2. El tratamiento antirretroviral durante la gestación disminuye la transmisión del VIH al niño.*
3. El VIH no se transmite a través de la leche materna.
4. El tratamiento antirretroviral al niño tras el parto está contraindicado.
5. Las mujeres gestantes con infección por el VIH no deben ser tratadas con antirretrovirales.

MIR 13 (10184): Señale la respuesta **INCORRECTA** con respecto a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y gestación:

1. La cesárea programada no reduce la tasa de transmisión vertical del virus.*
2. Se ofrecerá a la gestante la posibilidad de realizar tratamiento antirretroviral sea cual sea su estadio de la enfermedad, con la finalidad de prevenir la transmisión vertical del virus.
3. La transmisión vertical del virus se asocia a la carga viral materna.
4. Se tiene que ofrecer a toda gestante la serología VIH en la primera consulta, sea cual sea el momento del embarazo.
5. Las mujeres infectadas por el VIH tienen un mayor riesgo de presentar abortos espontáneos, muerte fetal intraútero y retraso del crecimiento intrauterino.

10.8. Vacunas en VIH

Las personas infectadas por el VIH tienen algunas características especiales que condicionan su respuesta a las vacunas:

- La respuesta celular y humoral a los antígenos está directamente relacionada con el número de linfocitos CD4 del paciente. Por tanto, si el recuento de linfocitos CD4 es inferior a 200 por μL , se valorará tratar previamente al paciente con terapia antirretroviral para intentar mejorar su situación inmunológica. Si el paciente está recibiendo terapia antirretroviral sería prudente retrasar la administración de la vacuna hasta que el sistema inmune se haya restablecido.
- Dado que la magnitud y duración de la inmunidad vacunal suele ser menor, se planteará la revacunación activa de estas personas con determinadas vacunas.
- En general, los pacientes infectados con VIH no deben recibir vacunas vivas (víricas o bacterianas), con la única excepción de la vacuna triple vírica y la de la varicela. Estas vacunas podrán aplicarse cuando exista una indicación clara (personas susceptibles a sarampión o varicela) y la persona a vacunar no presente una inmunodepresión grave.
- Debe tenerse en cuenta el entorno del paciente y valorar los riesgos de vacunar a sus convivientes con determinadas vacunas vivas, como la BCG o la polio oral, por la posibilidad de transmisión del virus vacunal. Por otro lado, hay una indicación de vacunación de los convivientes con algunas vacunas para conseguir una protección indirecta de la persona infectada, como con la gripe.

VACUNAS EN INMUNODEPRIMIDOS EN GENERAL

El grupo de trabajo de enfermedades transmisibles del PAPPS establece las recomendaciones sobre vacunación en inmunodeprimidos teniendo en cuenta tres grupos de pacientes:

- **Grupo A:** Personas infectadas por VIH.
- **Grupo B:** Personas con inmunosupresión severa no relacionada con el VIH. Este grupo incluiría a los pacientes afectados de déficits inmunológicos congénitos, leucemias, linfomas, neoplasias, pacientes en tratamiento con quimioterapia y radioterapia, corticoides a dosis altas...
- **Grupo C:** Personas con trastornos que causan déficit inmunológicos limitados (asplenia, insuficiencia renal, cirrosis hepática, alcoholismo...). Las vacunas requeridas están en función de la patología de base. En ocasiones, se precisan dosis más elevadas o de recuerdo más frecuentes, pero no hay ninguna vacuna contraindicada, por lo que se deben administrar las vacunas según el esquema habitual.

	Grupo A	Grupo B
Tétanos-difteria	+	+
Gripe (inactivada)	+	+
Neumococo	+	+
Triple vírica	+/-	-
Hepatitis B	+/-	+/-
Hepatitis A	+/-	+
H. influenzae B	+/-	+/-
Meningococo	+/-	+/-
Polio inactivada	+/-	+/-
Varicela	+/-	-

+: recomendada; -: contraindicada; +/-: usar si indicada

Fijarse como la vacuna de la varicela, al igual que la triple vírica, se puede administrar en pacientes infectados por el VIH en función del porcentaje de CD4 respecto al total de linfocitos, pero no en otros pacientes con inmunodepresión severa.

Las vacunas con **gérmenes inactivados, toxoides y vacunas de polisacáridos** no implican ningún riesgo para los inmunodeprimidos.

