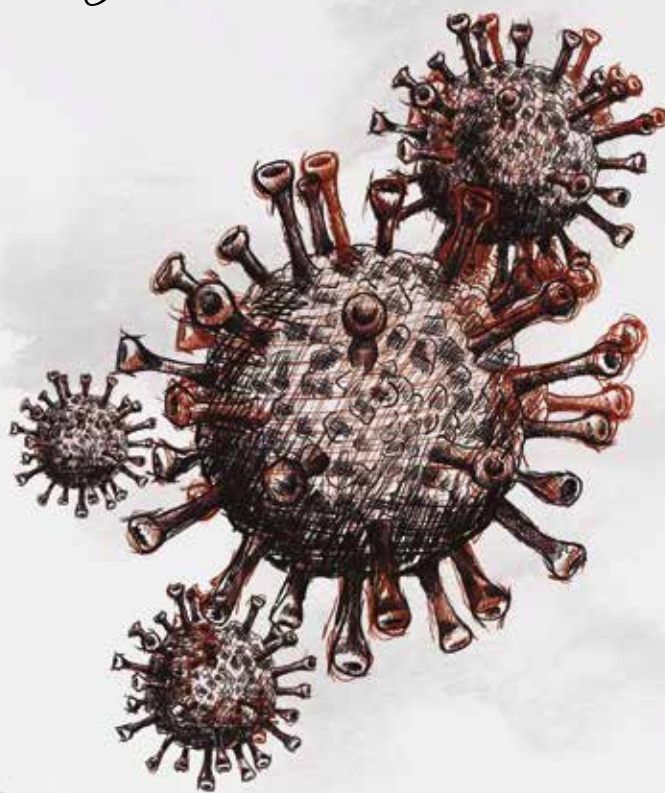


Infectología



Libro CTO de Medicina y Cirugía

REPÚBLICA

7^a
edición

DOMINICANA

NOTA

La medicina es una ciencia sometida a un cambio constante. A medida que la investigación y la experiencia clínica amplían nuestros conocimientos, son necesarios cambios en los tratamientos y la farmacoterapia. Los editores de esta obra han contrastado sus resultados con fuentes consideradas de confianza, en un esfuerzo por proporcionar información completa y general, de acuerdo con los criterios aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, debido a la posibilidad de que existan errores humanos o se produzcan cambios en las ciencias médicas, ni los editores ni cualquier otra fuente implicada en la preparación o la publicación de esta obra garantizan que la información contenida en la misma sea exacta y completa en todos los aspectos, ni son responsables de los errores u omisiones ni de los resultados derivados del empleo de dicha información. Por ello, se recomienda a los lectores que contrasten dicha información con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se aconseja revisar el prospecto informativo que acompaña a cada medicamento que deseen administrar, para asegurarse de que la información contenida en este libro es correcta y de que no se han producido modificaciones en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para la administración. Esta recomendación resulta de particular importancia en relación con fármacos nuevos o de uso poco frecuente. Los lectores también deben consultar a su propio laboratorio para conocer los valores normales.

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, su tratamiento informático, la transmisión de ningún otro formato o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro y otros medios, sin el permiso previo de los titulares del copyright.

© CTO EDITORIAL, S.L. 2023

Diseño: CTO Editorial

Maquetación: Cañizares Artes Gráficas

C/ Albarracín, 34 - 28037 Madrid

Tfno.: (0034) 91 782 43 30 - Fax: (0034) 91 782 43 43

E-mail: ctoeditorial@ctoditorial.com

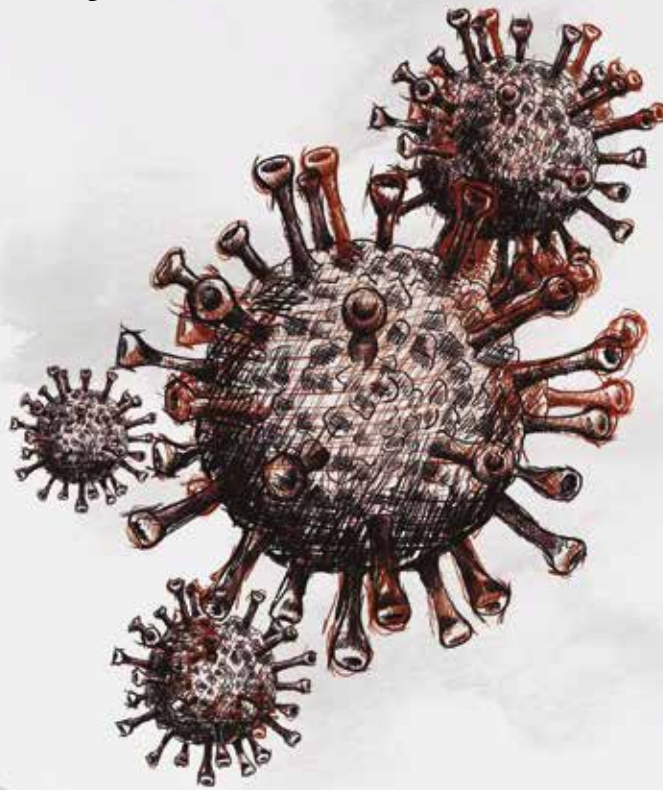
Página Web: www.grupocto.es

ISBN Obra completa: 978-84-19338-84-6

ISBN Infectología: 978-84-19338-64-8

Depósito Legal: M-4768-2023

Infectología



Libro CTO de Medicina y Cirugía

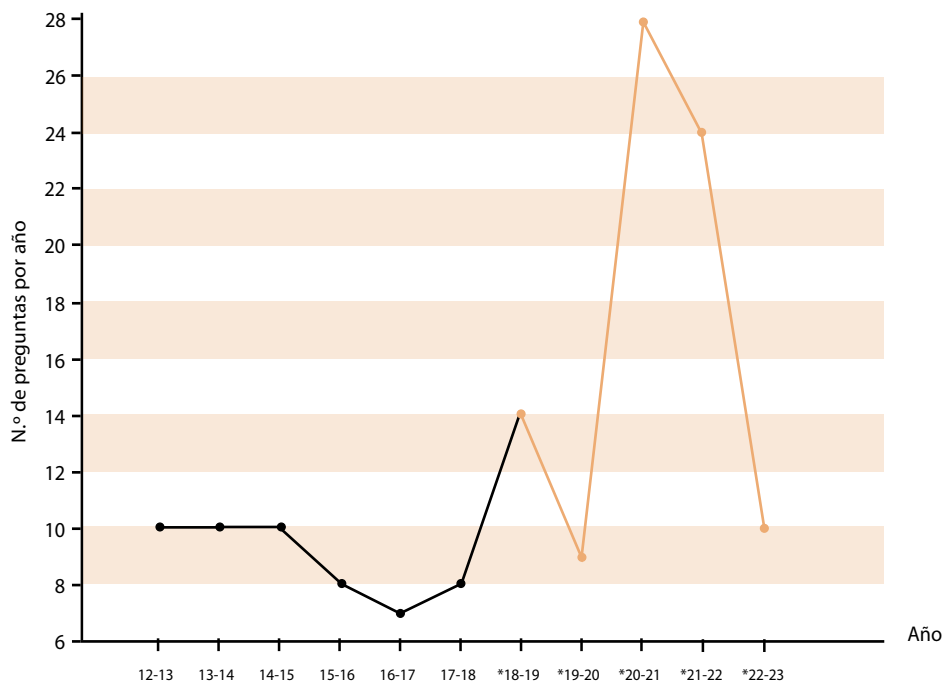
Coordinación editorial:

Ing. Raúl Díaz Vázquez
Dr. Francis Fajardo Martínez
Dra. Luiza Pamela Beato González
Dra. Aurelia Mayol González

Revisores:

Dr. Daviel Rodríguez Castillo.
Dra. Jacdalia Cortés Collado

1. Evolución del número de preguntas



CTO Medicina
ENURM

N.º medio
de preguntas*

17
(17%)

*Mediana de los últimos 5 años
(porcentaje sobre el total
de 100 preguntas)

2. Distribución temática de la asignatura

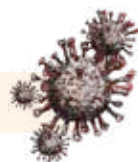
TEMA	TÍTULO DE TEMA	12 13	13 14	14 15	15 16	16 17	17 18	18 19	19 20	20 21	21 22	22 23	TOTAL
15	Infecciones por parásitos	4	1	4	-	3	2	2	3	3	4	1	34
8	Infecciones del sistema nervioso central	-	1	1	2	-	2	4	2	2	1	1	20
16	Infecciones del tracto digestivo	-	1	1	1	1	-	2	1	3	2	2	19
12	Enfermedades por virus	2	1	1	1	1	2	1	2	1	-	-	18
9	Infecciones de transmisión sexual	-	1	1	1	1	-	2	-	4	5	1	16
5	Infecciones del aparato respiratorio	-	-	-	-	-	-	2	1	5	6	-	14
6	Tuberculosis	1	1	-	2	-	-	-	-	4	1	2	14
7	Infecciones de las partes blandas	-	-	-	-	-	-	1	-	3	2	-	8
11	Infecciones y profesiones	2	1	1	-	1	2	-	-	-	-	-	7
13	Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	4
3	Fiebre, bacteriemia, sepsis e infección nosocomial	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	4
1	Bacterias. Características generales	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	3
2	Antibióticos	-	1	-	-	-	-	-	-	1	1	-	3
4	Endocarditis	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2
17	Enfermedades por virus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2

CTO Medicina
ENURM

Aviso: las recomendaciones recogidas en estas hojas son sólo válidas para la preparación del ENURM, con análisis de los exámenes hasta la convocatoria 2023. La orientación del Curso CTO para el ENURM puede cambiar en años sucesivos, y CTO Dominicana SRL no se hace responsable de las consecuencias derivadas de estos cambios respecto a la forma correcta de preparar el examen ENURM.

Índice

01. Bacterias. Características generales. Métodos diagnósticos en microbiología.....	1	05. Infecciones del tracto respiratorio.....	16
1.1. Fisiología bacteriana.....	1	5.1. Neumonías y absceso pulmonar.....	16
02. Antibióticos.....	2	06. Tuberculosis.....	22
2.1. Elección del antibiótico.....	2	6.1. Etiología.....	22
2.2. Concepto de sinergismo y antagonismo antibiótico.....	2	6.2. Patogenia e historia natural.....	22
2.3. Mecanismo de acción de los antibióticos.....	2	6.3. Diagnóstico.....	22
2.4. Mecanismo de resistencia de los antibióticos..	3	6.4. Manifestaciones clínicas.....	23
2.5. β lactámicos.....	3	6.5. Tratamiento de la enfermedad tuberculosa.....	26
2.6. Glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina)....	3	6.6. Tratamiento de la infección tuberculosa latente. Vacunación.....	27
2.7. Aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, estreptomycin, neomicina, tobramicina).....	4	07. Infecciones de partes blandas. Infecciones por mordeduras y arañazos.....	29
2.8. Macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina) y cetólidos (telitromicina).....	5	7.1. Celulitis.....	29
2.9. Lincosaminas (clindamicina).....	5	7.2. Fascitis necrotizante.....	29
2.10. Cloranfenicol y tianfenicol.....	5	7.3. Gangrena gaseosa.....	30
2.11. Tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina y minociclina) gliciliclinas (tigeciclina).....	5	7.4. Infecciones por mordeduras y arañazos de animales.....	30
2.12. Sulfamidas (sulfisoxazol, sulfadiazina, sulfametoxazol) y trimetoprim.....	5	7.5. Infecciones por mordedura humana.....	30
2.13. Quinolonas.....	5	08. Infecciones del sistema nervioso.....	31
2.14. Rifampicina.....	6	8.1. Meningitis.....	31
2.15. Metronidazol.....	6	8.2. Encefalitis por virus herpes simple.....	33
2.16. Oxazolidinonas: Linezolid y Tedizolid.....	6	8.3. Absceso cerebral.....	33
2.17. Lipopéptidos: Daptomicina.....	6	8.4. Tétanos.....	33
2.18. Fosfomicina.....	6	8.5. Botulismo.....	34
2.19. Polimixinas: Colistina.....	6	8.6. Rabia.....	34
03. Fiebre, bacteriemia, sepsis e infección nosocomial.....	7	09. Infecciones de transmisión sexual.....	36
3.1. Fiebre y fiebre de origen desconocido.....	7	9.1. Infección gonocócica.....	36
3.2. Bacteriemia y sepsis.....	8	9.2. Sífilis.....	37
3.3. La infección nosocomial.....	11	9.3. Otras infecciones de transmisión sexual.....	38
04. Endocarditis infecciosa.....	12	10. Enfermedades por rickettsias y gérmenes históricamente relacionados.....	40
4.1. Etiología.....	12	10.1. Fiebres manchadas y tífus.....	40
4.2. Manifestaciones clínicas.....	13	10.2. Fiebre Q.....	41
4.3. Diagnóstico.....	14	10.3. Infecciones por <i>Bartonella</i>	41
4.4. Tratamiento.....	15		
4.5. Profilaxis.....	15		



11. Infecciones y profesiones.....	42	15. Infecciones por parásitos.....	64
11.1. Borreliosis de Lyme.....	42	15.1. Paludismo.....	64
11.2. Leptospirosis.....	43	15.2. Leishmaniasis visceral.....	65
11.3. Carbunco.....	43	15.3. <i>Giardia lamblia</i> (<i>G. intestinalis</i>).....	66
11.4. Tularemia.....	43	15.4. Amebiasis.....	66
11.5. Erisipeloide.....	44	15.5. Tripanosomiasis.....	67
11.6. Peste.....	44	15.6. Teniasis.....	67
12. Enfermedades por virus.....	45	15.7. Oxiuriasis o enterobiasis.....	67
12.1. Virus ADN: <i>Herpesviridae</i>	45	15.8. Ascariasis.....	67
12.2. Virus ARN.....	47	15.9. Estrongiloidiasis.....	67
13. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).....	51	15.10. Triquinosis.....	68
13.1. Transmisión.....	51	15.11. Hidatidosis.....	68
13.2. Células diana del VIH.....	51	15.12. Fasciola hepática.....	69
13.3. Diagnóstico.....	52	15.13. Filariasis.....	69
13.4. Historia natural de la infección VIH.....	53	15.14. Esquistosomiasis.....	69
13.5. Clasificación de la infección VIH.....	53	15.15. <i>Anisakiasis</i>	70
13.6. Primoinfección clínica (síndrome retroviral agudo).....	54	15.16. <i>Trichuriasis</i>	70
13.7. Linfadenopatía generalizada persistente.....	54	15.17. Escabiosis.....	70
13.8. Infecciones oportunistas.....	54	15.18. Toxoplasmosis.....	71
13.9. Afectación neurológica.....	56	16. Infección del tracto digestivo.....	72
13.10. Neoplasias asociadas a la infección por VIH.....	57	16.1. Características generales de las enterobacterias.....	72
13.11. Tratamiento.....	57	16.2. Diarrea.....	72
14. Infecciones por hongos.....	60	17. Enfermedades por virus.....	76
14.1. Generalidades.....	60	17.1. Dengue.....	76
14.2. Micosis cutáneas y superficiales.....	60	17.2. Coronavirus.....	77
14.3. Micosis subcutáneas.....	60	Conceptos clave.....	80
14.4. Micosis sistémicas.....	60	Preguntas ENURM 21, 22 y 23.....	87
14.5. Micosis oportunistas.....	61	Bibliografía.....	93

Bacterias. Características generales. Métodos diagnósticos en microbiología



Las bacterias son células procariotas que poseen pared celular, lo que permite diferenciarlas en:

- **Las bacterias gram negativas:** poseen una delgada pared celular. Entre la membrana externa y la membrana interna se encuentra el espacio periplasmático lugar donde habitan las beta lactamasas. La membrana externa se encuentra el "lípid A" el cual induce la respuesta inmune "IL-1, TNF-alfa"
- **Las bacterias gram positivas:** No poseen membrana externa ni espacio periplasmático. Pero si posee una gruesa pared celular lo cual permite su tinción con cristal violeta "tinción de gram" la respuesta inmune es inducida a través del ácido lipoteico".
- **Las bacterias con ácidos micólicos en su pared:** se clasifican como ácido-alcohol resistentes.

Las bacterias, según su relación con el oxígeno, se pueden clasificar en aerobias, anaerobias (presentes en el tracto genital femenino, colon y cavidad oral) y microaerófilas, cuando crecen a bajas tensiones de O_2 . Algunas bacterias no poseen pared celular, por ende, no pueden ser clasificadas en gram positivas y gram negativas, como es el caso del *Mycoplasma Pneumoniae* y *Ureaplasma*. De igual manera, algunas bacterias poseen una pared celular demasiado delgada para ser visualizada a través de la tinción de Gram como son el *Treponema* y *Leptospira*. Por ende, se recurren a otros métodos de clasificación.

El diagnóstico microbiológico puede realizarse mediante técnicas directas basadas en demostrar la presencia del agente microbiano (visualización o cultivo), sus productos metabólicos o compuestos antígenicos (antigenuria para *Legionella*).

Además, las técnicas de biología molecular permiten detectar secuencias de ácidos nucleicos específicos del microorganismo (PCR). Las técnicas indirectas detectan anticuerpos circulantes o una sensibilidad retardada (serologías).

Las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos permiten orientar el tratamiento antibiótico adecuado. Para ello, la actividad antibiótica se puede determinar mediante la concentración mínima inhibitoria (menor concentración del antibiótico capaz de inhibir la multiplicación bacteriana), concentración mínima bactericida (concentración mínima capaz de matar la misma cepa bacteriana) y la capacidad bactericida del suero (mayor dilución del suero del paciente al que se administra un antibiótico capaz de matar a la bacteria).

1.1. Fisiología bacteriana (Tabla 1.1)

Las bacterias se pueden clasificar según su relación con el oxígeno en:

- Bacterias aerobias. Sólo se multiplican en presencia de O_2 . Si se colocan en un medio de cultivo con poca superficie expuesta al aire (tubo), crecen en la superficie.
- Bacterias anaerobias. Sólo crecen en ausencia de O_2 . En el ejemplo anterior crecerían en el fondo del tubo. Suelen estar presentes en abscesos y en infecciones del tracto genital femenino, colon y cavidad oral.
- Bacterias aerobias y anaerobias facultativas. Crecen bien en ambos medios.
- Bacterias microaerófilas. Sólo crecen a bajas tensiones de O_2 . En el ejemplo del tubo crecerían debajo de la superficie.

Estructura	Procariota	Eucariota
Membrana nuclear	No	Si
Material genético	Cadenas de ADN	ADN único y circular
Retículo endoplásmico	No	Si
Mitocondria	No	Si
Lisomas y aparato de Golgi	No	Si
Ribosomas	Si, de menor tamaño 70s (50s y 30s)	Si, de mayor tamaño 80s (60s y 40s)
Reproducción	Fisión binaria (asexual)	Sexual y asexual
Respiración	Membrana celular	Mitocondria

Tabla 1.1. Clasificación de los principales géneros bacterianos

Recuerda

→ Bacterias aerobias y anaerobias facultativas: crecen bien en ambos medios.

Preguntas ENURM

→ No hay preguntas ENURM representativas



2.1. Elección del antibiótico

En la elección de un antibiótico para el tratamiento de una infección en un paciente determinado, hay que tener en cuenta varios factores:

- **Factores microbiológicos:** siempre que sea posible se debe obtener material para la identificación y estudio de sensibilidad del germen (tinciones y cultivos, PCR). En el caso de tratamiento empírico, hay que cubrir los microorganismos más probables, o bien emplear antibióticos de amplio espectro. Una vez identificado el microorganismo y determinada su sensibilidad, se debe elegir el antibiótico con el espectro eficaz más reducido, en una estrategia denominada desescalada antibiótica.
- **Factores farmacológicos:** hay que asegurarse de que el fármaco elegido llega al lugar de la infección y alcanza una concentración suficiente para inhibir el crecimiento bacteriano (CMI) o producir la muerte de los microorganismos (CMB), durante el tiempo necesario.

Las vías intramuscular o intravenosa suponen una biodisponibilidad del 100%, mientras que la biodisponibilidad por vía oral es muy variable (por ejemplo, desde el 10-20% para la eritromicina hasta el 100% en la clindamicina, las quinolonas, el linezolid o el metronidazol). Además, es necesario tener en cuenta la interferencia de la absorción en situaciones concretas (por ejemplo, los alimentos y las tetraciclinas). Las concentraciones de la mayoría de los antibacterianos en el líquido intersticial son similares a la sérica.

Sin embargo, existen sitios a los que los fármacos no llegan bien (LCR, ojo, próstata, vegetaciones cardíacas o secreciones broncopulmonares). Además, algunas bacterias se localizan intracelularmente (por ejemplo, *Chlamydia*, *Brucella* y *Legionella*) y hay que tratarlas con fármacos que penetren dentro de las células para evitar recidivas (por ejemplo, macrólidos, quinolonas o tetraciclinas). Los beta-lactámicos, aminoglucósidos y vancomicina no penetran en las células.

Hay que conocer el metabolismo y la eliminación de antibióticos, principalmente para el ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal, como ocurre con los aminoglucósidos, vancomicina, o quinolonas, así como, en menor grado, en caso de insuficiencia hepática (eritromicina, cloranfenicol o metronidazol).

- **Factores dependientes del huésped:**
 - Función inmunitaria: en los pacientes neutropénicos o esplenectomizados suele ser necesario emplear antibióticos bactericidas.
 - El embarazo contraindica el uso de quinolonas, tetraciclinas, estolato de eritromicina a lo largo de los tres trimes-

tres, y el metronidazol en el primer trimestre. Es preciso utilizar con precaución azitromicina, clindamicina, cotrimoxazol y vancomicina. En cualquier caso, siempre que sea posible, hay que utilizar beta-lactámicos.