Además de las vacunas incluidas en la tabla anterior, están **contraindicadas** en los grupos A y B las siguientes vacunas:

- BCG
- Fiebre Tifoidea oral
- Cólera oral
- Fiebre Amarilla

Se pueden administrar, si están indicadas, las vacunas:

- Cólera parenteral
- Fiebre Tifoidea parenteral
- Rabia

MIR 10 (9491): En un niño con una inmunodepresión severa por un cuadro linfoproliferativo. ¿Cuál de las siguientes vacunas estaría contraindicada?

1. Triple vírica (sarampión/rubeola/parotiditis).*
2. Hepatitis B.
3. DTPa (difteria/tétanos/pertussis acelular).
4. Gripe.
5. Antineumocócica.

MIR 13 (10188): Varón homosexual de 30 años de edad VIH (+) que participa como voluntario en un centro de ayuda a pacientes con SIDA. Según su historia clínica recibió toxoide diftérico (Td) hace 6 años, la vacuna triple vírica en la infancia y en la adolescencia, y la hepatitis B hace 3 años. Actualmente se encuentra asintomático con un recuento de CD4 superior a 200 cels/μl. ¿Qué vacunas deberíamos recomendarle?

1. Gripe estacional, neumocócica, meningitis tetravalente y hepatitis A.*
2. Gripe estacional, Td, neumocócica y meningitis tetravalente.
3. Meningitis tetravalente, neumocócica y gripe estacional.
4. Td, meningitis tetravalente, neumocócica.
5. Triple vírica, gripe estacional, neumocócica.

Varón de 30 años VIH +, con títulos de CD4 superior a 200. Por ser VIH+ está indicado la administración de las vacunas: Tétanos-difteria, gripe, neumococo, triple vírica (siempre que no tenga una inmunodepresión severa, y tenga algún factor de riesgo). También se pueden utilizar, en caso de estar indicadas por algún otro motivo: Hepatitis B, hepatitis A, Haemophilus influenzae B, meningococo, polio inactiva y varicela. En este caso concreto, el riesgo ocupacional (trabajo en centro de ayuda a pacientes con Sida) supone la indicación para la vacuna de hepatitis A y B y para meningococo. La mayor parte de recomendaciones, incluido el PAPPs, también consideran riesgo para las vacunas de hepatitis el ser varón homosexual con múltiples parejas, pero este matiz tampoco se especifica. Esta persona está vacunada de toxoide diftérico, triple vírica y hepatitis B. Por tanto le faltaría vacunarse de hepatitis A, gripe, neumococo y meningococo. En la opción 4 no mencionan la gripe (Respuesta 4 incorrecta), en la 2, 3, 4 y 5 no incluyen la hepatitis A (Respuestas 2, 3, 4 y 5 incorrectas). La opción más completa es la 1, la vacuna tetravalente es una buena opción de vacunación para meningococo en este caso.

1. Inmunodepresión e infección

ALTERACION DEFENSIVA	EJEMPLOS	GERMENES CAUSANTES
Barreras físicas	Erosiones - heridas en piel	Estafilococos y estreptococos
Déficit Sistema reticulo-endotelial (Se altera fagocitosis)	Esplenectomía	Neumococo, H. influenzae, Meningococo
Neutropenia (se altera fagocitosis)	LMA, LLA	Estafilococos, estreptococos. Gramnegativos entéricos. E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia Pseudomonas Hongos (Candida, Aspergillus)
Déficit anticuerpos (humoral)	Hipogammaglobulinemia - Mieloma - LLC	Neumococo, H. influenzae, Meningococo
Déficit de complemento	Congénito, LES, hepatopatía	Vía inicial (C1-C3): Neumococo Vía final (C5-C9): Neisserias
Déficit de células T y macrófagos	Linfomas, tricoleucemia	Patógenos intracelulares: M. tuberculosis, listeria, criptococo, MAC. Virus, hongos, parásitos. En linfomas no-Hodgkin y LLA: P. jiroveci
¿?	Tumores colon	S. bovis

MIR 96 (4757): Varón de 30 años con anesplenia quirúrgica por púrpura trombopénica idiopática, que desarrolla en el curso de unas horas cuadro febril. El examen físico muestra, junto a datos hemodinámicos sugerentes de sepsis severa, lesiones necróticohemorrágicas de localización periférica en extremidades inferiores y purpúricas de distribución corporal generalizada. Con más probabilidad su cuadro séptico está organizado por:

1. Gérmenes encapsulados virulentos*.
2. Staphylococcus aureus.
3. Rickettsias.
4. Hongos invasivos.
5. Gérmenes entéricos gram negativos.

MIR 00 (6815): La esplenectomía predispone a las infecciones por:

1. Nocardia.
2. Brucella.
3. Estafilococo.
4. Pseudomonas.
5. Estreptococo*.

MIR 03 (7617): ¿Cuál es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple?:

1. Insuficiencia renal.
2. Infecciones bacterianas*.
3. Hemorragias.
4. Hipercalcemia.
5. Amiloidosis.

2. Enfoque del paciente neutropénico

2.1. Puntos clave

- Se considera neutropenia cuando el recuento de neutrófilos < 500/microlitro.
- Inicio rápido de tratamiento antibiótico a paciente neutropénico febril o con sospecha de infección.
- Gérmenes más frecuentes: gramnegativos (en especial pseudomonas), S. aureus metilicilín-resistente (pacientes con dispositivos intravasculares).
- La pauta dependerá del germen causante probable, del patrón de resistencias del hospital, de si el paciente ha sido tratado previamente con antibióticos o no...
- La pauta inicial puede modificarse en función del hemocultivo.
- Si tras 5 días (1 semana) el paciente continúa febril suele añadirse Anfotericina B de forma empírica a las pautas antibióticas, por la posibilidad de hongos (aspergillus y candida)
- La transfusión de neutrófilos es una alternativa pero:
 1. Sólo útil en bacteriemia por gramnegativos refractaria a antibióticos. No útil en profilaxis.
 2. Coste elevado
 3. Riesgo de transmisión de CMV y de reacciones por leucoaglutininas.
- CATETERES: Retirar siempre si la infección afecta al territorio subcutáneo que recorre. Si afecta al punto de salida y es por S. epidermidis puede tratarse en algún caso sin retirar catéter.
- Controversia respecto a la utilización de antibióticos profilácticos en pacientes neutropénicos sin fiebre. Algunos utilizan ciprofloxacino o TMP-SMX, pero sólo en pacientes con neutropenias prolongadas.

2.2. Algoritmo del tratamiento del neutropénico febril



2.3. Patologías típicas del paciente neutropénico

SINDROME DE SWEET	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis neutrofilica febril aguda. • Fiebre más placas o nódulos cutáneos dolorosos. • Suele asociarse a cáncer, sobre todo LMA y puede aparecer curiosamente en neutropenias. Se trata con corticoides
TIFLITIS	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación del ciego, sobre todo aparece en niños con LLA. • Clínica de apendicitis. • Tratamiento quirúrgico en discusión por el riesgo de la neutropenia.
NEUMONIAS	<ul style="list-style-type: none"> • INFILTRADO LOCALIZADO: Bacterias, Legionella, Micobacterias. • INFILTRADO NODULAR: Hongos (<i>Aspergillus</i>), <i>Nocardia</i> • INFILTRADO DIFUSO: Virus (CMV), Chlamydias, <i>P. jiroveci</i>
INFECCIONES POR HONGOS	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Candidiasis mucocutáneas y bucal:</u> por el tratamiento prolongado con antibióticos. • <u>Sepsis por Candida:</u> fungemia, nódulos cutáneos, hipotensión. • <u>Candidiasis hepática o crónica diseminada:</u> fiebre persistente, síntomas abdominales, elevación FA, lesiones en "ojo de buey" en TAC y ECO. • <u>Aspergilosis invasiva:</u> Fiebre, tos, dolor pleurítico, infiltrados nodulares que evolucionan a cavidades (signo de la semiluna), falta de respuesta a antibióticos, hemoptisis, diseminación.
OTRAS	<ul style="list-style-type: none"> • Abscesos perirectales por gramnegativos aerobios • Diarrea por <i>Clostridium difficile</i>

MIR 96 (FAMILIA) (4493): Señale la afirmación correcta referente a los pacientes esplenectomizados:

1. En la edad adulta tienen un riesgo de infecciones severas similar al de la población general.
2. Independientemente de su edad, tiene un mayor riesgo de infecciones severas que la población general, siendo los anaerobios los gérmenes causales más frecuentes.
3. Independientemente de su edad, tienen un mayor riesgo de infecciones severas que la población general, siendo el E. Coli el germen causal más frecuente.
4. Independientemente de su edad, tienen un mayor riesgo de infecciones severas que la población general, siendo el S. Pneumoniae el germen causal más frecuente*.
5. Independientemente de su edad, tienen un mayor riesgo de infecciones severas que la población general, siendo los hongos los gérmenes causales más frecuentes.