- Tipo de metabolizador microsomal hepático: los metabolizadores débiles tienen mayor riesgo de reacciones adversas (por ejemplo, isoniacida).
- Localización de la infección.

2.2. Concepto de sinergismo y antagonismo antibiótico

Una combinación de antibióticos se denomina sinérgica cuando uno de ellos aumenta la actividad del otro, con un efecto superior al meramente aditivo. Son ejemplos las asociaciones penicilina más gentamicina frente a *Streptococcus viridans* y enterococo, beta-lactámicos con actividad antipseudomónica más aminoglucósidos frente a *Pseudomonas*, o cefalosporina con aminoglucósidos frente a *Klebsiella*.

Se denomina antagonismo antibiótico cuando el efecto combinado es menos efectivo que el de cada uno de los antibióticos por separado (penicilina más tetraciclina, o cloranfenicol con b-lactámicos o aminoglucósidos).

Las combinaciones de antibióticos son especialmente útiles en pacientes con infecciones mixtas.

2.3. Mecanismo de acción de los antibióticos (Figura 2.1)

Se denominan antibióticos bacteriostáticos aquellos que inhiben el crecimiento bacteriano, siendo la muerte de la bacteria dependiente de los mecanismos de defensa del huésped. Actúan por:

- Inhibición de la síntesis proteica, alterando la subunidad 50s del ribosoma (anfencoles, lincosaminas, macrólidos o linezolid) o bien la subunidad 30s (tetraciclinas).
- Inhibición de la síntesis de ácido fólico bacteriano (sulfamidas).

Los antibióticos bactericidas son aquéllos que destruyen por sí mismos las bacterias. Actúan mediante:

- Inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana (beta-lactámicos y glucopéptidos).

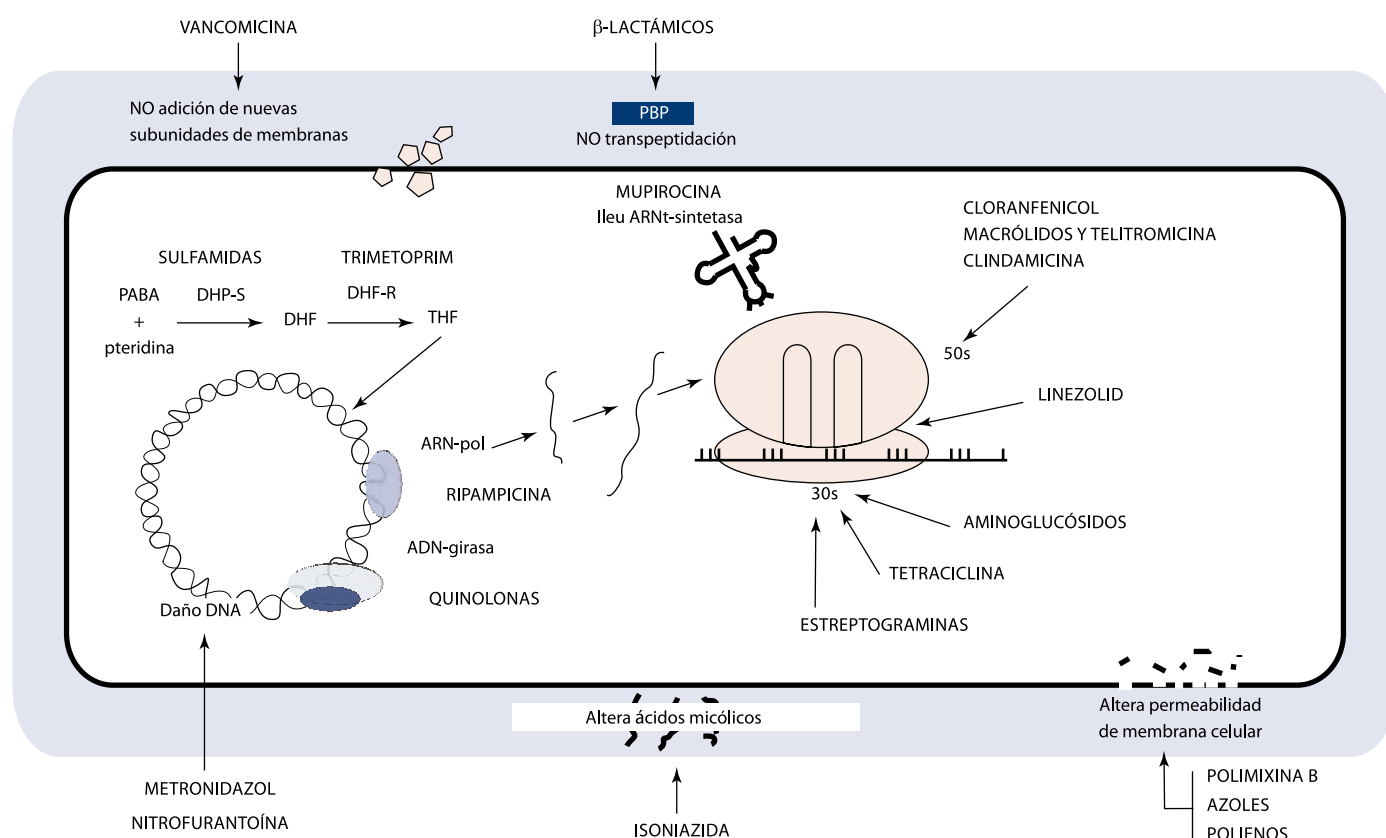
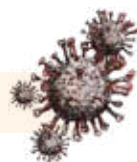


Figura 2.1. Mecanismos de acción de los principales grupos de antibióticos

- Lesión del ADN bacteriano (nitroimidazoles, quinolonas y rifampicina).
- Inhibición de la síntesis proteica mediante alteración de las subunidades 30s y 50s (aminoglucósidos).

2.4. Mecanismo de resistencia de los antibióticos

La aparición de resistencias en los microorganismos es un proceso natural, como consecuencia de su uso, que propicia la selección de mutantes. Los principales mecanismos de resistencia son (en un mismo microorganismo pueden coexistir varios):

- Alteración de la entrada del antibiótico (aminoglucósidos, fosfomicina, beta-lactámicos, metronidazol).
- Expulsión del antibiótico por bombas específicas (tetraciclinas, cloranfenicol).
- Inactivación enzimática (beta-lactámicos, aminoglucósidos, cloranfenicol).
- Alteración de la diana ribosomal (macrólidos, tetraciclinas, clindamicina).
- Alteración del precursor de la pared bacteriana (vancomicina).
- Alteración de la diana enzimática (beta-lactámicos, rifampicina, quinolonas, cotrimoxazol).
- Hiperproducción enzimática (trimetropim, sulfamidas).
- Vía metabólica alternativa (trimetropim, sulfamidas).

2.5. β lactámicos

Véase [Tabla 2.1](#) y [Tabla 2.2](#).

2.6. Glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina)

Se utilizan por vía parenteral. La teicoplanina tiene una vida media mucho más larga y se puede administrar por vía intramuscular, siendo su principal utilidad las infecciones crónicas por estafilococos resistentes a meticilina (por ejemplo, osteomielitis crónicas) y en caso de reacciones alérgicas por vancomicina, dado que no se dan reacciones cruzadas.

Indicaciones

Su espectro se limita a los cocos grampositivos, principalmente enterococos, estreptococos y estafilococos. Se utiliza de primera elección en manejo empírico en infecciones en las cuales se piensen en *Staphylococcus Aureus* (neurocirugías, pacientes quemados), hasta obtener un cultivo en el cual nos descarte la resistencia a meticilina. La misma no es susceptible a beta lactamasa. En caso de infección por *Clostridium Difficile* la vía de administración es la oral. Solo cubren bacterias gram positivas. Esta debe administrarse de forma lenta "aproximadamente 1 hora" para prevenir el **síndrome del hombre rojo**.

	Clase	Parenteral	Oral
Penicilinas Espectro reducido	Sensibles a penicilinasas (ENURM, 14-35)	Bencilpenicilina o penicilina G (penicilina G procaína, penicilina G benzatina)	Fenoximetil-penicilina (penicilina V)
	Resistentes a penicilinasas (antiatafilocócicas)	Nafcilina, oxacilina, cloxacilina	Cloxacilina
Penicilinas Espectro amplio	Aminopenicilinas (activas frente a organismos entéricos)	Ampicilina	Amoxicilina, ampicilina, bacampicilina
	Activas frente a microorganismos entéricos y antipseudomonas:		
	3.ª generación	Carbenicilina, ticarcilina	
	4.ª generación	Mezlocilina, azlocilina, piperacilina (ENURM, 12-62)	
	Combinadas con inhibidores de bombinas c	Ampicilina-sulbactam, ticarcilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam, amoxicilina-ácido clavulánico	Amoxicilina-ácido clavulánico
Cefalosporinas	1.ª generación Cocos grampositivos: estafilococos metilicilina sensibles!, algunas enterobacterias. NO ANAEROBIOS	Cefazolina	• Cefalexina • Cefadroxilo
	2.ª generación Cocos grampositivos, <i>H. influenzae</i> y enterobacterias, anaerobios		
	3.ª generación: Menos activas frente a grampositivos, pero más frente a enterobacterias, <i>Neisseria</i> y <i>H. influenzae</i>	Cefoxitina, Cefotetan, Cefminox, Ceftriaxona y Ceftazidima (únicas cefalosporinas activas frente a anaerobios)	
	4.ª generación: enterobacterias y Pseudomonas, y más para gramnegativos entéricos productores de betalactamasas cromosómicas inducibles	• Cefotaxima (antipseudomona) • Cefepima (antipseudomona) • Ceftazidima-avibactam (antipseudomona)	• Cefixima • Cefditoren
	5.ª generación: de amplio espectro SARM, neumococo R a penicilina, <i>E. faecalis</i> , <i>P. aeruginosa</i>	• Ceftarolina (SARM) • Ceftobiprole • Ceftolozano (Antipseudomona) • Ceftolozano-tazobactam (el más activo antipseudomónico, también actividad frente a <i>B. fragilis</i>)	
Carbapenem	Son los betalactámicos de mayor espectro. Sólo carecen de actividad frente al SARM, <i>E. faecium</i> y <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Imipenem-cilastatina, meropenem, doripenem, ertapenem (único no antipseudomona)	
Monobactámicos	Activo frente a bacterias gramnegativas aerobias, incluyendo enterobacterias y <i>P. aeruginosa</i> , pero sin actividad frente a gram positivos y anaerobios.	Aztreonam	

Tabla 2.1. β -lactámicos

Fármaco	Indicaciones	Observaciones
Penicilina G	Sífilis, <i>Streptococcus pyogenes</i> , tétanos	Su forma oral es la penicilina V (fenoximetilpenicilina)
Ampicilina	<i>Listeria</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	Sólo intravenosa
Cloxacilina	Estafilococos sensibles a metilicina	Oral e intravenosa
Amoxicilina-ácido clavulánico	Amplio espectro frente a grampositivos (neumococo), gramnegativos (enterobacterias) y anaerobios	No tiene actividad frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> u otros gramnegativos de adquisición nosocomial Oral e intravenosa
Piperacilina-tazobactam	Mayor espectro que amoxicilina-ácido clavulánico frente a gramnegativos	Activo frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Sólo intravenosa Uso hospitalario

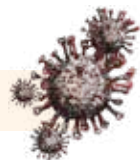
Tabla 2.2. Penicilinas habitualmente empleadas en la práctica clínica

2.7. Aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, estreptomina, neomicina, tobramicina) (Tabla 2.3)

Aminoglucósido	Indicaciones	Toxicidad
Gentamicina	Bacilos gramnegativos Cocos grampositivos en combinación con β -lactámico o vancomicina (sinergia)	El más nefrotóxico
Amikacina	• El mejor frente a <i>Pseudomonas</i> • <i>Mycobacterias</i> atípicas	
Tobramicina	• Similar a amikacina • Se puede usar en aerosol	
Estreptomina	Tuberculosis, tularemia, brucelosis y peste	El más ototóxico La Estreptomina está en desuso
Neomicina	Sólo tópico (infecciones cutáneas, descontaminación intestinal oral)	
Paromomicina	Mayor espectro que amoxicilina-ácido clavulánico en gramnegativos	

Tabla 2.3. Aminoglucósidos

La reacción adversa más característica es el llamado síndrome del hombre rojo (eritrodermia de cara y tercio superior del tronco) que aparece en relación con la dosis y la rapidez de infusión y es el resultado de la liberación de histamina.



2.8. Macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina) y cetólidos (telitromicina)

Actúan específicamente a nivel del 23S rRNA del 50S ribosomal.

El espectro de acción de los macrólidos incluye cocos y bacilos gram-positivos, bacilos gramnegativos no entéricos (cubriendo por tanto *Haemophilus*, *Campylobacter*, *Legionella*), gérmenes de crecimiento intracelular (*Mycoplasma* y *Chlamydia*), micobacterias, protozoos (*Toxoplasma*, *Pneumocystis jiroveci*).

Se absorben bien por vía oral y se eliminan por vía biliar (por ello es preciso disminuir la dosis en caso de insuficiencia hepática). No pasan la barrera hematoencefálica y son seguras en niños y embarazadas.

Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales, dosis dependiente (50%), pueden causar arritmias por prolongación del intervalo QT. El uso concomitante con Estatinas y Macrólidos pueden producir una miopatía. "rabdomiólisis".

2.9. Lincosaminas (clindamicina)

La clindamicina es activa frente a gran número de grampositivos (estreptococo, neumococo y estafilococo). Amplio espectro de actividad contra anaerobios estrictos grampositivos y gramnegativos (ENURM, 22-3b).

2.10. cloranfenicol y tianfenicol

El Cloranfenicol y el Tianfenicol están en desuso por todos sus efectos adversos, solo en países de pocos recursos se pueden encontrar. **Producen lo que es el síndrome del niño gris.**

Son bacteriostáticos y muy lipofílicos, por lo que pasan muy bien la barrera hematoencefálica.

Poseen un espectro muy amplio frente a grampositivos y gramnegativos, aerobios y anaerobios y todo tipo de gérmenes intracelulares, aunque apenas se usan por su elevada toxicidad medular.

El cloranfenicol es poco activo frente a estafilococos y enterococos, y nada frente a *Pseudomonas*.

Causan dos tipos de supresión de la médula ósea:

- Pancitopenia, dosis dependiente, reversible.
- Anemia aplásica, idiosincrásica e irreversible (1/25-40.000 tratamientos).

2.11. Tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina y minociclina) glicilciclinas (tigeciclina)

Bacteriostáticos. Amplio espectro frente a grampositivos y gramnegativos. Son el tratamiento de elección en la brucelosis (asociado a estreptomina o rifampicina), la tularemia, el cólera, las infecciones por espiroquetas (borreliosis de Lyme), la rickettsiosis, la fiebre Q, las infecciones por *Chlamydia* y la infección granulomatosa cutánea por *Mycobacterium marinum*.

Están contraindicadas en caso de insuficiencia renal avanzada, excepto la doxiciclina. Las reacciones adversas más frecuentes son los efectos gastrointestinales. No deben utilizarse en conjunto con alimentos que posean cationes divalentes como la leche "Ca²⁺", o antiácidos "Ca²⁺, Mg²⁺" o preparados que contengan hierro, ya que los cationes divalentes inhiben la absorción de las tetraciclinas a nivel del intestino.

Están contraindicadas en los niños porque provocan manchas permanentes en los dientes.

2.12. Sulfamidas (sulfisoxazol, sulfadiazina, sulfametoxazol) y trimetoprim

Se utiliza sobre todo en el manejo de las infecciones de vías urinarias simple "IVU" y la profilaxis de IVU recurrente. El Trimetoprim-Sulfametoxazol "TMP-SMX" es el fármaco de elección en *Pneumocystis Jiroveci*.

En general son bacteriostáticos. En combinación pueden ser bactericidas contra bacterias gramnegativas anaerobias facultativas y estafilococos.

Reacciones alérgicas: desde exantemas hasta síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica; también reacciones de fotosensibilidad.

Hiperpotasemia: en dosis altas, el trimetoprim inhibe la secreción renal de potasio. Las sulfonamidas producen hemólisis en pacientes con deficiencia de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa "G6PD".

2.13. Quinolonas

- Primera generación: ácido nalidíxico, ácido pipemídico.
- Segunda generación: norfloxacin, ciprofloxacino, ofloxacino.
- Tercera generación: levofloxacino.
- Cuarta generación: moxifloxacino, clinafloxacino, gatifloxacino.

Son antibióticos de muy amplio espectro. Tienen excelente actividad contra la mayoría de los gramnegativos. Las quinolonas de cuarta generación son activas frente a anaerobios.

Las reacciones más frecuentes son molestias gastrointestinales y efectos sobre el sistema nervioso central como insomnio e inestabilidad, prolongación del intervalo QT. Están contraindicados en menores de 18 años y en embarazadas porque lesionan los cartílagos de las articulaciones en desarrollo.

2.14. Rifampicina

La rifampicina posee un amplio espectro: cocos grampositivos (siendo muy activa frente a estafilococos), cocos gramnegativos (meningococo y gonococo), bacilos gramnegativos no entéricos y bacilos ácido-alcohol resistentes.

Puede producir hepatotoxicidad (hepatitis en el 1% de los tratamientos), cuya incidencia aumenta en combinación con isoniacida.

La rifampicina actúa como un potente inductor enzimático del sistema del citocromo P450, por lo que disminuye los niveles de los fármacos metabolizados por dicho sistema, como los anticonceptivos orales y algunos antirretrovirales.

2.15. Metronidazol

Su espectro se limita a bacterias y protozoos anaerobios o microaerófilos (*Clostridium*, incluyendo *C. difficile*, *Bacteroides fragilis*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*).

Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales y posee efecto antabús si el paciente ingiere alcohol mientras está en tratamiento con metronidazol.

2.16. Oxazolidinonas: Linezolid y Tedizolid

Activos frente a cocos gram positivos. Muy eficaz en infecciones de piel, partes blandas y neumonía. Activo frente a *S. Aureus* resistente a meticilina.

Los efectos adversos más frecuentes son la trombocitopenia y la neuropatía óptica. Puede desencadenar un síndrome serotoninérgico en administración concomitante con algunos antidepresivos.

2.17. Lipopéptidos: Daptomicina

Antibiótico rápidamente bactericida activo frente a gram positivos. Se utiliza en bacteriemias y endocarditis por *S. Aureus* y estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina, así como por *E. Faecium*.

Su efecto adverso es la hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato. Deshidrogenasa "G6PD" y agranulocitosis.

2.18. Fosfomicina

Activo frente a gram positivos y negativos, incluida *P. Aeruginosa*. Tratamiento en monoterapia de las cistitis y en combinación con otros antibióticos en infecciones por microorganismos multirresistentes.

2.19. Polimixinas: Colistina

Cayeron en desuso debido a su toxicidad. Se ha recurrido nuevamente a ellos debido a la emergencia de bacilos gramnegativos multirresistentes (en especial *A. Baumannii*).

Preguntas ENURM

→ ENURM 2022: 3b

→ ENURM 2014: 35

→ ENURM 2012: 62



Fiebre, bacteriemia, sepsis e infección nosocomial

3.1. Fiebre y fiebre de origen desconocido

Etiología

La etiología de la fiebre de origen desconocido varía dependiendo de la variante que se está estudiando, por ende, se realizara un resumen de las principales etiologías en cada grupo de FOD dependiendo de la frecuencia de aparición.

A. FOD clásica

- En este grupo de paciente, la fiebre tiene una presentación subaguda o crónica, por lo que su estudio se puede realizar de manera ambulatoria y solo en algunos casos requerirá la hospitalización para estudio de su origen. Clásicamente se han determinado 5 grupos grandes de posibles etiologías las cuales son: Infecciones, neoplasias, enfermedades del tejido conectivo, misceláneas y por último, causa no diagnosticada. De estas etiologías, la que se presenta con mayor frecuencia son las infecciones, que puede corresponder hasta el 50% de los casos de FOD clásica. Entre las infecciones responsables se encuentran los abscesos ocultos, la endocarditis, tuberculosis y las infecciones complicadas del tracto urinario. En nuestro medio y dependiendo de la zona geográfica que se encuentre el paciente, hay que tener presente la Leishmaniasis visceral.
- Dentro de las causas no infecciosas, como enfermedades del tejido conectivo, se encuentra en pacientes jóvenes, la enfermedad de Still, artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico, sin embargo, en pacientes ancianos es más frecuente arteritis temporal o la polimialgia reumática. Dentro de neoplasias malignas, que pueden corresponder hasta el 20% de los pacientes, los más frecuentes son los cánceres hematológicos, los hipernefomas y los cánceres del tubo digestivo, en especial los colorectales.

B. FOD asociado a la atención hospitalaria

- En este grupo de pacientes, dado el ámbito hospitalario donde se presenta, la causa de la fiebre suele atribuirse a las condiciones propias del entorno como complicaciones post operatorias, manipulación de sondas urinarias o del tracto digestivo, dispositivos intravasculares o el uso de fármacos que puedan producir fiebre como evento adverso. En este grupo de pacientes, si bien no hay estudios de prevalencia de la posible etiología, lo

más frecuente es: la fiebre inducida por medicamentos, abscesos ocultos como complicaciones POP, tromboflebitis séptica, la transfusión sanguínea o un cáncer oculto, embolismo pulmonar, infecciones de dispositivos invasivos y siempre tener en mente, la colitis por *Clostridioides difficile*.