MIR 96 (4754): Una mujer de 54 años que está siendo sometida a quimioterapia por un carcinoma de mama y que, unos días antes, tenía 2.500 leucocitos por mm³, con 20% de segmentados, acude al hospital porque, en las últimas 12 horas ha tenido dos picos febriles de 38,5°C. Señale la conducta más correcta en este caso:

1. Se deben dar simplemente antipiréticos, pues no es probable que tenga una infección y, si damos antibióticos, haremos que una eventual infección sea por gérmenes resistentes.
2. Se deben tomar múltiples hemocultivos y esperar al resultado antes de dar antibióticos pues, si damos antibióticos de entrada, haremos que una eventual infección sea por gérmenes resistentes.
3. No se debe perder el tiempo explorando meticulosamente, pues prácticamente nunca encontraremos el lugar de origen de la infección, por lo cual basta con iniciar tratamiento con una asociación de antibióticos, incluso sin tomar hemocultivos.
4. Tras explorar meticulosamente para buscar el foco infeccioso y tomar dos series, como mínimo, de hemocultivos, se debe iniciar tratamiento con una asociación de antibióticos, tal como una carboxipenicilina de espectro expandido y una cefalosporina de tercera generación*.
5. Tras explorar meticulosamente para buscar el foco infeccioso y tomar dos series, como mínimo, de hemocultivos, se debe iniciar tratamiento con una asociación de antibióticos, tal como penicilina i.v. a la dosis de 20 millones de U./24 horas y estreptomycinina i.m. 1 g/24 horas.

MIR 99 (FAMILIA) (6048): Señale cuál de los siguientes gérmenes NO es un patógeno común en pacientes neutropénicos:

1. *Cryptococcus*.*
2. *Staphylococcus*.
3. *Pseudomonas*.
4. *Candida*.
5. *Aspergillus*.

Sulfamidas	Riesgo de kernicterus en embarazo y hepatopatía en la madre
Aciclovir	Toxicidad renal Contraindicación relativa en el embarazo
Ganciclovir	Mielodepresión
Foscarnet	Toxicidad renal
Inhib. transcriptasa análogos a nucleósidos	Toxicidad mitocondrial (acidosis láctica y esteatosis) <u>AZT (ZDV)</u> : Anemia macrocítica, miopatía, mielodepresión <u>ddl, ddC</u> : Neuropatía periférica y pancreatitis <u>Tenofovir</u> : Nefrotoxicidad <u>D4T y ZDV</u> : Lipodistrofia
Inhib. transcriptasa no análogos a nucleósidos	Hipersensibilidad (rash cutáneo), hepatotoxicidad (elevación enzimas hepáticas) Lipodistrofia <u>Efavirenz</u> : T. neuropsiquiátricos <u>Neviparina</u> : exantemas
Inhibidores proteasa	Náuseas, vómitos, dislipemia, lipodistrofia. Indinavir asocia nefrolitiasis e hiperbilir. indirecta
Anfotericina B	Nefrotoxicidad

Se realizan en el VIH las siguientes profilaxis...

PRIMARIAS

Vacuna antigripal

Vacuna antineumococo

Triple vírica y resto de calendario vacunal en niños

Vacuna VPH mujeres entre 9 y 26 años

Vacuna anti-hepatitis B si serología negativa

P. jiroveci: Cotrimoxazol oral o pentamidina en aerosol si recuento de linfocitos CD4+ < 200 mm³

Toxoplasma: Cotrimoxazol, alternativa: dapsona + pirimetamina + ác. fólnico con < 100 LT CD4+ /μL y serología positiva

MAC: Macrólidos o Rifabutina si linfocitos CD4+ < 50/mm³

SECUNDARIAS

P. jiroveci si ha habido un episodio

Insoniazida 1 año si Mantoux 5 mm o con mantoux negativo si se sospecha riesgo de infección y anergia cutánea

Toxoplasmosis con pirimetamina + sulfadiacina o clindamicina tras curar cuadro agudo

Profilaxis secundaria de meningitis criptocócica y candidiasis diseminada con fluconazol

Profilaxis secundaria de herpes mucocutáneos crónicos con aciclovir oral