C. FOD asociado a inmunodeficiencia

- Independientemente de la causa de la inmunodeficiencia, es propio entender que este grupo de paciente tiene mayor riesgo de presentar infecciones y su diagnóstico se dificulta ante la ausencia de otros signos de infección diferente a la fiebre. Dentro de las posibles infecciones por patógenos oportunistas, se encuentran las infecciones micóticas, infecciones virales por virus herpes o por citomegalovirus (CMV) e infecciones por bacterias no habituales. De igual forma, dado que pacientes con antecedentes de trasplantes de órganos sólidos se encuentran en regímenes de inmunosupresión, hay que sospechar la posibilidad de un rechazo del injerto. Hasta el 25% de los pacientes puede que no se encuentre diagnóstico.

D. FOD asociado a la infección por VIH

- La epidemia por el VIH ha llevado que se cree una categoría separada a los pacientes con FOD asociado a inmunodeficiencia. De igual manera, las etiologías en este grupo de paciente difieren con respecto al grupo anterior. La principal etiología son las infecciones ocultas, en la que se destacan las infecciones por micobacterias del complejo Avium, infección por *Pneumocystis jirovecii*, CMV, *Histoplasma* o infecciones bacterianas ocultas. Las causas neoplásicas o por enfermedad autoinmune es de baja frecuencia en este grupo de pacientes. Siempre tener en mente el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) al inicio de la terapia antiretroviral.

Infecciones

Ha sido la causa habitual de la fiebre de origen desconocido hasta la actualidad (25-35% de los casos, según las series), si bien su frecuencia empieza a igualarse a la de las neoplasias.

Entre las enfermedades que pueden cursar como fiebre de origen desconocido en este grupo se encuentran la tuberculosis, que es la causa infecciosa de FOD más frecuente en el anciano, fiebre tifoidea, brucelosis, endocarditis bacteriana, supuración de la vía biliar, hígado o riñón, abscesos intraabdominales o leishmaniasis.

Neoplasias

Recuerda

→ La fiebre puede ser la primera manifestación de una neoplasia.

En la mayoría de las series, son la segunda causa de FOD, aunque constituyen un grupo importante en la población anciana.

La causa más frecuente son los tumores hematológicos (leucemia y linfoma). Dentro de los tumores sólidos, el más frecuente es el cáncer de colon. Otras son el hipernefroma, hepatocarcinoma, tumores gastrointestinales, carcinoma de ovario diseminado o mixoma auricular.

Conjuntivopatías y vasculitis

La mayoría de las series las sitúan en tercera posición como causa de FOD. Entre ellas, destacan la arteritis de células gigantes (causa más frecuente de FOD secundaria a conjuntivopatía en anciano) y la enfermedad de Still del adulto, que debe sospecharse en pacientes jóvenes.

Miscelánea

Otras causas de FOD son la fiebre por medicamentos, tromboembolismo pulmonar de repetición, enfermedad inflamatoria intestinal (aún en ausencia de síntomas digestivos en ocasiones), fiebre facticia, hepatitis granulomatosa idiopática, enfermedad de Whipple y otras descritas más recientemente, como la hipergammaglobulinemia D, la fiebre mediterránea familiar y la enfermedad de Kikuchi.

Diagnóstico

La piedra angular para el diagnóstico de un paciente con FOD es la realización de una historia clínica exhaustiva. El interrogatorio debe basarse en orientar un posible origen de la fiebre y de esta manera, orientar en la solicitud de pruebas diagnósticas que permitan esclarecer el escenario clínico del paciente. De igual manera, es importante verificar la presencia de fiebre y obtener información acerca del patrón de la fiebre, en que horario es más frecuente que se presente y que otros síntomas acompañan la fiebre. Los antecedentes personales en especial antecedentes de exposición a animales o mascotas juegan un rol importante, adicional a si el paciente ha viajado recientemente.

El segundo aspecto fundamental para el abordaje de este grupo de pacientes es un examen físico exhaustivo, en busca de claves diagnósticas. Dentro de las observaciones a realizar se encuentra la exploración de la cavidad oral en busca de úlceras orales, de características bien sean infecciosas o inflamatorias, palpación de la arteria temporal, auscultación cuidadosa de los ruidos cardíacos en la búsqueda de soplos, exploración de la piel de posibles lesiones ocultas, exploración del aparato genitourinario, examen de los genitales externos en los hombres, dolor en los testículos, exploración del área perianal, búsqueda de adenopatías en las distintas cadenas ganglionares y no dejar de lado la exploración de las uñas dado los posibles hallazgos relacionados con vasculitis o endocarditis.

Recuerda

→ Una historia clínica y una exploración física bien dirigidas son más importantes que cualquier otra prueba diagnóstica para centrar la evaluación de la FOD.

Con respecto a los paraclínicos de elección, se entiende que se debe solicitar los paraclínicos habituales en la búsqueda de un posible foco infeccioso (radiografía de tórax, uroanálisis, cultivos de orina o de sangre y en algunos casos ultrasonografía o tomografía abdominales). Sin embargo, la solicitud de las pruebas diagnósticas debe ser basado en los hallazgos y en las claves orientadoras encontradas en la anamnesis y el examen físico. Los exámenes propios de enfermedad autoinmune como factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y demás, deben considerarse en escenarios clínicos específicos, ya que la solicitud de los mismo, como pruebas de rutina, pueden distraer y tardar el diagnóstico ante la no correcta interpretación de estos.

Recuerda

→ En general, los granulomas son un tipo de respuesta inflamatoria tisular frente a microorganismos intracelulares.

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

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

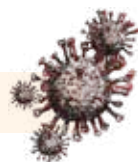
Se realiza exploración física completa, fijándonos en la posible existencia de estigmas cutáneos de endocarditis bacteriana, adenopatías o hepatomegalia (en este caso, habría que realizar biopsia), masas abdominales o soplos cardíacos (endocarditis).

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

3.2. Bacteriemia y sepsis

La sepsis, la sepsis grave y el shock séptico representan respuestas inflamatorias sistémicas cada vez más intensas a la infección. La sepsis es frecuente en la población anciana y afecta mucho más a pacientes con cáncer e inmunodeficiencia.

En su forma más grave, la sepsis causa disfunción multiorgánica que puede producir un estado de enfermedad crónica grave caracterizada por disfunción inmunitaria y catabolismo. A pesar de las dudas que aún existen con respecto al tratamiento hemodinámico y del fracaso de varios tratamientos en estudios clínicos, los tratamientos que se



están investigando se orientan hacia la disfunción orgánica e inmunitaria inducida por la sepsis.

Definiciones

Diversas revisiones desde el 2001 si bien cuestionaban las definiciones de sepsis que se conocían hasta el momento no es hasta febrero de 2016 que la European Society of Intensive Care Medicine y la SCCM publicaron nuevas definiciones de consenso de la sepsis y los criterios clínicos relacionados con ésta. Los cambios más importantes fueron: Eliminar los conceptos de Respuesta Inflamatoria sistémica (SRIS) y sepsis grave.

La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta disregulada del huésped a la infección. Es un síndrome severo de disfunción endotelial en respuesta a una infección intra o extravascular que provoca daño reversible o irreversible en la microcirculación, considerándose esta entidad la principal causa en la Unidad de Terapia Intensiva responsable de la falla o disfunción orgánica múltiple.

La disfunción orgánica se redefinió en términos de un cambio en la puntuación basal SOFA (por las siglas del inglés de: evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica) (Tabla 3.1).

La escala SOFA (por las siglas en inglés Sequential Organ Failure Assessment). Sus criterios se utilizan como predictores de mortalidad en pacientes críticamente enfermos, así como para caracterizar la gravedad de la enfermedad y establecer el grado de disfunción orgánica en el momento de la valoración, se toman en cuenta las siguientes variables:

El shock séptico se redefinió como el subconjunto de sepsis en el que las alteraciones subyacentes circulatorias y celulares o metabólicas son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad.

Aunque el criterio de SIRS fue eliminado de las revisiones actualizadas debemos tener pendiente que existen criterios de SRIS secundario a infección y debemos tomarlo en cuenta ante cualquier infección sospechada o documentada con manifestaciones sistémicas de infección que presente cualquiera de las siguientes variables.

A. Variables generales

- Temperatura $> 38.3^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$
- Frecuencia cardíaca > 90 lpm
- Frecuencia respiratoria > 20 rpm o PaCO_2 20 mls/kg/h en 24 horas)
- Hiperglucemia > 140 mg/dL en ausencia de diabetes

B. Variables inflamatorias

- Leucocitosis > 12.000 o leucopenia < 4.000
- Recuento de leucos normal con más del 10% de formas inmaduras
- PCR o PCT en plasma superior al doble del valor normal

C. Variables hemodinámicas

- Presión arterial sistólica < 90 mmHg
- PAM < 70 mmHg o disminución de la PAS > 40 mmHg en adultos hipertensos

D. Variables de disfunción orgánica

- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
- Oliguria aguda (diuresis < 0.5 ml/kg/h durante al menos 2 horas a pesar de una reanimación adecuada con fluidos)
- Aumento de creatinina > 0.5 mg/dL
- Anomalías de la coagulación INR > 1.5 o TTPA > 60 seg
- Trombocitopenia < 100.000
- Hiperbilirrubinemia > 4 mg/dL
- Íleo (ausencia de borborismos)

E. Variables de perfusión tisular

- Hiperlactacidemia > 2 mmol/L
- Reducción del relleno capilar

Criterios de Shock Séptico

El Shock séptico no es más que la hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con fluidos y en ausencia de otras causas. Los pacientes con shock séptico pueden identificarse con hipotensión persistente que requiere vasopresores

SOFA score	1	2	3	4
Respiration $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mm Hg)	< 400	< 300	< 200 (with respiratory support)	< 100 (with respiratory support)
Coagulation $10^3/\text{platelets/mm}$	< 150	< 100	< 50	< 50
Liver Bilirubin mg/dL (μM)	1.2-1.9 (20-32)	2-5.9 (33-101)	6-11.9 (102-204)	> 12 (> 104)
Cardiovascular Hypotension	MAP < 70 mm Hg	Dopamine $\leq 5^b$ or dobutamine (any dose)	Dopamine > 5 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1
CNS Glasgow Coma Score	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal Creatinine, mg/dL (μM) or urine output	1.2-1.9 (110-170)	2-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440) or < 500 mL/d	> 5 (> 440) or < 200 mL/d

Abbreviations: CNS, central nervous system; SOFA, Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment.

^a Based on Vincent et al⁵³ and shows the potential values that contribute to the SOFA score.

^b Catecholamine and adrenergic agents administered for at least 1 hour; doses in $\mu\text{g/kg/min}$.

Tabla 3.1. Escala SOFA

para mantener PAM ≥ 65 mmHg y tener un nivel de lactato sérico > 2 mmol/L (18 mg/dl) a pesar de la reanimación volumétrica adecuada durante al menos una hora de soluciones cristaloides a 30 ml/kg/h, Clínicamente podemos caracterizar el shock séptico por la presencia de lo siguiente:

- Hipotensión (TAS < 90 mmHg) o necesidad de medicamentos vasopresores para mantener TAM > 65 mmHg o Hiperlactatemia mayor de 4 mmol/L
- Dos ó más de los siguientes criterios:
 - Acidosis metabólica, déficit de bases > 5 mEq/L
 - Oliguria < 0.5 ml/kg/h
 - Relleno capilar prolongado

Otro concepto que es importante que conozcamos que se propone en el último consenso de redefinición de Sepsis es el concepto de quick SOFA (qSOFA por sus siglas en inglés) que nos sirven para considerar una posible infección en pacientes en quienes no se ha diagnosticado infección previamente, no requiere pruebas de laboratorio, se puede realizar de manera rápida y se puede utilizar para el tamizaje de pacientes en quienes se sospecha un cuadro de sepsis probable. Se sugiere que los criterios qSOFA pueden ser utilizados de manera inmediata por los clínicos para evaluar la disfunción de órganos, para iniciar o intensificar la terapia o derivación oportuna del paciente al servicio crítico.

Quick SOFA (qSOFA)
Frecuencia respiratoria ≥ 22 resp/min
Alteración del sensorio
Presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg

Tabla 3.2. q SOFA para abordaje inicial del paciente con sepsis

Fisiopatología

La sepsis es la culminación de una interacción compleja entre el microorganismo y la respuesta inmune, inflamatoria y de coagulación del huésped. Tanto las respuestas del huésped como las características del microorganismo influyen en el resultado de la sepsis. La sepsis con fallo multiorgánico ocurre principalmente cuando la respuesta del huésped a la infección es inadecuada, desencadenando una respuesta inflamatoria que, directa e indirectamente, causa una lesión tisular diseminada. Las bacterias, virus y hongos poseen moléculas en su pared celular que son reconocidas por receptores que se encuentran en la superficie de las células inmunes: receptores toll-like (TLRs). La unión a estos receptores desencadena la activación del factor nuclear kappa-B (NFkB1) que aumenta la transcripción de citoquinas como el factor de necrosis de tumoral α (TNF- α), interleuquina -1 β e interleuquina-10, TNF- α y la interleuquina-1 β , estas son citoquinas proinflamatorias que activan la respuesta inmune, pero también pueden producir daño, tanto directo como indirecto. La sepsis aumenta la síntesis de óxido nítrico (NO), un vasodilatador potente responsable de la hipotensión manifestada en los pacientes sépticos. Las citoquinas activan las células endoteliales por medio de receptores de adhesión y lesionan estas células haciendo que neutrófilos, monocitos, macrófagos y plaquetas se adhieran a ellas. Estas células liberan mediadores como proteasas, oxidantes, prostaglandinas y leucotrienos que conducen al daño endotelial, aumentando la permeabilidad, generando vasodilatación y alteración del equilibrio procoagulante-anticoagulante.

Clínica

Es inespecífica. Algunos pacientes presentan fiebre con escalofríos, taquicardia, taquipnea (que suele constituir una manifestación precoz, en especial en las sepsis de origen abdominal), alteraciones del nivel de consciencia e hipotensión; otros pueden presentar una clínica más larvada. En algunos casos, los pacientes presentan lesiones cutáneas que permiten sospechar la etiología: púrpura o petequias por *Neisseria meningitidis*, (Figura 3.1) ectima gangrenoso por *Pseudomonas aeruginosa* o eritrodermia generalizada por *S. aureus* o *S. pyogenes*.



Figura 3.1. Púrpura meningocócica

En el 50% de los pacientes con sepsis grave o shock séptico puede desarrollarse un síndrome de distrés respiratorio agudo, caracterizado por la aparición de infiltrados alveolares bilaterales, hipoxemia (cociente $pO_2/FiO_2 < 200$) y una presión capilar pulmonar < 18 mmHg. Entre los datos de laboratorio destacan la elevación de los reactantes de fase aguda (PCR y procalcitonina) y, particularmente, la presencia de hiperlactacidemia (> 4 mmol/l) en relación con la hipoperfusión tisular, que constituye un marcador pronóstico muy específico cuya evolución puede emplearse como guía de la respuesta al tratamiento.

Diagnóstico

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

Recuerda

→ En las endocarditis, la bacteriemia es continua y podemos extraer hemocultivos sin necesidad de esperar al pico febril.

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



situaciones en las que en el medio de cultivo crecerá un germen que no está en esos momentos en la sangre del paciente (falsos positivos). Hasta el 50% de los pacientes con criterios clínicos de sepsis los hemocultivos pueden ser negativos. Sin embargo esas cifras son muy variables en función del foco infeccioso y del microorganismo responsable de la sepsis (ENURM, 13-75).

Los falsos negativos pueden ser secundarios a las siguientes situaciones:

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

Los falsos positivos son conocidos también con el nombre de "contaminaciones".

Tratamiento

El tratamiento de la sepsis y el *shock* séptico persigue principalmente dos objetivos:

- **Tratamiento antimicrobiano.** Es preciso instaurar rápidamente un tratamiento antibiótico empírico, que a su vez dependerá de las condiciones del huésped (inmunosupresión, patologías previas), de la sospecha del foco de infección, etc. Son pautas antibióticas empíricas iniciales adecuadas la utilización de cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima o ceftazidima), más un aminoglucósido o un carbapenémico, a fin de cubrir adecuadamente la infección por bacilos gramnegativos. Si se sospecha que el origen puede ser un dispositivo intravascular, se utilizará vancomicina o daptomicina (para cubrir cocos grampositivos) y, si se sospecha una etiología abdominal, metronidazol (para cubrir anaerobios). Se ha demostrado que el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico constituye la medida que influye más negativamente en la supervivencia de la sepsis.
- **Soporte respiratorio y hemodinámico.** Con el objetivo de mantener una adecuada perfusión tisular y ritmo de diuresis es preciso suministrar una fluidoterapia adecuada (coloides o cristaloideos) y, en muchos casos, la utilización de drogas vasoactivas como dopamina, dobutamina o noradrenalina.

Recuerda

→ No confundir el uso de mineralcorticoides o de glucocorticoides a dosis fisiológicas en el shock séptico con la utilización de esteroides en dosis elevadas con finalidad antiinflamatoria, que están formalmente contraindicados.

3.3. La infección nosocomial

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

La prevalencia actual de la infección nosocomial se sitúa en torno al 8%. Las causas más frecuentes son, de mayor a menor, las infecciones urinarias, la infección de la herida quirúrgica, la bacteriemia y la neumonía.

Recuerda

→ En el tratamiento de la neumonía nosocomial se deben incluir antibióticos frente a estafilococos resistentes a la meticilina.

- La infección urinaria supone entre el 35-45% de todas las infecciones nosocomiales. Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de infecciones: la duración del sondaje urinario, el sexo femenino, el cuidado inadecuado de la sonda y la falta de antibioterapia sistémica. El agente más frecuente es *E. coli*.
- La infección de la herida quirúrgica representa del 25% al 30% de las infecciones nosocomiales; son factores de riesgo para desarrollarla: el tipo de cirugía (limpia, sucia...), la duración de la intervención, las enfermedades asociadas y la cirugía de urgencias. El agente etiológico más frecuente es *S. aureus*.
- Los catéteres y dispositivos endovasculares están implicados hasta en el 50% de las bacteriemias nosocomiales. Los microorganismos más frecuentemente asociados a este tipo de infecciones son los estafilococos coagulasa negativos, las candidas, el *S. aureus* y algunos gramnegativos.
- La neumonía es responsable del 15-20% de las infecciones nosocomiales y constituye la infección nosocomial de mayor mortalidad (50%). Son grupos de riesgo: los pacientes ingresados en UCI (sobre todo, los intubados), los ancianos, los que tienen disminución del nivel de consciencia, los portadores de sonda nasogástrica y los que reciben tratamiento con antiácidos. Los gérmenes más frecuentes son *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae* y *Enterobacter*.

Preguntas ENURM

- ENURM 2021: 68c, 98c
- ENURM 2015: 97
- ENURM 2013: 75
- ENURM 2012: 21

Endocarditis infecciosa



4.1. Etiología

Aunque virtualmente cualquier germen puede ocasionar endocarditis infecciosa, son los estafilococos, los estreptococos y enterococos los responsables de la mayoría de los casos. Siendo la causa más frecuente de endocarditis por *Staphylococcus Aureus*, sobre todo afectando las válvulas izquierdas del corazón "en primer lugar la mitral, segundo lugar la aórtica".

En usuarios dependientes de drogas endovenosas la válvula más frecuentemente afectada son las del lado derecho sobre todo la tricúspide, entre los patógenos causantes en primer lugar el *S. Aureus* y en segundo lugar *Pseudomona Aeruginosa*.

Recuerda

→ *S. Epidermidis* es la causa más frecuente de endocarditis en pacientes por prótesis artificiales "articulares o válvulas mecánicas" y de catetes endovenosos, ya que la misma produce una biopelícula que le permite su adherencia.

La endocarditis por Enterococos representa el 30% de las infecciones nosocomiales, usualmente ocurren en pacientes mayores a los 65 años de edad, que han sido sometidos a procesos genitourinarios, siendo la cistoscopia la vía más frecuente de acceso. La endocarditis por enterococos, de igual forma, puede ocurrir en procedimientos intraabdominales y pélvicos. En un 80-90% el *Enterococcus Faecalis* y un 10-15% *Enterococcus Faecium*.

Streptococcus Gallolyticus (S. Bovis biotipo 1): La endocarditis por este patógeno se asocia a cáncer de colon en un 25% de los casos, por ende, se recomienda realizar al paciente a una colonoscopia.

Staphylococcus Epidermidis: Causa de endocarditis en pacientes con prótesis mecánica.

Streptococcus Viridans "Mutans y Mitis": son causas de caries dentales y endocarditis en válvulas lesionadas. *S. Sanguinis* produce dextrano y se puede adherir a las válvulas lesionadas formando agregados de fibrina-plaquetas.

Recuerda

→ Los enterococos son la causa más frecuente de endocarditis tras manipulaciones gastrointestinales o genitourinarias.

Los gérmenes integrados en el grupo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*) son causa de endocarditis infecciosa con hemocultivo negativo, ya que precisan medios de cultivo enriquecidos e incubación prolongada. Suelen tener un curso subagudo y producir grandes vegetaciones, que pueden dar lugar a fenómenos embólicos a distancia e insuficiencia cardíaca congestiva (Tabla 4.1).

- *Coxiella burnetii*
- *Brucella mellitensis*
- Grupo HACEK (gramnegativos)
- *Legionella pneumophila*
- *Bartonella quintana* y *Bartonella henselae*
- *Tropheryma whipplei*
- *Chlamydophila psittaci*
- Hongos (*Candida* y *Aspergillus*)
- Estreptococos nutricionalmente variantes (*Abiotrophia* y *Granulicatella*)

Tabla 4.1. Agentes implicados en la endocarditis infecciosa con hemocultivos negativos

Recuerda

→ *Haemophilus influenzae* NO forma parte del grupo HACEK.

Coxiella y *Brucella* son gérmenes productores de endocarditis con hemocultivos negativos, suelen afectar a la válvula aórtica y, con frecuencia, precisan cirugía para su tratamiento. Otros gérmenes implicados en endocarditis con hemocultivos negativos son: *Bartonella quintana* (agente productor de la "fiebre de las trincheras", en ocasiones puede ocasionar endocarditis, particularmente descrita en alcohólicos indigentes), *Legionella* (descrita de forma ocasional como causa de endocarditis protésica; habitualmente la infección se adquiere durante la cirugía), *Tropheryma whipplei* (causante de endocarditis insidiosa afebril) y los denominados estreptococos nutricionalmente variantes, que requieren de medios de cultivo específicos enriquecidos con clorhidrato de piridoxal para su identificación.

Los hongos son una rara causa de endocarditis (1% de los casos); suelen presentarse en UDVP, pacientes con nutrición parenteral prolongada, antibioterapia de amplio espectro o dispositivos intravasculares. *Candida albicans* y *C. parapsilosis* constituyen los agentes más habitualmente implicados. Es frecuente que adquieran una presentación subaguda y que originen grandes vegetaciones.



Por último, la endocarditis trombótica no bacteriana (también denominada marántica o de Libman-Sacks) constituye una causa poco frecuente de embolismo sistémico cuya presencia suele asociarse a enfermedades malignas y estados de hipercoagulabilidad (como el síndrome antifosfolípido primario o el lupus eritematoso sistémico).

Su sustrato histológico consiste en la presencia de un trombo estéril adherido al endocardio valvular, formado por acúmulos de fibrina y plaquetas con alto potencial embolígeno.

4.2. Manifestaciones clínicas

(Figura 4.1 y 4.2)

Según la intensidad de las manifestaciones clínicas y su duración, se suele hablar de endocarditis infecciosa aguda y subaguda. Las endocarditis **agudas** suelen aparecer como consecuencia de infecciones por gérmenes agresivos (el más frecuente es *S. aureus*), no precisan necesariamente de la existencia de una cardiopatía o valvulopatía previa, son rápidamente destructivas y, sin tratamiento son mortales en menos de seis semanas.

Son las que producen embolias sépticas con más frecuencia.

Recuerda

→ Es muy sugestiva de endocarditis la presencia de fiebre sin foco y soplo nuevo de insuficiencia valvular.

Las endocarditis **subagudas** suelen estar causadas por gérmenes menos destructivos (frecuentemente estreptococos del grupo viridans), que asientan en válvulas con patología previa y persisten durante más de seis semanas; no suelen embolizar y, en una minoría de ocasiones, se puede recoger el antecedente de una manipulación dentaria previa (se ha comprobado que la mayor parte de las bacteriemias transitorias que pueden ocasionar una endocarditis sobre una valvulopatía predisponente se ocasionan en el seno de procedimientos cotidianos como el cepillado de dientes).

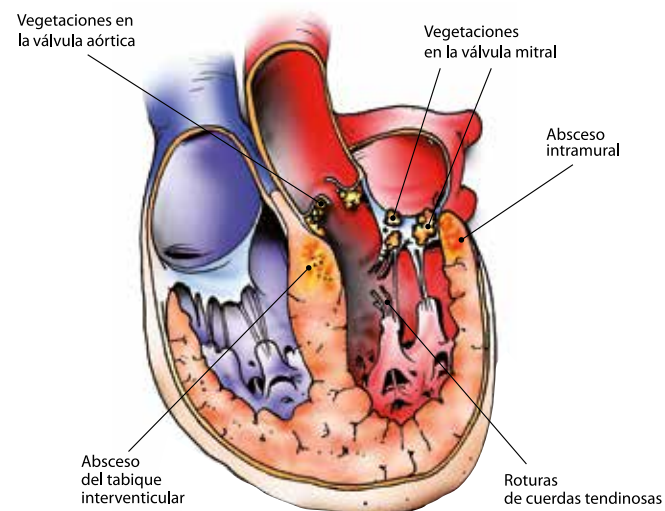


Figura 4.1. Complicaciones locales de la endocarditis infecciosa

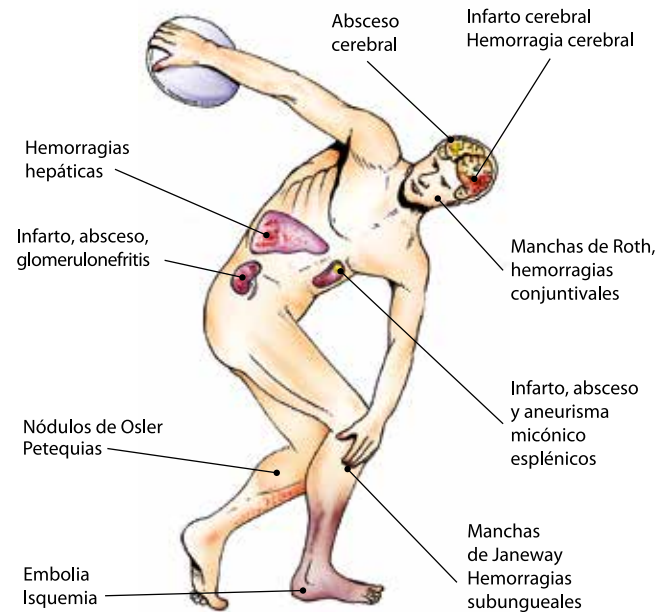


Figura 4.2. Complicaciones a distancia de la endocarditis infecciosa (ENURM, 22-68b)

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

- Paciente con fiebre sin focalidad infecciosa aparente.
- Paciente febril con soplo cardíaco.
- Paciente con fiebre y fenómenos embólicos (infarto, hemorragia...) o lesiones cutáneas (estigmas periféricos cutáneos de endocarditis).

Aunque el soplo suele ser el signo más característico de la endocarditis, hay que tener en cuenta que la presencia de fiebre, por producir un estado hiperdinámico en la circulación sanguínea, puede dar lugar a la presencia de soplo cardíaco sin necesidad de que exista endocarditis infecciosa. También hay que recordar que, en ocasiones, el soplo cardíaco puede no existir (como ocurre en fases muy precoces de las endocarditis bacterianas sobre válvulas previamente sanas, infección del endocardio mural, endocarditis tricúspide y endocarditis en personas ancianas).

Otras manifestaciones cardíacas de la endocarditis infecciosa son la presencia de bloqueos cardíacos y arritmias (sobre todo, provocados por abscesos septales), pericarditis (a partir de abscesos del anillo valvular, que pueden terminar invadiendo el espacio pericárdico) o insuficiencia cardíaca congestiva de instauración aguda (ocasionada habitualmente por insuficiencia valvular).

Además del soplo y la fiebre, el tercer componente habitual de la endocarditis infecciosa son los fenómenos embólicos, ocasionalmente las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad. Las vegetaciones endocárdicas de más de 10 mm de diámetro situadas sobre la valva anterior de la válvula mitral tienen más riesgo de embolización.

Dichos fenómenos embólicos pueden ocurrir en cualquier órgano, pero con más frecuencia se localizan en el sistema nervioso central (60% de los casos), excepto en los pacientes UDVP con endocarditis tricúspide que presentan embolias sépticas en pulmón.

Las lesiones de Janeway (maculopápulas eritematosas en palmas y plantas) también son manifestaciones clínicas de embolismos periféricos (**Figura 4.3**).

Recuerda

→ En una endocarditis aórtica, la presencia de algún tipo de bloqueo cardíaco sugiere la existencia de un absceso en el tabique interventricular, y precisa ecocardiograma transesofágico para su diagnóstico.



Figura 4.3. Manchas de Janeway

La endocarditis se puede acompañar de fenómenos inmunológicos (que no son patognomónicos): manchas de Roth en el fondo de ojo (lesiones hemorrágicas retinianas también asociadas a vasculitis y anemias), hemorragias subungueales en astilla, nódulos de Osler en los pulpejos de los dedos, o hemorragias subconjuntivales. Otras manifestaciones de base inmunológica son la esplenomegalia y la glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos (con frecuencia se acompaña de hipocomplementemia y presencia de factor reumatoide en suero), típicas de las endocarditis de curso subagudo e infrecuentes en la actualidad.

La **localización** más frecuente de la endocarditis infecciosa es la válvula mitral, seguida por la aórtica y, en tercer lugar, la asociación simultánea de endocarditis mitral y aórtica.

En el paciente UDVP la válvula que se afecta más frecuentemente es la tricúspide, seguida de las válvulas izquierdas; la afectación de la válvula pulmonar resulta excepcional, debido a que comunica dos cámaras de bajas presiones.

Por afectar habitualmente a las cavidades cardíacas derechas, el cuadro clínico es menos grave desde un punto de vista hemodinámico que el resto de las formas de endocarditis y, en lugar de fenómenos embólicos sistémicos, son típicas las embolias sépticas pulmonares que se pueden

complicar con el desarrollo de infiltrados cavitados. El tratamiento de la endocarditis tricúspide por *S. aureus* en el paciente UDVP consiste en la administración de cloxacilina asociada a un aminoglucósido, y en ocasiones puede limitarse a tan sólo dos semanas; el fracaso en el control de la infección, a pesar del tratamiento antibiótico correcto, obliga a realizar una resección valvular. El pronóstico es bueno (no

porque se dé una menor destrucción de la arquitectura valvular, sino por afectarse las cámaras derechas predominantemente), con una tasa de mortalidad baja.

Recuerda

→ Los fenómenos embólicos son muy frecuentes en la endocarditis y pueden provocar cuadros clínicos confusos.

4.3. Diagnóstico

Se basa en la sospecha clínica, la realización de hemocultivos o pruebas serológicas para gérmenes de cultivo dificultoso y en el estudio ecocardiográfico (**ENURM, 14-38**). A este respecto, la vía transesofágica presenta mayor sensibilidad que la transtorácica para la detección de vegetaciones (90% frente a 70%, respectivamente), y su realización, en un primer momento, puede ser más rentable si existe una elevada sospecha de endocarditis. El abordaje transtorácico visualiza mejor las endocarditis de localización tricuspídea.

Los criterios modificados de Duke, propuestos por Durack y colaboradores, son empleados para estratificar la probabilidad diagnóstica de endocarditis (**Tabla 4.2**). Se basan fundamentalmente en los hemocultivos y en los hallazgos ecocardiográficos (**ENURM, 23-62**).

Criterios mayores	- Hemocultivos positivos (ENURM, 14-38): - Microorg. típicos en al menos dos hemocultivos separados: <i>S. viridans</i>, <i>S. bovis</i>, HACEK - Bacteremias primarias comunitarias por <i>S. aureus</i> o <i>Enterococcus spp.</i> - Hemocultivos persistentemente positivos - Serología positiva para <i>Coxiella burnetii</i> (antígenos de fase I) - Hallazgos en ecocardiografía: - Ecografía con - Vegetación o chorro valvular - Absceso - Nueva dehiscencia en prótesis valvular - Nueva regurgitación valvular - Serología positiva para <i>Coxiella burnetii</i> (antígenos de fase I)
Criterios menores	- UDVP o cardiopatía predisponente - Fiebre mayor de 38 °C - Fenómenos vasculares: émbolos en arterias mayores, infartos sépticos pulmonares, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal o conjuntival, manchas de Janeway - Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide - Ecocardiografía sugestiva sin ser criterio mayor - Hallazgos microbiológicos (cultivo o serología) sin ser criterios mayores
Endocarditis infecciosa definitiva	- Criterios patológicos: Cultivo o histología positivos en vegetación, absceso intracardíaco o émbolo - Criterios clínicos: - Dos criterios mayores - Un criterio mayor y tres menores - Cinco criterios menores
Endocarditis infecciosa posible	Hallazgos sugestivos que no cumplan los criterios expuestos

Tabla 4.2. Criterios modificados de Duke



4.4. Tratamiento

La endocarditis infecciosa precisa de la administración de fármacos bactericidas en **dosis elevadas** y durante **tiempo prolongado**, ya que las bacterias en las vegetaciones se encuentran rodeadas por fibrina, circunstancia que las hace poco accesibles a los mecanismos defensivos del organismo y a la penetración de los antibióticos. La asociación de las penicilinas con gentamicina es sinérgica contra cocos grampositivos, por lo que se suele usar esta asociación en las endocarditis producidas por estos gérmenes.

Por regla general, el tratamiento debe mantenerse de dos (endocarditis no complicada por estreptococos sensibles a penicilina, asociando un aminoglucósido) a seis semanas (enterococos), suspendiendo el aminoglucósido a la tercera semana. El tratamiento de las endocarditis tricuspídeas no complicadas por *S. aureus* puede limitarse a dos semanas.

Las endocarditis producidas por *S. aureus* sensible a meticilina deben tratarse con cloxacilina asociada a gentamicina, si bien esta última no se recomienda ya en los pacientes con endocarditis estafilocócica sobre válvula nativa. Para los resistentes a meticilina, se utiliza vancomicina o daptomicina con gentamicina.

En el caso de *S. epidermidis* (típico en las endocarditis protésicas precoces) se asume de entrada resistencia del microorganismo a meticilina y, por ello, es de elección la vancomicina con gentamicina, a los que puede asociarse la rifampicina por su papel sinérgico.

Las endocarditis producidas por estreptococos sensibles a la penicilina se tratan con penicilina G o ampicilina, a la que se puede asociar gentamicina. En el caso de estreptococos resistentes a penicilina, se utilizará vancomicina con gentamicina.

Las endocarditis producidas por gérmenes del grupo HACEK deben tratarse con cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona). En caso de alergia a b-lactámicos se puede utilizar una fluoroquinolona (ciprofloxacino).

Para los enterococos sensibles a penicilina (*E. faecalis*), se utiliza ampicilina asociada a gentamicina. Si el enterococo fuese resistente a aminoglucósidos o existiera un riesgo muy elevado de nefrotoxicidad, se podría emplear una pauta basada en ampicilina más ceftriaxona.

En el caso de endocarditis por *Brucella* spp. se aconseja tratamiento con doxiciclina, rifampicina y cotrimoxazol al menos 3 meses, con asociación de estreptomina durante el primer mes. Para *C. burnetii* se utiliza doxiciclina con hidroxiclороquina de forma prolongada.

Las endocarditis fúngicas se tratan con una equinocandina asociada a anfotericina B o voriconazol.

Recuerda

→ Las causas de muerte más frecuentes en endocarditis infecciosa son: complicaciones neurológicas, complicaciones sépticas, e insuficiencia cardíaca (esta última es la más frecuente).

Debe considerarse la posibilidad de **recambio valvular quirúrgico** en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia cardíaca congestiva por rotura o disfunción valvular.
- Infección no controlada con bacteriemia persistente.
- Forma protésica precoz o por *S. aureus*.
- Absceso miocárdico perivalvular o bloqueo cardíaco.
- Etiología por bacilos gramnegativos (excepto grupo HACEK), *Brucella*, *Coxiella*, hongos y, en general, cualquier agente para el que no se disponga de un tratamiento antibiótico óptimo.
- Embolismos sépticos recurrentes (dos o más, en especial si se asocian a vegetaciones de gran tamaño y oscilantes en la ecocardiografía).

Recuerda

- La causa más frecuente de indicación quirúrgica en las endocarditis izquierdas es la insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento, mientras que en las derechas es la persistencia de la infección a pesar del tratamiento antibiótico.
- Con la primera embolia, se mantiene actitud expectante.

4.5. Profilaxis

Las indicaciones de profilaxis de la endocarditis infecciosa han sido revisadas recientemente, simplificándose las recomendaciones vigentes hasta el año 2007. Así, sólo deberá administrarse en los pacientes que presenten situaciones de muy alto riesgo para el desarrollo de endocarditis, que incluyen las siguientes circunstancias:

- Portadores de prótesis valvulares.
- Episodio previo de endocarditis infecciosa.
- Cardiopatías congénitas cianóticas complejas no corregidas, con corrección parcial o reparadas mediante la colocación de material protésico (en este último caso, tan sólo durante los seis primeros meses tras dicha intervención).
- Valvulopatía del corazón transplantado.

A estos pacientes se les administrará profilaxis exclusivamente si van a ser sometidos a algún procedimiento que implique perforación o sangrado de la mucosa oral (extracción dentaria, colocación de un implante, endodoncia), manipulación del tejido periapical o gingival, o biopsia de la mucosa del tracto respiratorio.

La pauta de elección consiste en amoxicilina en dosis única (2 g) por vía oral, entre 30 y 60 minutos antes del procedimiento. Si la vía oral no está disponible se puede emplear ampicilina o ceftriaxona por vía intramuscular o intravenosa. En la actualidad no se considera necesaria la administración de profilaxis tras procedimientos sobre la mucosa genitourinaria o gastrointestinal (colonoscopia, cistoscopia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o cirugía prostática, entre otros).

Preguntas ENURM

- ENURM 2023: 62
- ENURM 2022: 68b
- ENURM 2014: 38

Infecciones del tracto respiratorio



5.1. Neumonías y absceso pulmonar (ENURM, 20-77)

Concepto

Las neumonías son procesos infecciosos del parénquima pulmonar. Se puede clasificar, según su ámbito de adquisición, en: extrahospitalarias (adquiridas en la comunidad), intrahospitalarias (nosocomiales) y asociadas al cuidado sanitario. Las **extrahospitalarias** son las que se desarrollan en el seno de la población general. Hay que considerar que **no son extrahospitalarias** aquellas que se manifiestan en los diez primeros días tras el alta de un paciente del hospital, ni tampoco las que lo hacen a partir de las 48 a 72 horas de su ingreso. Este concepto no se aplica a los pacientes con inmunodepresión grave que adquieren una neumonía sin estar ingresados (debido a sus características especiales se las denomina neumonías en inmunodeprimidos), ni tampoco a la tuberculosis.

Neumonía asociada al ventilador: todas aquellas neumonías que aparecen ≥ 48 horas después de la intubación orotraqueal.

En condiciones normales la vía respiratoria inferior es estéril gracias a los mecanismos de filtrado y eliminación. Cuando en la superficie traqueobronquial se depositan partículas infecciosas, el movimiento de los cilios las arrastra hacia la orofaringe, y las que a pesar de todo llegan a depositarse en la superficie alveolar son eliminadas por las células fagocitarias (las principales son los macrófagos) y factores humorales. Si fallan los mecanismos de defensa o si la cantidad de microorganismos es muy alta, se produce el proceso inflamatorio a través de la secreción de citocinas que facilitan la creación de una respuesta inflamatoria.

Patogenia

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

Recuerda

→ Las bandas oligoclonales en LCR están presentes en múltiples patologías y sólo indican la activación de un pequeño pool de linfocitos B en el SNC.

A. Microaspiración

Es la vía más frecuente de adquisición. Los individuos sanos son portadores en la orofaringe de *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, especies de *Staphylococcus*, *Neisseria*, *Corynebacterium*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* o *Mycoplasma pneumoniae*; los anaerobios están presentes en los surcos gingivales y en la placa dental. La colonización de la orofaringe por bacilos gramnegativos es rara en los pacientes sanos (menos del 2%), pero aumenta en pacientes hospitalizados, debilidad, diabetes, alcoholismo, otras enfermedades subyacentes y la edad avanzada.

El desarrollo de neumonía es más probable si la aspiración es de gran volumen o contiene flora más virulenta o cuerpos extraños, como ocurre en la aspiración de material digestivo. La **aspiración masiva** es más frecuente y grave en personas con alteración del nivel de consciencia (alcohólicos, drogadictos, convulsiones, ictus, anestesia general), disfunción neurológica de la orofaringe y trastornos de la deglución.

De todos los pacientes ingresados, los que presentan mayor riesgo de colonización de la orofaringe por gérmenes gramnegativos más patógenos son los que están en la UVI, además de encontrarse en alto riesgo de aspirar esta flora (el estómago se considera un importante reservorio de microorganismos capaces de producir neumonía nosocomial). Normalmente, el estómago es estéril debido al ácido clorhídrico; sin embargo, la elevación del pH por encima de 4 permite la multiplicación de los microorganismos, como ocurre en pacientes con edad avanzada, aclorhidria, enfermedad del tracto gastrointestinal superior, íleo, nutrición enteral, tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H_2 .

La intubación orotraqueal (IOT) para ventilación mecánica (VM) es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de neumonía nosocomial. Otro factor de riesgo son los equipos para cuidados respiratorios, como nebulizadores y humidificadores, que pueden estar contaminados por bacterias capaces de multiplicarse en el agua. El uso de las sondas nasogástricas se está reconociendo como factor de riesgo para neumonías nosocomiales, ya que puede aumentar el riesgo de sinusitis, colonización orofaríngea, reflujo y migración bacteriana.

B. Inhalación

Es otro modo de adquisición de las neumonías, tanto extrahospitalarias como intrahospitalarias. Las partículas menores de 5 micras pueden permanecer suspendidas en el aire durante mucho tiempo y, si son inhaladas, pueden depositarse en los bronquiolos y alvéolos, produ-



Factor de riesgo	Patógenos
Alcoholismo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , anaerobios de cavidad oral, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter</i> species, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
EPOC y/o tabaquismo activo	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Legionella</i> species, <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Aspiración	Enterobacterias, bacilos gram negativos
Abscesos pulmonares	<i>S. aureus</i> anaerobios de cavidad oral, <i>M. tuberculosis</i> , micobacterias atípicas
Exposición a murciélagos	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Exposición a aves	<i>Chlamydia psittaci</i>
Exposición a conejos	<i>Francisella tularensis</i>
Exposición a animales de granja o gatos.	<i>Coxiella burnetii</i> (Q fever)
Estadios tempranos de infección por VIH	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Estadios tardíos de infección por VIH	Los mismo patógenos que en los estadios tempranos más <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Aspergillus</i> , micobacterias atípicas (especialmente <i>Mycobacterium kansasii</i>), <i>P. aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i>
Viaje por cruceros u hospedaje en hoteles en las últimas dos semanas	<i>Legionella</i> spp
Epidemia por influenza	Influenza, <i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
Tos de más de 2 semanas que en algunas ocasiones es emetizante	<i>Bordetella pertussis</i>
Enfermedad estructural pulmonar (ej: bronquiectasias, fibrosis quística)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Usuarios de drogas intravenosas	<i>S. aureus</i> , anaerobio, <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>

Tabla 5.1. Principales agentes etiológicos de la neumonía

ciendo, por tanto, infección. Se adquieren por inhalación de aerosoles infecciosos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii*, virus, *M. tuberculosis* y *Legionella pneumophila*.

A nivel intrahospitalario, la *Legionella* se adquiere al estar contaminados los suministros de agua. También puede haber neumonías nosocomiales por hongos como el *Aspergillus*, pues este microorganismo puede aislarse del polvo asociado con obras en el medio hospitalario, así como de los sistemas de ventilación cuando están en mal estado.

C. Diseminación hematológica

Se produce sobre todo en los casos de endocarditis bacteriana derecha o izquierda o cuando hay infección de catéteres intravenosos; el ejemplo típico es el del *Staphylococcus aureus*. También puede diseminarse al pulmón la infección de los tejidos retrofaríngeos por *Fusobacterium necrophorum* en el contexto de un síndrome de Lemierre.

D. Diseminación por contigüidad

Rara vez la neumonía se produce a partir de una infección adyacente.

E. Inoculación directa

Puede producirse durante la realización de una IOT.

Epidemiología y etiología

La etiología de la neumonía depende de si es extrahospitalaria o intrahospitalaria y, a su vez, en las extrahospitalarias hay que considerar la

edad del paciente, la existencia de enfermedades subyacentes, características del paciente en relación con su profesión, viajes u ocupaciones, ciertas características clínicas acompañantes y el ámbito donde se ha adquirido (ENURM, 19-5).

A. Neumonías extrahospitalarias o adquiridas en la comunidad (NAC)

En los niños menores de seis meses los gérmenes más frecuentes son *Chlamydia trachomatis* y el virus respiratorio sincitial. En los comprendidos entre los seis meses y los cinco años, *Streptococcus pneumoniae* (ENURM, 21-31b, 10-32); entre los cinco y los 18 años, *Mycoplasma pneumoniae*.

Recuerda

→ La tuberculosis es también una causa de cavitación pulmonar muy frecuente.

En la población adulta el germen más frecuente, independientemente de la edad y de la comorbilidad asociada, en todas las NAC es *Streptococcus pneumoniae*; cabe recordar que si el adulto es muy joven, tiene aumentado de modo relativo la incidencia de *M. pneumoniae* y de *C. pneumoniae*. A partir de los 65 años aumenta la frecuencia relativa de otros gérmenes, como los bacilos gramnegativos.

Recuerda

→ La diferenciación entre síndromes típicos y atípicos sólo suele ser útil en pacientes sanos y jóvenes.

Hay también cierta variación estacional; así, por ejemplo, la *Legionella pneumophila* predomina en verano y otoño, y el *Mycoplasma pneumoniae* en invierno. También existen variaciones según el pronóstico; así, la mayoría de las neumonías que van a recibir tratamiento ambulatorio están ocasionadas por *S. pneumoniae* y *M. pneumoniae*.

B. Neumonías intrahospitalarias o nosocomiales

Los agentes etiológicos más frecuentes como grupo son los **bacilos gramnegativos**, sobre todo las enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*, que documentan casi la mitad de todos los casos. Otros gérmenes que siempre habrá que considerar a la hora de seleccionar el tratamiento empírico son neumococo, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

En determinadas circunstancias se deberá sospechar otros agentes, tales como anaerobios (broncoaspiración o cirugía abdominal reciente), *Legionella pneumophila* (corticoterapia en dosis elevadas o aislamiento en el centro hospitalario), y *S. aureus* resistente a meticilina (insuficiencia renal crónica, estancia prolongada en UCI).

C. Neumonía asociada al ventilador

Todas aquellas neumonías que aparecen ≥ 48 horas después de la intubación orotraqueal.

Anatomía patológica

Ver **Tabla 5.2** (tipos de neumonía).

Clínica

A. Neumonía adquirida en la comunidad

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

- **Síndrome típico.** Cuadro agudo con fiebre elevada, escalofríos, tos productiva y dolor pleurítico. Semiológicamente, en la aus-

cultación pulmonar se detectan crepitantes y/o soplo tubárico o egofonía (datos de condensación de los espacios aéreos) (**ENURM, 10-73**).

Radiológicamente se aprecia una condensación homogénea y bien delimitada que suele afectar a todo un lóbulo. Suelen presentar leucocitosis.

Esta es la forma de presentación habitual de *S. pneumoniae*. La complicación supurativa más frecuente es el empiema. La reactivación de un herpes labial es muy típica en el seno de una neumonía neumocócica. En la actualidad, *L. pneumophila* se incluye mejor en esta categoría.

- **Síndrome atípico.** Se caracteriza por una clínica más subaguda con fiebre sin escalofríos, cefalea, mialgias, artralgias y tos seca.

Semiológicamente la auscultación pulmonar suele ser normal, aunque a veces pueden auscultarse algunos crepitantes y sibilancias.

Radiológicamente se aprecia un patrón intersticial o infiltrados múltiples. No suele haber leucocitosis o ésta es menor. Es la forma de presentación más habitual de *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. burnetii* y diversos virus. Puede acompañarse de diversas manifestaciones extrapulmonares: esplenomegalia (*C. psittaci*); hepatitis (*C. burnetii*); anemia hemolítica autoinmunitaria por crioaglutininas, miringitis bullosa, eritema multiforme o ataxia (*M. pneumoniae*) (**ENURM, 22-71a**).

Recuerda

→ La determinación del antígeno de *Legionella* en la orina es el método diagnóstico de elección para detectar una legionelosis en el servicio de urgencias.

B. Neumonía nosocomial

El diagnóstico de este proceso no es fácil; los criterios clínicos comúnmente aceptados son los siguientes: presencia de un infiltrado de aparición nueva en la radiografía de tórax, junto con fiebre y secreciones traqueobronquiales purulentas o leucocitosis. Sin embargo, a menudo estos criterios son poco fiables en pacientes con enfermedades pulmonares previas, IOT que irrita la mucosa u otros procesos que también pueden producir fiebre y leucocitosis.

	Neumonía alveolar neumonía lobar	Bronconeumonía	Neumonía intersticial	Absceso pulmonar neumonía necrotizante
Características	• Afectación múltiples alvéolos • Bronquiolos respetados (broncograma aéreo) • Puede afectar a todo un lóbulo	• Afectación alvéolos y bronquiolos • NO broncograma aéreo • Segmentaria y múltiple • Raro lóbulo completo	Afectación del intersticio	• Necrosis en el parénquima pulmonar, que radiológicamente aparece como zonas hiperlucientes en el seno de área condenada • Neumonía necrotizante: múltiples pequeñas • Absceso pulmonar: única > 2 cm • Localización típica en zonas declives
Gérmenes más frecuentes	• Neumococo • Klebsiella	• <i>Staphylococcus aureus</i> • BGN	• <i>C. psittaci</i>, <i>C. pneumoniae</i> • <i>Coxiella burnetii</i> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • Virus respiratorios	• Anaerobios • <i>S. aureus</i> • BGN, <i>P. aeruginosa</i> • Algunas especies de <i>Legionella</i> • <i>S. pneumoniae</i> tipo 3

Tabla 5.2. Tipos de neumonías (**ENURM, 21-64b, 21-76c**)



C. Absceso pulmonar

Presenta peculiaridades respecto al resto de las neumonías. La mayoría de las veces la clínica es indolente y se parece a una tuberculosis: sudoración nocturna, pérdida ponderal, tos, fiebre no muy elevada, y expectoración fétida y ocasionalmente hemoptoica. En la exploración física se podrá encontrar roncus, crepitantes, soplo anótero y aliento fétido. Radiológicamente la localización típica del infiltrado son los segmentos pulmonares más declives (segmento superior del lóbulo inferior y posterior del lóbulo superior) y, de modo característico, existe cavitación con nivel hidroaéreo. Otras veces la clínica del absceso es más aguda. La patogenia es por aspiración de flora mixta aerobia (*Streptococcus* del grupo *viridians*, *Eikenella corrodens*) y anaerobia (*Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas* y *Prevotella*) (ENURM, 19-62).

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de NEH varía ampliamente ya que puede cursar con los signos clásicos de neumonía como fiebre, tos y disnea a presentarse como una neumonía severa caracterizada por sepsis e insuficiencia respiratoria. Los síntomas más frecuentes son la tos, que puede ser o húmeda, grados variables de disnea y en algunos casos dolor pleurítico. Al examen físico varios signos se pueden encontrar

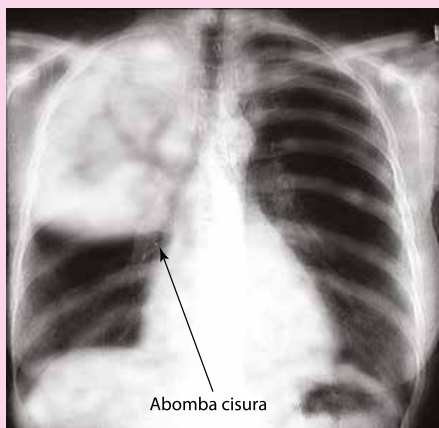
como aumento de la frecuencia respiratoria, crepitantes a la auscultación, frémito en la palpación, egofonía o matidez en la percusión. Todos estos signos son la evidencia de acumulación de líquido en el parénquima pulmonar.

Dentro de los síntomas sistémicos el más frecuente es la fiebre. Otros síntomas como los escalofríos, la debilidad y la inapetencia se pueden presentar. En pacientes ancianos, el deterioro del estado mental puede ocurrir. Al examen físico es frecuente encontrar taquicardia y en estados severos los pacientes pueden estar hipotensos.

Diagnóstico

El diagnóstico sindrómico se basa en una **historia clínica compatible** junto con **alteraciones radiológicas**. El diagnóstico etiológico puede suponerse por los datos clínicos, los patrones radiológicos y la existencia o no de ciertos datos en la epidemiología del paciente.

Sin embargo, el diagnóstico etiológico de seguridad sólo puede conocerse con procedimientos de laboratorio que no siempre estarán justificados y, a veces, a pesar de su realización, no se conocerá la etiología del proceso, ya que hay un alto porcentaje de neumonías adquiridas en la comunidad quedan sin diagnóstico etiológico (en algunas series, alcanza casi el 50%).



Klebsiella (lóbulos superiores)



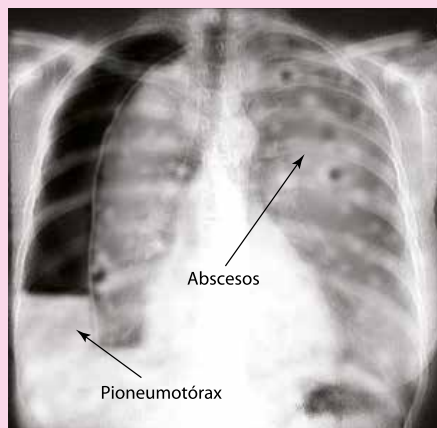
Tuberculosis (miliar)



Mycoplasma (perihilar)



Neumococo (lóbulos inferiores)



S. aureus



Varicela (miliar confluyente)

Figura 5.1. Enfermedades cutáneas localizadas en la mucosa oral

Los métodos diagnósticos no invasivos más habituales son:

- **Examen de esputo.** La tinción de Gram y el cultivo de la muestra sigue siendo útil siempre que presente más de 25 polimorfos nucleares y menos de diez células epiteliales por campo de poco aumento (criterios de Murray). Cuando en la tinción de Gram sólo se aprecia un tipo morfológico de bacteria, es probable que este microorganismo sea el causante de la neumonía. La tinción de Gram tiene una sensibilidad y especificidad aproximada del 60 y 85%, respectivamente, para la identificación de patógenos como *S. pneumoniae*.

Si se obtiene en la tinción de Gram flora mixta (en muestras de buena calidad), sugiere infección por anaerobios.

- **Técnicas serológicas.** Son útiles en el caso de sospecha de los siguientes patógenos: *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *Chlamydia*, *C. burnetii* y virus.
- **Hemocultivos.** Se realizan a los pacientes ingresados y son muy específicos, aunque de baja sensibilidad.
- **Detección de antígenos bacterianos en orina (ELISA o inmunocromatografía).** Empleada en caso de sospecha de *L. pneumophila*, es muy sensible y específica para el serogrupo 1 (que produce aproximadamente el 70% de las infecciones por dicho germen), por lo que actualmente constituye el método diagnóstico de referencia. El medio de cultivo específico para *Legionella* es el agar BCYE. También se han desarrollado técnicas de detección de antígeno neumocócico en orina.

Los **métodos diagnósticos invasivos** sólo están indicados en las NAC más graves, de curso fulminante o que no responden al tratamiento empírico inicial. En el caso de las neumonías nosocomiales se debe obtener muestras respiratorias por procedimientos invasivos para el análisis microbiológico si hay datos de gravedad o de mala evolución al cabo de 48-72 horas de tratamiento empírico.

- **Punción-aspiración con aguja fina transtorácica.** Ofrece una alta especificidad, pero su sensibilidad es baja.
- **Biopsia pulmonar abierta.** Es la técnica más agresiva de todas y suele indicarse en el caso de que la neumonía sea progresiva y las muestras obtenidas por broncoscopia no tengan valor diagnóstico.
- **Toracocentesis.** En caso de derrame pleural paraneumónico y/o empiema; es una técnica muy específica.
- **Fibrobroncoscopia.** Es en la actualidad el procedimiento invasivo de referencia. Se deben hacer cultivos cuantitativos para distinguir colonización de infección.

Criterios de ingreso hospitalario en la neumonía extrahospitalaria

Determinar si un paciente con neumonía puede ser manejado de manera ambulatoria o requiere la admisión a salas de observación, a sala general o requiere una internación a la unidad de cuidados intensivos es un paso esencial en el manejo de estos pacientes. La severidad del cuadro y el estado clínico del paciente es la herramienta más importante para tomar esta decisión. No obstante, existen diferentes herramientas para tener en cuenta. Los Scores de predicción previamente expuestos, PSI y el CURB 65, son excelentes recursos

para ayudar en la toma de decisiones. Las últimas guías recomiendan fuertemente utilizar la escala de PSI, puesto que es la que ofrece mayor exactitud y confiabilidad. El CURB 65 es una alternativa válida en caso de que no se pueda calcular el PSI por las distintas variables que se requieren. No obstante, el criterio clínico debe ser la piedra angular para la valoración de estos pacientes y se complementan con los scores de riesgo expuestos. Las siguientes tablas resumen los diferentes criterios a tener en mente para definir el sitio de tratamiento de los pacientes.

Criterios de ingreso a hospitalización	
Edad avanzada	
Comorbilidades: EPOC, Insuficiencia cardíaca, Cirrosis, enfermedad renal crónica, malignidad, diabetes mellitus.	
Compromiso sistémico: inestabilidad hemodinámica, alteración del estado de conciencia, taquipnea, falla renal aguda, derrame pleural, bacteriemia, requerimiento de oxígeno suplementario.	
Falla respuesta antibiótica empírica	
Factores sociales que no permitan garantizar el cumplimiento de antibioticoterapia en casa.	
Factores psiquiátricos.	
Intolerancia a la vía oral.	
PSI clase I, II O CURB-65	

Tabla 5.3. Criterios de ingreso a hospitalización

Criterios de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos	
Criterios mayores	Requerimiento de soporte vasopresor
	Falla respiratoria con requerimiento de soporte ventilatorio invasivo
Criterios menores	Alteración del estado mental
	Hipotensión que requiera Líquidos endovenosos
	Hipotermia
	Taquipnea mayor a 30 rpm
	Leucopenia
	Trombocitopenia
	BUN mayor de 20 mg/dl
	Infiltrados multilobares
	PaFiO2 menor 250
	La presencia de cualquier criterio mayor o 3 criterios menores es indicativa de neumonía severa y que se requiere de manejo en unidad de cuidados intensivos.

Tabla 5.4. Criterios de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos

Tratamiento

A. Neumonía Extrahospitalaria (manejo ambulatorio)

La columna vertebral de la terapia es el betalactámico, que se dirige principalmente a *S. pneumoniae*. Entre los betalactámicos, se prefieren dosis altas de amoxicilina y amoxicilina-clavulánico porque permanecen activos contra la mayoría de las cepas de *S. pneumoniae*, a pesar de las crecientes tasas de resistencia entre macrólidos, tetraciclinas y otras clases de antibióticos. De igual manera, está indicado la adición de macrólido o doxiciclina para el cubrimiento de microorganismos atípicos en pacientes con comorbilidades. La duración de la terapia antibiótica puede ser de 5 a 7 días (**Tabla 5.5**).



Sin comorbilidades ni factores de riesgo para MRSA o <i>P. aeruginosa</i>	Amoxicilina O Doxiciclina O macrólido (si la tasa de resistencia del neumococo es $\leq$ al 25%)
Con comorbilidades (Enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar, enfermedad hepática, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, alcoholismo, malignidad o asplenia)	Terapia combinada: - Amoxicilina + Acido clavulánico o Cefalosporina + Macrólido (Azitromicina o Claritromicina) o Doxiciclina, o - Monoterapia con fluoroquinolona respiratoria (Levofloxacina, Moxifloxacina)

Tabla 5.5. Manejo de la neumonía extrahospitalaria

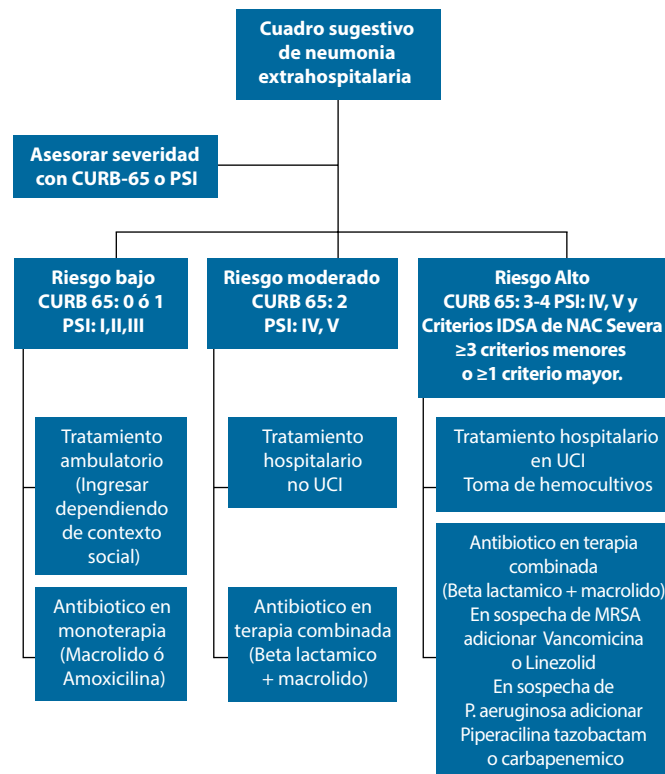


Figura 5.2. Tratamiento empírico de la neumonía extrahospitalaria

B. Tratamiento neumonía extrahospitalaria que requiere hospitalización

En pacientes que tengan NEH y requieran hospitalización en sala general, el esquema antibiótico más ampliamente usado es la Cefalosporina de 3era generación más macrólido asociado o Ampicilina/Sulbactam más el macrólido. Por otro lado, en pacientes que tengan factores de riesgo para *P. aeruginosa*, se debe ampliar el espectro antibiótico por lo que se optaría por utilizar antibióticos anti-pseudomonas como la Piperacilina-Tazobactam, Cefepime, Carbapenémicos, en dado caso que tenga factores de riesgo para *S. aureus* metilino resistente, el tratamiento debería incluir Vancomicina o Linezolid. Hay que recordar que la Daptomicina sufre de inhibición por parte del surfactante pulmonar, por lo que su uso está contraindicado en neumonía.

MRSA (<i>S. aureus</i> resistente a meticilina)	<i>P. aeruginosa</i>
Enfermedad renal crónica terminal Uso de drogas por vía intravenosa	Enfermedad estructural pulmonar avanzada (enfermedad pulmonar obstructiva crónica clase C-D de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
Contacto con individuos portadores de MRSA	Hospitalización o tratamiento antibiótico o con corticoides en los 90 días previos
Colonización o infección de piel y partes blandas previa por MRSA	Colonización por <i>P. aeruginosa</i>
Portador de catéter intravenoso	Institucionalización
Neumonía necrotizante	Institucionalización

Tabla 14. Factores de Riesgo para MRSA o *P. aeruginosa*

C. Tratamiento neumonía extrahospitalaria que requiere hospitalización en unidad de cuidado intensivo

Se recomienda seguir con las recomendaciones previamente expuestas, en las que se utilice un betalactámico asociado a un macrólido o una fluoroquinolona. Sin embargo, ante la sospecha o evidencia de *P. aeruginosa* o *S. aureus* metilino resistente, debe iniciar terapia antibiótica con espectro frente a estos patógenos, como se expuso previamente. El uso de glucocorticoides se deber reservar únicamente en pacientes que presenten shock séptico refractario, en los otros grupos de pacientes su uso no se recomienda.

D. Tratamiento de absceso pulmonar

Los regímenes empíricos deben penetrar el parénquima pulmonar y dirigirse tanto a los estreptococos anaerobios estrictos como a los anaerobios facultativos. Los fármacos de uso razonable son cualquier combinación de un inhibidor de betalactámico-betalactamasa (p. Ej., Ampicilina + Sulbactam 3gr por vía intravenosa cada seis horas) o un carbapenémico (p. Ej., Imipenem, Meropenem). El uso de metronidazol, si bien tiene cubrimiento para gérmenes anaerobios, no está indicado. La duración de la terapia antibiótica es controversial, algunos autores sugieren un ciclo de antibióticos de aproximadamente 3 semanas o hasta que radiológicamente la imagen del absceso haya reducido sustancialmente. Se puede realizar cambio a terapia oral, a Amoxicilina-Clavulánico o dependiendo del aislamiento que se obtenga del paciente. La intervención quirúrgica es raramente requerida, se reserva únicamente ante la sospecha de una neoplasia o presente hemorragia asociada.

Preguntas ENURM

- ENURM 2022: 71a, 8c
- ENURM 2021: 31b, 64b, 76c
- ENURM 2020: 77
- ENURM 2019: 5, 62
- ENURM 2010: 32, 73



6.1. Etiología

Las especies integradas en el *Mycobacterium tuberculosis* complex incluyen diversos bacilos ácido-alcohol resistentes, aerobios estrictos, no esporulados, inmóviles y no productores de toxinas. En su estructura presenta gran cantidad de lípidos, ácidos micólicos (base de la ácido-alcohol resistencia) y un factor de virulencia.

6.2. Patogenia e historia natural

En la historia natural de la tuberculosis podemos distinguir tres posibles situaciones, condicionadas por las diversas formas de relación entre el *M. tuberculosis* y el huésped:

- La **exposición** al *M. tuberculosis* se produce tras su diseminación mediante partículas de aerosol al toser un enfermo bacilífero que, una vez inhaladas, vehiculizan al patógeno hasta el espacio alveolar donde inicia una replicación bacteriana lenta (de 14 a 21 días). Para que esto suceda, el contacto con el sujeto bacilífero debe haber sido íntimo y prolongado. En el mejor de los posibles escenarios, los macrófagos alveolares (que forman parte de la inmunidad innata o inespecífica) eliminan al bacilo tuberculoso, sin intervención de los linfocitos T, de forma que no llega a producirse infección. Se estima que este desenlace favorable ocurre en más de la mitad de los sujetos expuestos al bacilo en la población occidental.
- La **infección** por *M. tuberculosis* tiene lugar cuando los macrófagos alveolares no son capaces de contener y eliminar al bacilo en un primer momento. Se produce así su replicación, inicialmente a nivel alveolar, con posterior diseminación mediante los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos regionales. La expresión radiológica de este proceso origina el denominado “complejo primario de Ghon” (neumonitis más linfangitis más adenitis) (**ENURM, 22-67a**). Tras el drenaje linfático el germen alcanza la sangre, diseminándose por vía hematológica al resto de órganos. Esta diseminación hematológica suele ser silente y se acompaña de la aparición de una hipersensibilidad retardada o celular (tipo IV) al microorganismo, en la que participan los linfocitos T (que forman parte de la inmunidad específica o adquirida). Una vez activados, los linfocitos T segregan diversas citocinas que favorecen la migración y activación de macrófagos, dando lugar así a la formación de granulomas que mantienen “contenido” al bacilo, gracias fundamentalmente a ese estímulo de los linfocitos T. Aunque *M. tuberculosis* puede sobrevivir en su interior, su crecimiento se ve inhibido por la baja tensión de O_2 y la presencia de un pH ácido, permaneciendo así en estado latente

durante meses, años o, en la mayor parte de los casos (90%), toda la vida del sujeto.

Recuerda

→ El tratamiento de la infección nunca negativiza el Mantoux.

- La **enfermedad** por *M. tuberculosis* (o **tuberculosis activa**) tiene lugar cuando los microorganismos latentes se reactivan, coincidiendo normalmente con una disminución de las defensas inmunológicas. Esta reactivación puede tener lugar en órganos distintos del pulmón y, si la disminución de defensas es grave, producir una infección generalizada en forma de tuberculosis miliar (que vendría a ser una especie de bacteriemia por *M. tuberculosis*).
- La infección por VIH constituye actualmente el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad tuberculosa y, a su vez, la tuberculosis supone una de las enfermedades definitorias de SIDA (evento C de la clasificación de los CDC). Aunque la reactivación pueda tener lugar al cabo de décadas (como en sujetos de edad avanzada que se infectaron en la juventud), hay que recordar que la mayoría de los casos de enfermedad tuberculosa se dan en los dos primeros años siguientes a la primoinfección. Tan sólo el 10% de los infectados por *M. tuberculosis* desarrollarán enfermedad en algún momento a lo largo de su vida.

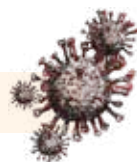
6.3. Diagnóstico (Tabla 15)

Prueba de la tuberculina (intradermorreacción de Mantoux)

El principal sistema defensivo contra *M. tuberculosis* está constituido por la inmunidad celular específica (mediada por linfocitos T), que se pone de manifiesto en la prueba de reactividad cutánea a la tuberculina.

Dicha reactividad se demuestra mediante la técnica de Mantoux, consistente en la inyección intradérmica en la cara ventral del antebrazo de un conjunto de proteínas denominado PPD. El PPD contiene proteínas comunes a *M. tuberculosis*, al bacilo de la vacuna BCG (derivado de *M. bovis*) y a algunas micobacterias ambientales.

La prueba se considera positiva cuando la induración (no el eritema), medida a las 48-72 horas, es mayor de 5 milímetros de diámetro, o bien de 15 mm de diámetro si ha existido vacunación previa, aunque



	Infección eliminada		Tuberculosis latente	Enfermedad subclínica	Tuberculosis activa
	Con respuesta inmune innata	Con respuesta inmune adaptativa			
Prueba de Tuberculina	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Usualmente positiva
Interferón-γ	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Usualmente positiva
Cultivo	Negativo	Negativo	Negativo	Puede ser positivo	Positivo
Gram de esputo	Negativo	Negativo	Negativo	Usualmente negativo	Positivo (negativo en algunos casos)
Contagiosidad	No	No	No	Esporádicamente	Si
Síntomas	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Leve o negativos	De leves a severos
Tratamiento	Ninguno	Ninguno	Terapia preventiva dependiendo de la población	Terapia estándar	Terapia estándar

Tabla 6.1. Métodos diagnósticos de Tuberculosis

las recomendaciones recientes sugieren que no se tenga en cuenta la vacunación previa, siempre y cuando se presente algún factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

En pacientes inmunodeprimidos, incluyendo infección por VIH, se acepta como positiva cualquier grado de induración de la prueba.

Debe tenerse muy presente lo que significa una prueba positiva para la tuberculina. Esta prueba **sólo traduce la existencia de inmunidad cutánea** (hipersensibilidad retardada o de tipo IV) frente a *M. tuberculosis* que a su vez puede haberse adquirido tras la infección previa (aún sin haber desarrollado sintomatología de enfermedad activa), mediante vacunación o tras el contacto con determinadas micobacterias ambientales distintas de *M. tuberculosis* (habitualmente no patógenas) (**Tabla 6.2**).

Falsos negativos	Falsos positivos
- Edades extremas - Inmunodeficiencia (infección VIH, tratamientos inmunosupresores, malnutrición proteica, enfermedad neoplásica) - Fase prealérgica ("periodo ventana") - Tuberculosis miliar o con afectación de serosas (pleuritis) - Anergia cutánea (sarcoidosis, insuficiencia renal crónica) - Proceso febril intercurrente - Vacunación con virus vivos - Error en la realización o interpretación de la prueba	- Vacunación previa con BCG - Infección por micobacterias ambientales - Error en la realización o interpretación de la prueba

Tabla 6.2. Causas de falsos positivos y falsos negativos en la prueba de la tuberculina

Ensayos de liberación de interferón-γ

A fin de subsanar algunas de las limitaciones de la prueba de la tuberculina, en los últimos años se han desarrollado diversas técnicas basadas en la detección y cuantificación in vitro en el suero del interferón-γ sintetizado por los linfocitos T de memoria (habitualmente CD45RO), activados tras ser expuestos al antígeno de *M. tuberculosis*.

Se consideran más específicos que la prueba de la tuberculina, pues los antígenos empleados en este estímulo son exclusivos de *M. tuberculosis* y, por tanto, carece de reactividad cruzada con otras mico-

bacterias. Su principal limitación radica en su menor sensibilidad en sujetos con algún tipo de inmunodeficiencia celular (particularmente infección por VIH); tampoco se ha aclarado aún su utilidad en el diagnóstico de enfermedad activa o en la monitorización del tratamiento.

Técnicas microbiológicas directas (ENURM, 16-62)

El diagnóstico definitivo de la enfermedad tuberculosa pasa por la demostración de *M. tuberculosis* en alguna muestra biológica del paciente tras su cultivo en medios específicos (Löwenstein-Jensen o Middlebrook) (ENURM, 11-72; 10-79). Hay que recordar que la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes con las tinciones de Ziehl-Neelsen o auramina es muy sugestiva de tuberculosis, particularmente en un contexto clinicoradiológico apropiado, pero no es patognomónica. Por ejemplo, la baciloscopia en orina puede resultar falsamente positiva por la presencia de *M. smegmatis*. **Estos últimos tienen una duración media de ocho semanas (ENURM, 12-40).**

El mejor método para la obtención de muestras en niños es el aspirado gástrico matutino (ENURM, 11-34).

Otros métodos de detección incluyen el cultivo en medio líquido (BACTEC), que resulta más rápido que el cultivo clásico (tarda tan sólo dos semanas), y las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos mediante sondas de ADN marcado o PCR (especialmente útiles en tuberculosis con escasa carga bacilar, como la meningitis).

Radiología de tórax

En todo paciente con sospecha de tuberculosis hemos de realizar una radiografía torácica, pudiéndose encontrar múltiples imágenes: imagen de neumona, derrame pleural, imagen contada, neumonitis, etc.

6.4. Manifestaciones clínicas

Tuberculosis pulmonar (ENURM, 23-76)

- Neumonía tuberculosa.** La **primoinfección** tuberculosa cursa, en general, de forma asintomática o paucisintomática, produciendo una neumonitis inespecífica que afecta fundamentalmente a lóbulos medios o inferiores, y que se acompaña de

adenopatías hiliares. Es la forma de predominio en la infancia (**Figura 6.1**) (**ENURM, 14-76**).

La **reactivación** tuberculosa afecta fundamentalmente a los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores y a los segmentos superiores de los lóbulos inferiores. La clínica suele ser insidiosa, con febrícula, malestar general, pérdida de peso, sudoración nocturna, tos persistente y expectoración en ocasiones hemoptoica. Hay que recordar que los pacientes con silicosis y carcinoma pulmonar tienen mayor predisposición a la tuberculosis pulmonar. La enfermedad es muy contagiosa y requiere aislamiento inicial del paciente (dos semanas desde el inicio del tratamiento).



Figura 6.1. Tuberculosis cavitada

- **Pleuritis tuberculosa.** Ocasiona un cuadro de derrame pleural. En niños y adultos jóvenes puede ser la manifestación de una primoinfección tuberculosa. Suele ser unilateral, de comienzo brusco y habitualmente cursa con un exudado de predominio linfocitario que, característicamente, presenta pobreza de células mesoteliales, elevación de las cifras de la isoenzima 2 de la adenosindeaminasa (ADA2), y cifras bajas de amilasa. La presencia de bacilos tuberculosos en el líquido pleural es poco frecuente, por lo que una baciloscopia negativa no excluye el diagnóstico de la enfermedad, que habitualmente debe realizarse mediante pleuroscopia y biopsia (demostrándose bacilos en el interior de los granulomas). La prueba de la tuberculina puede ser negativa hasta en la tercera parte de los casos. Si no se asocia a neumonía, la enfermedad es poco contagiosa, ya que no existe contacto del germen con el exterior.

Tuberculosis miliar o diseminada

Se produce por la diseminación hematógena en personas con alteración grave del sistema inmunitario. Es más frecuente en ancianos. Presenta un comienzo clínico agudo o insidioso, predominando los síntomas constitucionales y la fiebre (de hecho, la enfermedad puede cursar como fiebre de origen desconocido). Se cita como patognomónicos la presencia de tubérculos en la coroides en el fondo de ojo, pero esto es poco frecuente.

La radiografía de tórax suele presentar un patrón micronodular típico “en grano de mijo”, si bien debe tenerse en cuenta que puede ser normal (**Figura 6.2**). El diagnóstico se suele realizar mediante cul-

tivos de esputo, jugo gástrico, orina (la baciloscopia en orina tiene buena rentabilidad diagnóstica) y médula ósea (positiva en el 50% de los casos); cuando no se encuentran bacilos ácido-alcohol resistentes, el procedimiento de elección es la biopsia hepática. La prueba de la tuberculina suele ser negativa. Es una forma de enfermedad poco contagiosa.



Figura 6.2. Tuberculosis miliar

La **tuberculosis ganglionar** es la forma más frecuente de tuberculosis extrapulmonar. Según su localización la TBC ganglionar puede ser intra o extratorácica, llamada también linfadenitis periférica (**ENURM, 22-37a**).

Tuberculosis extrapulmonar (**ENURM, 16-71**)

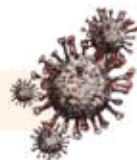
Se puede manifestar en tres contextos: en el seno de una tuberculosis miliar, simultáneamente a una reactivación pulmonar, o bien en ausencia de enfermedad pulmonar activa (de hecho, menos del 50% tienen alteraciones radiográficas en el tórax) (**Figura 6.3**).

- **Meningitis tuberculosa.** Suele ser una forma de meningitis subaguda o crónica que afecta fundamentalmente a la base encefálica y se acompaña de parálisis de pares craneales (especialmente, los oculomotores), confusión, letargia y signos meníngeos; ocasiona secuelas neurológicas hasta en el 25% de los casos tratados. Algunos pacientes desarrollan tuberculomas (granulomas de gran tamaño) meníngeos o cerebrales que cursan con convulsiones y se manifiestan años después de la infección meníngea. El líquido cefalorraquídeo suele presentar linfocitosis (si bien en fases muy precoces la pleocitosis es de predominio polimorfonuclear), aumento de proteínas y glucorraquia baja. En el tratamiento, además de medicación antituberculosa, se aconseja tratamiento con esteroides para disminuir las secuelas (**ENURM, 13-71**).

Recuerda

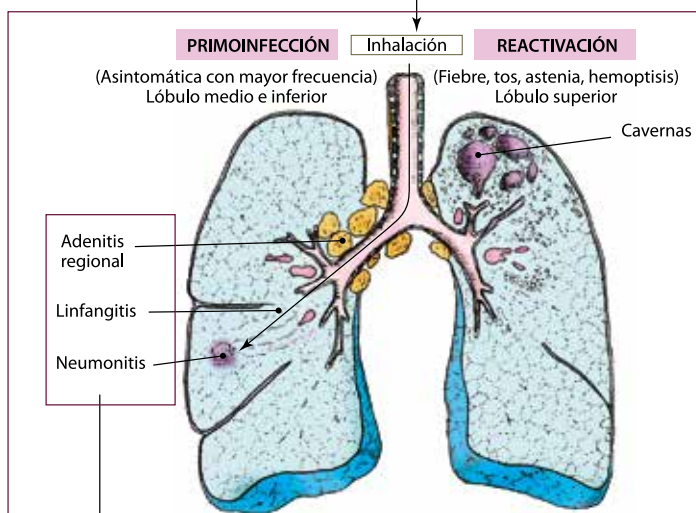
→ La meningitis por *Listeria* también puede cursar con afectación de pares craneales, pero en este caso por la presencia de romboencefalitis (**ENURM, 23-76**).

- **Tuberculosis genitourinaria.** Por diseminación hematógena se produce infección renal, que se extiende por la vía



Vía respiratoria

Paciente con tuberculosis
BACILÍFERO (Aerosol con *M. tuberculosis*)



Diseminación hematogena

Imunidad celular → Mantoux positivo

Eficaz → Control inmunológico de la infección
Bacilos latentes en los macrófagos
Inmunodepresión (meses-años después)

Ineficaz → Diseminación de la infección

Reactivación

TBC miliar

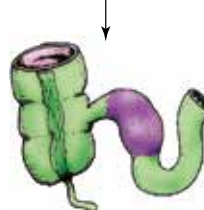


Inmunodeprimidos
Infiltrados micronodulares diseminados en la Rx
Mantoux negativo con frecuencia
Neumonía
Meningitis
Serositis
Tubérculos coroideos en fondo de ojo

Meningitis
Curso subagudo-crónico
Afecta a la base del encéfalo: pares craneales, hidrocefalia...
LCR: mononucleares y proteínas altas. Glucosa baja

Vía digestiva

Leche (*M. bovis*)



Ileítis

Chancro tuberculoso
Lupus vulgar (más fr.): nódulos con aspecto de jalea de manzana en cara y cuello
Tubércúlides: eritema nodoso, eritema indurado de Bazin

Diseminación por contigüidad



Pericarditis

Pleuritis

Derrame con aumento de linfocitos y del ADA
Pocas células mesoteliales, bacilos y glucosa
Con frecuencia diagnóstico por biopsia

TBC ósea

Enf. Pott (espondilitis): afecta al cuerpo vertebral con aplastamiento y cifosis
Abscesos fríos y fístulas

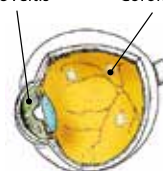
Espondilitis



Afección ocular

Uveítis

Coroiditis



Vía cutánea

Lupus vulgar

Piel

Genitourinaria

Localización extrapulmonar más frecuente (aunque lo es aún más en el ganglio linfático, si a éste se le considera un órgano como tal).
Infección renal vía hematogena y desciende vía urinaria a uréter, vejiga y genitales

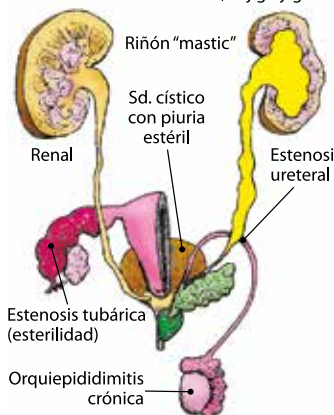


Figura 6.3. Patogenia y formas clínicas de la tuberculosis

urinaria hacia uréter, vejiga y órganos genitales. Constituye la localización extrapulmonar más frecuente de enfermedad tuberculosa (si se excluye la afectación ganglionar). Cursa típicamente con un cuadro de síndrome miccional y piuria estéril con orina ácida y hematuria (los cultivos son estériles precisamente porque no se han usado medios apropiados para micobacterias). La tuberculosis genital masculina suele afectar al epidídimo y la femenina, a las trompas, ocasionando además esterilidad.

- **Osteomielitis tuberculosa.** Fundamentalmente afecta a la columna dorsal (mal de Pott). Produce importante destrucción de los cuerpos vertebrales, con dolor y cifosis. Pueden existir abscesos fríos paravertebrales, que se extienden por las fascias y drenan en localizaciones lejanas a la columna. No suele ser preciso su drenaje, ya que responden a la medicación. La tuberculosis articular afecta fundamentalmente a grandes articulaciones de carga, como caderas y rodillas.

Recuerda

→ Por el contrario, la espondilodiscitis por *Brucella* afecta fundamentalmente a la columna lumbar.

- **Adenitis tuberculosa.** Constituye la forma más frecuente de tuberculosis extrapulmonar y es más habitual en niños (ENURM, 23-68; 13-67) y en adultos coinfectados por el VIH. Puede aparecer como enfermedad localizada fundamentalmente en el cuello (escrófula) o en forma de adenopatías generalizadas. El ganglio tiene consistencia gomosa, no suele ser doloroso y puede fistulizar a piel drenando de forma espontánea material caseoso. En ocasiones, es necesaria la resección quirúrgica.
- **Serositis, pericarditis y peritonitis, además de las citadas pleuritis y meningitis.** Al igual que en la pleuritis, la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes es poco frecuente, por lo que el diagnóstico suele ser difícil. La determinación de ADA es de gran utilidad. La pericarditis puede evolucionar hacia una pericarditis constrictiva, por lo que deben utilizarse corticoides en el tratamiento. La peritonitis tuberculosa suele adquirirse por vía hematógena y, en ocasiones, se asocia por contigüidad a tuberculosis intestinal; esta última produce un cuadro clínico muy semejante a la enfermedad inflamatoria intestinal, siendo el íleon distal y el ciego las localizaciones más frecuentes.
- **Tuberculosis cutánea.** Infrecuente en la actualidad, puede presentar diversas formas: lupus vulgaris, eritema indurado de Bazin, lesiones miliares, o úlceras y abscesos.

Regímenes de primera línea

En la actualidad, el tratamiento de la enfermedad tuberculosa debe incluir la administración de cuatro fármacos (fase intensiva): isoniácida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E) durante dos meses, prosiguiendo después con H y R a lo largo de cuatro meses más hasta completar un total de seis meses. Hasta hace poco tiempo, el tratamiento se basaba en tres fármacos (H, R y Z), y el E sólo se añadía en caso de que se sospechara una cepa resistente. Sin embargo, la prevalencia en nuestro medio de cepas con resistencia primaria a la H es superior al 4% actualmente, circunstancia que ha obligado a modificar las recomendaciones anteriores. Una vez que se demuestre en el antibiograma la sensibilidad a todos los fármacos se puede retirar el E, y completar así los dos primeros meses con tres fármacos (Tabla 6.3) (ENURM, 08-80).

Primera línea	Segunda línea
• Bactericidas: - Isoniácida (H) - Rifampicina (R) - Pirazinamida (Z) • Bacteriostáticos: - Etambutol (E)	• Administración oral: - PAS (ácido para-amino-salicílico) - Cicloserina - Etionamida/protionamida - Fluoroquinolonas (moxifloxacino, levofloxacino, ofloxacino) • Inyectables. - Capreomicina - Amikacina - Kanamicina • Otros (menos eficaces o con menor experiencia): - Linezolid - Clofazimina - Claritromicina - Amoxicilina-ácido clavulánico

Tabla 6.3. Fármacos empleados en el tratamiento de la tuberculosis

Constituye una excepción a esta pauta el tratamiento de la tuberculosis en el paciente con silicosis, que deben recibir los cuatro fármacos durante dos meses y continuar después con H y R siete meses más, hasta cumplir un total de nueve meses.

Como norma general, el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con VIH es similar a la población general. En general, la respuesta al tratamiento en este grupo de pacientes es similar a la de los no infectados por VIH. Únicamente si la carga de t-CD4 es menor de 100 células/μl se recomienda prolongar la segunda fase hasta completar nueve meses. Para disminuir la incidencia del síndrome de reconstitución inmune en pacientes con inmunodepresión avanzada, se recomienda demorar la introducción del tratamiento antirretroviral hasta completar la fase intensiva del tratamiento antituberculoso.

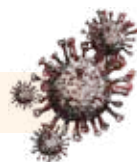
Por otra parte, algunas formas de tuberculosis extrapulmonar (meníngea, osteoarticular y miliar) pueden recibir tratamiento durante 9 o 12 meses, aunque no existe clara evidencia de su utilidad. Los corticoides están especialmente recomendados durante las fases iniciales del tratamiento de la meningitis y la pericarditis.

A. Fármacos de primera línea

- **Isoniácida (H).** Es el fármaco más importante. Actúa de forma bactericida sobre las poblaciones bacilares en multiplicación, y de forma bacteriostática sobre los bacilos en reposo. Presenta

6.5. Tratamiento de la enfermedad tuberculosa

Los distintos regímenes disponibles para el tratamiento de la enfermedad tuberculosa implican la administración simultánea de varios fármacos a lo largo de un mínimo de seis meses, a fin de disminuir la aparición de resistencias.



metabolismo hepático y no precisa reducción de dosis en casos de disfunción renal no avanzada.

Efectos adversos:

- Hepatotoxicidad. Es el más importante. Hasta en el 10% de los casos existe elevación de transaminasas, que no requiere su suspensión si no multiplica por cinco los valores normales para enzimas de citólisis (GOT y GPT), o en tres los valores normales para enzimas de colestasis (GGT y fosfatasa alcalina). La hepatotoxicidad es más frecuente en varones, alcohólicos y ancianos.

También es más frecuente cuando se asocia a la R u otros fármacos hepatotóxicos.

- Neuropatía periférica. Se produce por disminución de la vitamina B₆ (piridoxina), como consecuencia del incremento de su excreción urinaria.

- **Rifampicina (R).** El segundo en importancia. Actúa sobre las poblaciones bacilares en multiplicación activa, tanto a nivel intracelular como extracelular. Actúa como inductor enzimático, provocando interacciones medicamentosas con los fármacos que se metabolizan por el citocromo P450 (especialmente relevante con algunos fármacos antirretrovirales).

Efectos adversos:

- Hepatotoxicidad. Es el más importante, puesto que potencia la de la H.
- Fenómenos de hipersensibilidad.
- Síndrome gripal.
- Nefrotoxicidad, frecuentemente de naturaleza inmunomediada (nefritis intersticial inmunoalérgica y glomerulonefritis).
- Tinción anaranjada de las secreciones corporales.

- **Pirazinamida (Z).** Bactericida por mecanismo poco conocido, actúa sobre la población bacilar latente en el interior de los macrófagos en un medio ácido (sólo es activa con un pH < 6).

Efectos adversos:

- Hiperuricemia, que si bien es muy frecuente, rara vez resulta sintomática u obliga a la suspensión.
- Hepatotoxicidad, poco frecuente y que no potencia la de la H o R.
- Fiebre.

- **Etambutol (E).** Es un tuberculostático. Actúa sobre las poblaciones bacilares en proceso de multiplicación activa. Debe disminuirse su dosis en situación de insuficiencia renal.

Efectos adversos:

- Neuritis óptica, cuya primera manifestación es una alteración en la percepción de los colores. Por este motivo, no se recomienda su administración en niños menores de cinco años en los que podría resultar difícil detectar precozmente este fenómeno.

- Neuropatía periférica.
- Hiperuricemia, menos frecuente que con la Z.

La estreptomycin está en desuso para el manejo de la tuberculosis, ya no se considera de primera de línea. Alta toxicidad y resistencia en la actualidad.

6.6. Tratamiento de la infección tuberculosa latente. Vacunación

Pautas

La pauta más habitual consiste en la administración de H durante seis meses, con suplementos de vitamina B₆ para prevenir la neurotoxicidad. En pacientes con infección por VIH se recomienda prolongar su duración hasta los nueve o 12 meses, así como en sujetos inmunodeprimidos o ante la existencia de lesiones fibróticas residuales en la radiografía de tórax (que pueden sugerir secuelas de una tuberculosis previa mal curada). En niños, conversores recientes (a lo largo de los últimos dos años) y convivientes se aconsejan pautas de nueve meses.

Indicaciones (Figura 6.4)

Vacunación

La única vacuna disponible hoy en día frente a la tuberculosis es la BCG. Ha demostrado su eficacia a la hora de reducir la incidencia de formas meníngeas y diseminadas en la población pediátrica, particularmente en países con elevada prevalencia. Su eficacia en la prevención de la tuberculosis pulmonar es discutible. Está contraindicada en pacientes VIH e inmunodeprimidos en general.

Preguntas ENURM

- ENURM 2023: 68, 76
- ENURM 2022: 67a
- ENURM 2021: 44a, 32c
- ENURM 2016: 62, 71
- ENURM 2014: 76
- ENURM 2013: 67, 71
- ENURM 2012: 40
- ENURM 2011: 34, 72
- ENURM 2010: 79
- ENURM 2008: 80

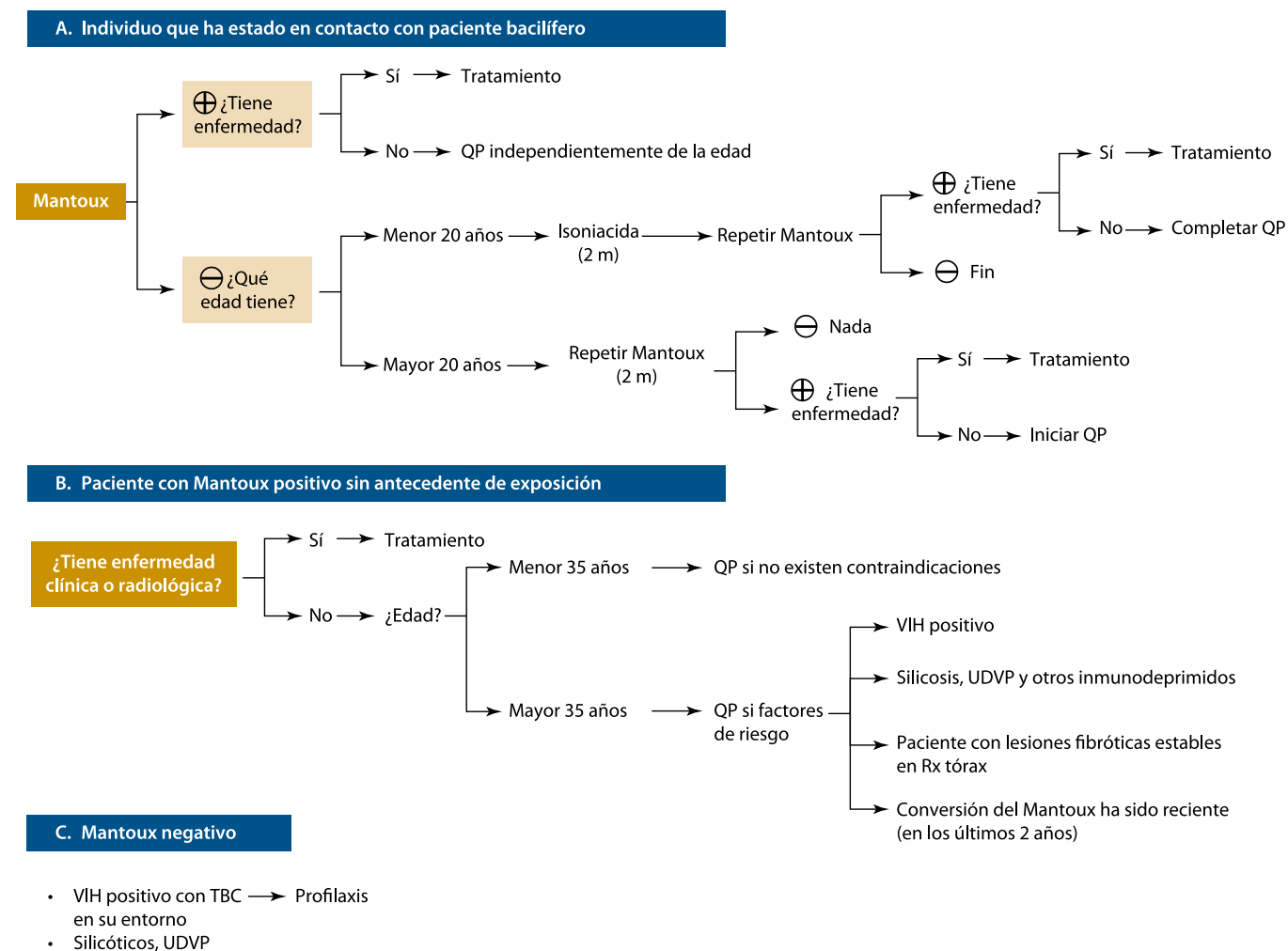


Figura 6.4. Indicaciones de tratamiento en infección tuberculosa latente



Infecciones de partes blandas. Infecciones por mordeduras y arañazos

7.1. Celulitis (ENURM, 22-15b; 21-66c)

La celulitis es una infección localizada que afecta al tejido celular subcutáneo y a la fascia subyacente, sin afectación de los planos musculares. Puede aparecer como complicación de heridas previas o en pacientes con enfermedades debilitantes *Clostridium* y, en diabéticos, grandes quemados o inmunodeprimidos, *Mucor*, *Pseudomonas* o *Aspergillus*. La celulitis por *Erysipelothrix rhusiopathiae* es típica de manipuladores de carne y pescaderos.

La misma se puede dividir en:

- **Celulitis purulenta:** caracterizada por nódulos fluctuantes y dolorosos a nivel de dermis o a nivel subcutáneos, la causa más común es *Staphylococcus Aureus* "virulencia dada por el factor de Panton-Valentine".
- **Celulitis no purulenta:** caracterizada por edema y eritema a nivel de piel, pero sin presencia de nódulos subcutáneos, causada por *Streptococcus* beta-hemolíticos, siendo el más frecuente el *S. Pyogenes*.

7.2. Fascitis necrotizante

Se trata de una infección localizada en el plano fascial superficial. Anteriormente denominada "gangrena estreptocócica", se ha demostrado que su causa, además del estreptococo del grupo A, suele implicar una etiología mixta (bacterias aerobias y anaerobias). Es muy frecuente en diabéticos, en los que suele afectar a los pies, apareciendo tras pequeñas heridas o traumatismos, si bien en ocasiones no se identifica una puerta de entrada.

Inicialmente produce dolor localizado con eritema y edema que evolucionan hacia la formación de vesículas; la infección se extiende por el espacio interfascial y llega, en un alto porcentaje de casos, a producir miositis (con elevación de los niveles séricos de CPK).

Recuerda

→ En las infecciones necrotizantes de partes blandas, el desbridamiento quirúrgico agresivo es incluso más importante que el tratamiento antibiótico.

En las fases iniciales de la infección es característico que haya una disociación entre el dolor intenso que refiere el paciente y la escasa afectación cutánea que objetiva el médico. Puede asociar

toxicidad sistémica con insuficiencia renal, fracaso multiorgánico y *shock* (*shock* tóxico estreptocócico). El tratamiento requiere desbridamiento quirúrgico agresivo y tratamiento antibiótico con penicilina G y clindamicina (que además inhibe la síntesis de la toxina bacteriana) (Figura 7.1). Los pacientes con fascitis estreptocócica pueden beneficiarse también de la infusión de dosis altas de inmunoglobulinas para neutralizar la acción de la toxina que produce esta bacteria.



Figura 7.1. Fascitis necrotizante por *Streptococcus pyogenes* tras el desbridamiento quirúrgico

La gangrena de Fournier constituye un tipo específico de fascitis necrotizante de localización escrotal y perineal, producida por una infección mixta (aerobios y anaerobios). La neutropenia y los tumores son factores de riesgo para su desarrollo, además de la diabetes.

7.3. Gangrena gaseosa

Se produce habitualmente por *Clostridium perfringens* (ENURM, 11-4) (80-90% de los casos). Las bacterias del género *Clostridium* son bacilos grampositivos anaerobios (ENURM, 11-6), encapsulados y esporulados. Suele existir un antecedente traumático evidente (heridas sucias y penetrantes con lesión vascular). Sin embargo, en pacientes neutropénicos, con neoplasias gastrointestinales, diverticulosis o radioterapia abdominal, puede producirse gangrena sin antecedente traumático, generalmente secundaria en esos casos a *C. septicum*.

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

Clostridium perfringens posee una toxina hemolítica que explica las crisis hemolíticas que pueden acompañar a las sepsis clostridiales. El tratamiento requiere desbridamiento quirúrgico y antibioterapia con penicilina G asociada a clindamicina.

7.4. Infecciones por mordeduras y arañazos de animales

Los perros suelen ser la causa más frecuente de mordedura por animales y las extremidades superiores son la localización más habitual, afectando con más frecuencia a los niños. Los principales agentes responsables son *Pasteurella multocida*, *Staphylococcus aureus*, estreptococos, *Eikenella corrodens* y *Capnocytophaga canimorsus* (Tabla 7.1). El tratamiento de elección es la amoxicilina-ácido clavulánico.

P. multocida (bacilo gramnegativo nutricionalmente exigente) es uno de los principales microorganismos responsables de mordeduras y arañazos de animales, es característica la existencia de una celulitis alrededor de la herida, y en pacientes cirróticos puede producir bacteriemia. También puede ocasionar artritis e infecciones respiratorias.

Capnocytophaga canimorsus (antiguamente denominado bacilo DF-2) es un bacilo gramnegativo que se asocia a septicemia y CID tras mordedura de perro en esplenectomizados y alcohólicos inmunodeprimidos; se trata igualmente con amoxicilina-ácido clavulánico.

El tratamiento general de las heridas por mordedura de animales comprende la irrigación copiosa y desbridamiento de la lesión. Los antibióticos deben utilizarse en heridas de más de 12 horas de evolución y

heridas en las manos o la cara. Amoxicilina-ácido clavulánico cubre la mayoría de patógenos posibles. Debe valorarse la indicación de profilaxis contra el tétanos y la rabia. (ENURM, 19-18).

La enfermedad por arañazo de gato suele estar causada por *Bartonella henselae*. Es más frecuente en niños, y suele producir una lesión papulocostrosa con linfadenopatía regional autolimitada en 3-6 semanas. Histológicamente cursa con una inflamación granulomatosa. La localización más frecuente son las manos y no requiere tratamiento antibiótico

Celulitis tras mordedura de perro o gato	• <i>Pasteurella multocida</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Eikenella corrodens</i>
Sepsis tras mordedura de perro	<i>Capnocytophaga canimorsus</i>
Fiebre por mordedura de rata	• <i>Actinobacillus muris</i> (antes <i>Streptobacillus moniliformis</i>) • <i>Spirillum minus</i>
Enfermedad por arañazo de gato	• <i>Bartonella henselae</i> • <i>Afipia felis</i>

Tabla 7.1. Cuadros producidos por la mordedura de animales

7.5. Infecciones por mordedura humana

Suelen ser infecciones polimicrobianas en las que están implicados anaerobios, *S. aureus*, bacterias del grupo HACEK (entre las que se incluyen *Eikenella corrodens*) y estreptococos. Las manos, cara y cuello son las localizaciones más frecuentes; en ocasiones se complican con osteomielitis o artritis. En su tratamiento puede utilizarse amoxicilina-ácido clavulánico, clindamicina o cefoxitina.

E. corrodens suele ser responsable de la denominada infección de la herida "en puño cerrado", que se produce en el dorso de la mano y se puede diseminar a través de las vainas de los tendones de los músculos extensores. Esta infección se produce en el sujeto que da un puñetazo a otro en la cara y se clava los dientes incisivos de su adversario en el dorso de la mano.

Preguntas ENURM

→ ENURM 2022: 14b, 15b

→ ENURM 2021: 65c, 66c

→ ENURM 2019: 18

→ ENURM 2011: 4, 6

Infecciones del sistema nervioso



8.1. Meningitis

Concepto

La inflamación de las meninges se identifica por la presencia de leucocitos en LCR. Las meningitis pueden ser de etiología infecciosa o no infecciosa (por ejemplo, química, postradioterapia o neoplásica). Entre las etiologías infecciosas se distinguirán las de origen viral, bacteriano y fúngico. Existe un pequeño porcentaje de meningitis con etiología parasitaria, generalmente correspondiente a las denominadas amebas de vida libre (*Naegleria*, *Acanthamoeba* y *Balamuthia*). El término "meningitis aséptica" es un término confuso que se aplica a aquellas meningitis, habitualmente linfocitarias, en las que los estudios microbiológicos habituales no revelan una etiología infecciosa aparente; sin embargo, mediante técnicas de biología molecular se puede demostrar en la mayor parte de los casos la implicación de virus. La causa más frecuente de meningitis son las virales, sobre todo por enterovirus "especialmente coxsackievirus".

Otros agentes que originan meningitis viral son: virus herpes simple (VHS) tipo 2 (casi siempre asociado a herpes genital primario), VIH (la meningoencefalitis puede formar parte del síndrome retroviral agudo), virus de la parotiditis, virus de la coriomeningitis linfocitaria (zoonosis transmitida por la inhalación de excrementos de roedores) o ciertos arbovirus. El virus herpes simple (VHS) tipo 2 se ha asociado en algunos casos a la meningitis linfocitaria recurrente (meningitis de Mollaret).

Etiología (Tabla 8.1)

Clínica

Las meningitis virales son cuadros de fiebre, cefalea, con escasa rigidez de nuca, mientras que las meningitis bacterianas son cuadros más explosivos y recortados en el tiempo, con fiebre elevada, cefalea, rigidez de nuca marcada (ENURM, 23-63; 09-78), signos meníngicos positivos (Kernig y Brudzinski), náuseas y vómitos, sudoración y posturación. En ocasiones se puede complicar con afectación de pares craneales (IV, VI y VII), confusión o convulsiones. Cuando las lesiones son extensas en niños, la epilepsia puede ser una secuela. En caso de meningococemia diseminada puede aparecer un exantema maculohemorrágico diseminado, en ocasiones hemorrágico, así como una insuficiencia suprarrenal aguda por necrosis hemorrágica de la glándula (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). Hay que recordar que la ausencia de fiebre o de signos meníngicos no excluye la posibilidad de meningitis (particularmente en ancianos o inmunodeprimidos).

Grupos de edad	
Menores de 3 meses	<i>Streptococcus agalactiae</i> - Enterobacterias <i>Listeria monocytogenes</i>
Entre 3 meses y 5 años	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
Entre 5 y 20 años	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Entre 20 y 55 años	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>
Mayores de 55 años	<i>Streptococcus pneumoniae</i> - Enterobacterias <i>Listeria monocytogenes</i>
Situaciones específicas	
Embarazo, puerperio, alcoholismo, neoplasia, inmunosupresión celular	<i>Listeria monocytogenes</i>
Neurocirugía, TCE	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Derivación de LCR	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Fractura de la base del cráneo, fistula de LCR	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Endocarditis infecciosa	<i>Staphylococcus aureus</i>
Déficit de complemento (C5-C9)	<i>Neisseria meningitidis</i>
Inmunosupresión celular (VIH)	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

Tabla 8.1. Etiología de la meningitis de etiología no viral (ENURM, 18-76)

Diagnóstico

Se realiza mediante el análisis citológico, bioquímico y microbiológico de LCR. Es muy importante recordar que, antes de realizar una punción lumbar, hay que descartar hipertensión intracraneal, mediante la visualización del fondo de ojo y, si fuese necesario, la realización de una TC craneal (Figura 8.1) (ENURM, 16-36; 12-78; 10-65).

- En el caso de **meningitis virales**, lo característico es la presencia de moderado número de células (< 1.000/μl) con predominio de linfocitos (aunque pueden ser PMN las primeras 24 horas), glucorraquia normal, con proteínas normales o ligeramente aumentadas (Tabla 8.2).
- En las **meningitis bacterianas** (también denominadas purulentas) predominan los PMN, la glucorraquia está disminuida (< 40 mg/dl, aunque siempre hay que medirla en comparación relativa con la glucosa en sangre) y las proteínas elevadas. La tinción de Gram y cultivo de LCR ayudan a la filiación etiológica. La presencia de niveles elevados de proteína C reactiva en sangre periférica orienta hacia la etiología bacteriana del cuadro. En los casos

que han recibido tratamiento antibiótico previo y el Gram y el cultivo del LCR son negativos, la prueba de aglutinación de partículas de látex para la detección de antígenos de *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae* serotipo b y estreptococos del grupo B es de gran utilidad para obtener un diagnóstico rápido (ENURM, 21-32a; 08-65).

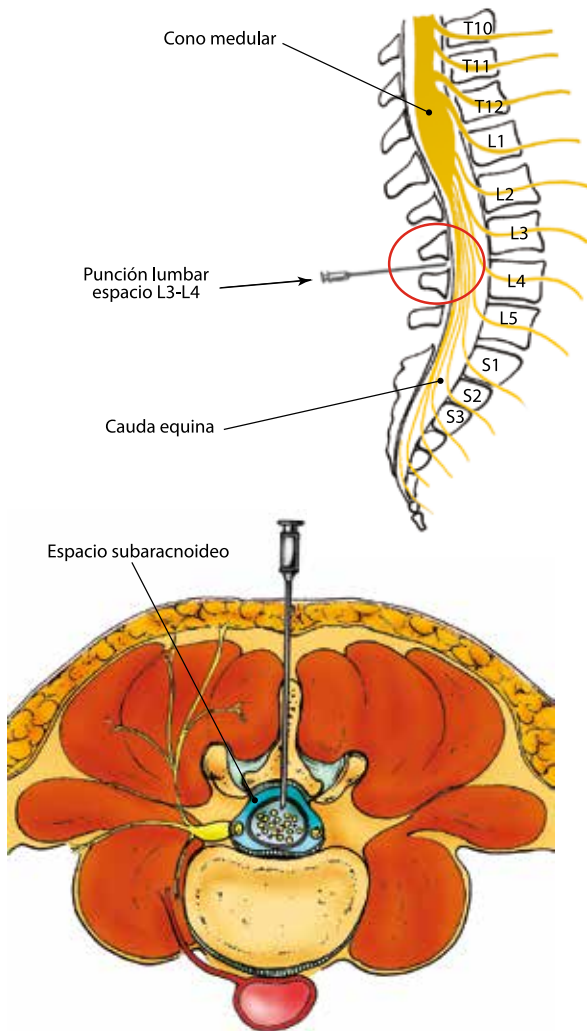


Figura 8.1. Técnica empleada en la punción lumbar

Recuerda

→ En la meningitis tuberculosa, la baciloscopia del LCR puede ser negativa.

- Por último, las denominadas **meningitis subagudas** se caracterizan por un LCR con aumento de células de predominio linfocítico, glucosa disminuida (en el caso de la meningitis tuberculosa, con frecuencia es < 25 mg/dl) y proteínas elevadas. En este grupo se incluye la meningitis tuberculosa, la fúngica, la carcinomatosis meníngea y la producida por algunas bacterias como *Brucella* o *Treponema pallidum*.

Tratamiento

Hay que destacar que la meningitis bacteriana es una urgencia médica, potencialmente mortal en cuestión de horas, de modo que la simple sospecha clínica es razón suficiente para iniciar tratamiento inmediato, por poco tiempo que se pueda demorar la realización de la punción lumbar o la TC (ENURM, 19-60; 14-79).

Las meningitis víricas se tratan de forma sintomática (exceptuando las herpéticas, que se tratan con aciclovir por vía parenteral). El tratamiento empírico de las bacterianas dependerá de la etiología que se sospeche según las edades y factores de riesgo nombrados previamente. En el **recién nacido** se debe asociar ampicilina (que cubrirá *Listeria*) y gentamicina, o cefotaxima y ampicilina. En **niños mayores y en el adulto**, el tratamiento inicial debe hacerse con una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona). Si existe la posibilidad de que *Listeria* esté implicada, se debe asociar ampicilina de forma empírica.

En pacientes posneuroquirúrgicos, con derivación de LCR, o con traumatismo craneoencefálico, se debe iniciar tratamiento empírico con vancomicina y cefepima (cubriendo así neumoco, *S. aureus* y *Pseudomonas*).

En estudios realizados en niños se ha demostrado que la administración de **corticoides** (de forma simultánea a la primera dosis de antibiótico, o bien inmediatamente antes) disminuye la incidencia de complicaciones al reducir la inflamación meníngea, principalmente en la base del cráneo y en infecciones por *H. influenzae*. También se ha demostrado de forma más reciente su utilidad en adultos, particularmente en meningitis neumocócica.

Profilaxis y vacunación (ENURM, 10-66)

El calendario vacunal de España incluye la vacuna anti-meningococo C y anti-H. *influenzae* serotipo b. Existe vacuna antineumocócica, que estaría indicada en grupos especiales de población (mayores de 65 años, inmunodeprimidos o con enfermedades crónicas).

Las indicaciones de quimioprofilaxis en meningitis meningocócica se muestran en la **Figura 8.2**. Ésta se realizará con dosis única de ceftriaxona intramuscular, rifampicina oral 2 días o ciprofloxacino oral en dosis única.

	↑ PMN ↓ GLUCOSA	↑ LINFOCITOS ↓ GLUCOSA	↑ LINFOCITOS GLUCOSA NORMAL
Causas infecciosas	- Bacteriana <i>Listeria</i> - Ocasionalmente en: - Tuberculosis precoz - Viral precoz - Algunos virus	- Tuberculosa <i>Listeria</i> - Fúngica - Neurosífilis - Neurobrucelosis - Algunos virus†: - Parotiditis - VCML‡	- Viral - Encefalitis viral* - Leptospirosis - Infecciones parameningeas (pueden presentarse con PMN)
Causas no infecciosas	- Química - Behçet	- Carcinomatosis - Sarcoidosis	- Encefalomielitis postinfecciosas - Enfermedades desmielinizantes

†: de forma ocasional, pueden cursar con glucosa baja

‡: VCML: virus de la coriomeningitis linfocitaria

*: el LCR es similar al de la meningitis viral, aunque en alguna encefalitis, como la secundaria a virus herpes, puede contener hematías

Tabla 8.2. Características del LCR según etiología (ENURM, 19-58; 19-59).



8.3. Absceso cerebral

Se produce normalmente en el contexto de una infección por contigüidad desde el área ORL (sinusitis, otitis, foco dentario), presencia de un foco distante mediante embolia séptica (foco de endocarditis, produciendo en este caso con mayor frecuencia abscesos múltiples), o bien por inoculación directa (tras un traumatismo craneoencefálico o herida neuroquirúrgica). Los gérmenes más habituales son los estreptococos, aunque con frecuencia contienen una **flora mixta** que incluye anaerobios. Si es secundario a un foco ORL, la etiología típica es la flora saprófita de esas localizaciones (*Streptococcus* del grupo viridans y anaerobios). Si el origen fuese ótico, deberían considerarse también enterobacterias, incluida *Pseudomonas*. Si es secundario a endocarditis, el agente más probable es *S. aureus*. En casos de TCE o herida quirúrgica, deben considerarse *S. aureus* y *Pseudomonas*.

Clínicamente, el absceso cerebral produce principalmente cefalea con características de organicidad (> 80% de los casos). También puede producir focalidad neurológica según su localización (frecuentemente frontal o temporal), convulsiones, alteración del nivel de consciencia, signos de hipertensión intracraneal, y fiebre sólo en un tercio de los casos. En la TC se visualiza una lesión redondeada con captación de contraste en anillo, debido a la existencia de edema inflamatorio perilesional. La punción lumbar está contraindicada ante el riesgo de enclavamiento (ENURM, 08-69).

El tratamiento empírico depende de la etiología sospechada. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento antibiótico debe acompañarse del drenaje quirúrgico. Si es secundario a un foco ORL, la pauta antibiótica puede ser con una cefalosporina de tercera generación y metronidazol (que es el anaerobio que mejor atraviesa la barrera hematoencefálica).

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

8.4. Tétanos

Etiopatogenia

Producido por la exotoxina de *Clostridium tetani*, denominada tetanospasmina. *C. tetani* es un bacilo grampositivo anaerobio, esporulado y ubicuo en la naturaleza.

Puede infectar heridas sucias donde se produce in situ la toxina que, centripetamente por vía axonal, alcanza la médula espinal, actuando como inhibidora de la liberación de GABA en la célula inhibidora internuncial.

El GABA es un neurotransmisor que fisiológicamente actúa inhibiendo la actividad de la motoneurona. Por tanto, al inhibir la liberación de un inhibidor, da lugar a una hiperactivación de la neurona motora del asta anterior y la del sistema nervioso autónomo, responsable del cuadro clínico de espasmos e hipertonía muscular (del que deriva el nombre del cuadro: tétanos) (ENURM, 21-69c).

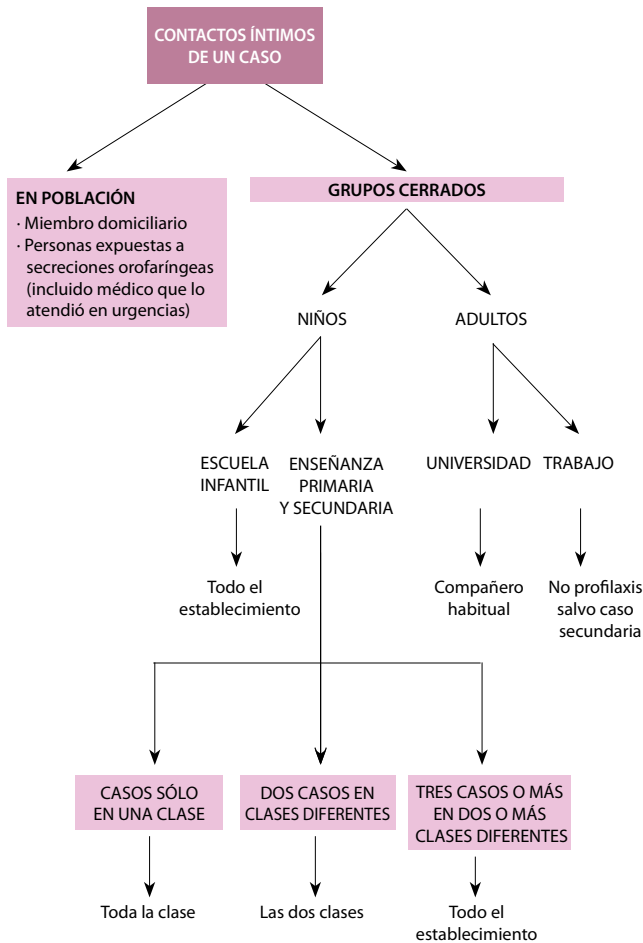


Figura 8.2. Indicaciones de quimioprofilaxis en la meningitis meningocócica

8.2. Encefalitis por virus herpes simple

Es la forma más frecuente de encefalitis esporádica en adultos inmunocompetentes. Producida por virus herpes simple tipo 1 (VHS-1) en adultos; en neonatos, el VHS-2 puede causar encefalitis en el seno de una infección perinatal. Clínicamente se manifiesta en forma de cefalea, fiebre y, característicamente, alteración del nivel de la consciencia en diferentes grados, desde estupor a coma profundo. En ocasiones se acompaña de focalidad neurológica o convulsiones (50% de los casos). La asociación de fiebre y focalidad del lóbulo temporal sugiere encefalitis por herpes simple.

El diagnóstico inicialmente debe ser clínico. En la TC o RM cerebral se pueden encontrar hipodensidades bilaterales a nivel temporal (más o menos bilaterales), y el EEG puede mostrar alteraciones en dicho lóbulo. El LCR se caracteriza por el incremento de linfocitos y proteínas, con glucosa normal, así como presencia de hemáties hasta en el 20% de los casos. El diagnóstico se realiza mediante la demostración de ADN del virus herpes en el LCR mediante PCR; esta es una prueba cuyos resultados se obtienen tardíamente, por lo que, ante un cuadro clínico sugestivo, se debe iniciar tratamiento empírico, de elección con aciclovir por vía intravenosa.

Clínica (ENURM, 22-67c, 16-67)

Comienza con un cuadro de cefalea, irritabilidad y rigidez muscular, tras una incubación de dos semanas (que resulta inversamente proporcional a la distancia entre el punto de inoculación y el SNC).

El periodo de estado se caracteriza por la presencia de trismo, risa sardónica, posición en opistótonos y espasmos que pueden afectar a las extremidades o a la musculatura respiratoria o laríngea. Además se acompaña de alteraciones vegetativas, tales como fiebre, diaforesis, taquicardia, hipertensión o hipotensión (ENURM, 12-30).

Cabe destacar que el nivel de consciencia se mantiene conservado en todo momento (la toxina actúa a nivel de la médula espinal). El cuadro evoluciona hacia la mejoría en cinco o siete días. La mortalidad depende de las complicaciones que surjan, como dificultad ventilatoria o infecciones, sobre todo, neumonía. Son signos de mal pronóstico del tétanos la aparición en un corto periodo de evolución entre el primer síntoma y la hospitalización (ENURM, 15-64).

Diagnóstico

Es clínico. En ocasiones se aísla la bacteria en la herida a partir de la que se ha iniciado el cuadro.

Tratamiento

Se realiza a varios niveles. Lo más importante es el tratamiento de soporte: el paciente debe ingresar en una UCI, sin estímulos visuales ni auditivos, garantizando una adecuada ventilación e hidratación y tratando precozmente las complicaciones que vayan surgiendo, principalmente infecciosas.

Se debe administrar, asimismo, gammaglobulina antitetánica y metronidazol o penicilina. El tétanos es una infección que deja inmunidad permanente.

8.5. Botulismo

Etiopatogenia

Producido por la toxina de *Clostridium botulinum*, que actúa a nivel presináptico inhibiendo la liberación de acetilcolina, y con ello impidiendo la contracción del músculo y dando lugar al cuadro de parálisis de motoneurona inferiores que caracteriza una parálisis flácida.

En el caso del botulismo infantil, lo característico es la ingesta de la bacteria con los alimentos (tradicionalmente con la miel) y la formación de la toxina en el tubo digestivo.

Recuerda

→ “Las 5 D”: diplopía, disartria, disfagia, parálisis descendente flácida, disnea “pudiendo afectar el diafragma”.

En el caso de los adultos, se puede adquirir la infección por contaminación de heridas, pero el cuadro típico es el de la ingesta de la toxina preformada con los alimentos (alimentos enlatados o conservas caseiras) (ENURM, 11-78). Existen ocho tipos de toxina botulínica, de los que los tipos A, B y E afectan al ser humano, siendo la A la causante de la enfermedad más grave. Pueden ser empleadas como agentes de bioterrorismo.

Recuerda

→ La asociación de parálisis de pares craneales con pupilas midriáticas y fotomotor abolido es muy sugestiva de botulismo.

Recuerda

→ Las parálisis por botulismo es una parálisis flácida descendente, mientras que la parálisis en el síndrome de Guillain-Barré clásicamente es ascendente “iniciando desde los pies”.

Clínica

Puede comenzar con síntomas digestivos, que se siguen de afectación neurológica que comienza por los nervios más cortos, inicialmente con parálisis de pares craneales altos (diplopía y midriasis), posteriormente pares bajos y finalmente músculos periféricos, de forma bilateral y simétrica. Al igual que el tétanos, no se acompaña de alteración de funciones corticales (ENURM, 12-72).

Diagnóstico

El diagnóstico se ve dificultado por la ausencia de fiebre a pesar de ser un cuadro infeccioso, por lo que es muy importante indagar sobre el antecedente epidemiológico de consumo de determinados alimentos.

El diagnóstico se realiza con la clínica y mediante el aislamiento de la toxina en sangre, heces, herida o alimentos. El líquido cefalorraquídeo es normal.

Tratamiento

Al igual que en el tétanos, es principalmente de sostén, desbridamiento de la herida, aceleración del tránsito intestinal, para disminuir la absorción, y administración de gammaglobulina antibotulínica de origen equino (con riesgo de desencadenar una enfermedad del suero). En niños no se emplea la antitoxina de origen equino, sino inmunoglobulina humana.

8.6. Rabia (ENURM, 20-33; 20-76; 19-17)

Etiopatogenia (ENURM, 18-35)

El virus de la rabia (ARN) pertenece al género *Lyssavirus*, integrado en la familia de los *Rhabdovirus*. La infección en el ser humano se produce tras la mordedura de un animal rabioso (perro, gato, alimañas,



murciélago). El tiempo de incubación es muy variable, con una duración media de uno a tres meses (ENURM, 09-40).

El virus se replica en las células musculares en el lugar de inoculación, asciende por los nervios hasta alcanzar el SNC, donde se replica en las neuronas (principalmente ganglios de la base y tronco encefálico); a través de los nervios autónomos se extiende a numerosos tejidos. Los pacientes eliminan el virus por saliva. Afecta principalmente a población rural (ENURM, 09-39) y su prevención primaria consiste en usar ropa que cubra las extremidades (ENURM, 10-35).

Clínica (ENURM, 10-34)

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

Diagnóstico

Se realiza en base a la sospecha clínica. La detección del virus en saliva, biopsia cutánea (el virus tiende a concentrarse en los folículos pilosos), LCR, y actualmente, con la ayuda de las técnicas de PCR, así como la serología, pueden orientar el cuadro.

La confirmación se obtiene normalmente en la autopsia, demostrando la presencia en el cerebro de unas estructuras eosinófilas características de esta enfermedad, los "cuerpos de Negri".

La historia de la exposición también es importante para el diagnóstico. En el caso de animales domésticos, deben aislarse durante diez días para vigilar si desarrollan la enfermedad y, posteriormente, sacrificarlos y analizar el cerebro.

Tratamiento

Por desgracia, la evolución del cuadro suele ser uniformemente fatal. Se puede recurrir a la limpieza de la herida, medidas de soporte, gammaglobulina humana antirrábica y vacunación con cinco dosis.

La profilaxis en personas expuestas se realiza mediante la administración de gammaglobulina humana antirrábica y tres dosis de la vacuna. (ENURM, 19-17).

Preguntas ENURM

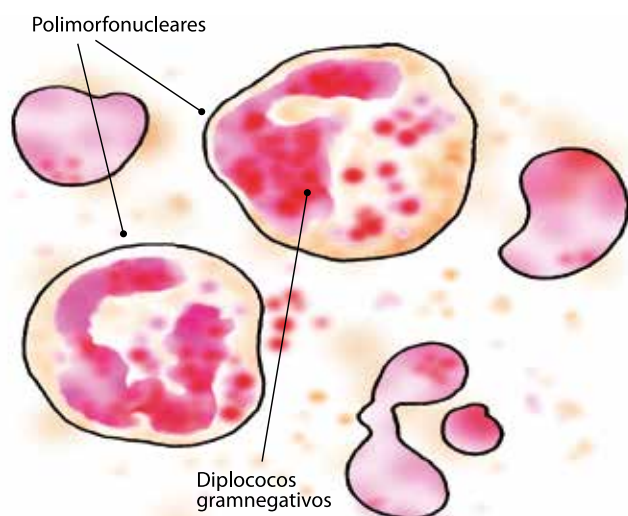
- ENURM 2023: 63
- ENURM 2022: 67c
- ENURM 2021: 32a, 69c
- ENURM 2020: 33, 76
- ENURM 2019: 17, 58, 59, 60
- ENURM 2018: 35, 76
- ENURM 2016: 36, 67
- ENURM 2015: 64
- ENURM 2014: 79
- ENURM 2012: 30, 72, 78,
- ENURM 2011: 78
- ENURM 2010: 34, 35, 65, 66
- ENURM 2009: 39, 40, 78
- ENURM 2008: 65, 69

Infecciones de transmisión sexual

9.1. Infección gonocócica

Etiología

El gonococo (*Neisseria gonorrhoeae*) es un coco gramnegativo aerobio e inmóvil con tendencia a agruparse en parejas en “grano de café”. Está recubierto de fimbrias o pili que le permiten adherirse a las células epiteliales y cuya desaparición por variabilidad de fase favorece su diseminación hematógena (**Figura 9.1**). Es un patógeno exclusivamente humano, que continúa constituyendo una causa de enfermedades de transmisión sexual (ETS) debido a que el 15-20% de las mujeres y el 5-10% de los varones infectados son portadores asintomáticos (**ENURM, 08-13**).



Se observan los diplococos gramnegativos (teñidos de rojo) DENTRO de las células inflamatorias (polimorfonucleares)

Figura 9.1. Infección por *Neisseria gonorrhoeae*

Clínica

En los varones, la gonococia como tal se manifiesta en forma de uretritis, que cursa con disuria y secreción uretral blanquecina escasa, de predominio matinal. La clínica comienza de dos a cinco días tras la exposición. En las mujeres puede producir uretritis (síndrome miccional con urocultivo negativo) o cervicitis no complicada.

En este caso, si la infección progresa, puede dar lugar a endometritis, salpingitis, enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), abscesos anaxiales,

peritonitis generalizada o de localización perihepática (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis).

Recuerda

→ Para establecer el diagnóstico de uretritis por gonococo mediante tinción de Gram, se deben visualizar diplococos gramnegativos DENTRO de las células inflamatorias. Los diplococos gramnegativos “libres” son simplemente flora saprofita, y su visión no es diagnóstica de infección gonocócica.

Tras la afectación local como ETS, se puede producir la infección gonocócica diseminada, desencadenada frecuentemente durante el embarazo o la menstruación. Se trata de un cuadro de fiebre, tenosinovitis y poliartralgias, con lesiones cutáneas papulares que se pueden hacer pustulosas o hemorrágicas, situadas característicamente sobre las articulaciones y en las que no se suele aislar el gonococo; a esta primera fase bacteriémica se sucede una fase más tardía consistente en artritis supurativa, típicamente monoarticular y de grandes articulaciones (rodilla, tobillo o muñeca) que, excepcionalmente, se puede complicar con la aparición de endocarditis, osteomielitis o meningitis.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se realiza visualizando en la tinción de Gram las *Neisseria* de localización intracelular, en medios de cultivo específicos (Thayer-Martin), o bien mediante técnicas más modernas de amplificación de ácidos nucleicos. En la infección diseminada los hemocultivos suelen ser positivos. El tratamiento se puede realizar con una cefalosporina de tercera generación, como ceftriaxona intramuscular (en dosis única, en caso de infección genital) o cefixima oral (igualmente en dosis única).. Por otra parte, hasta el 30% de las cepas de gonococo en nuestro medio son resistentes a las quinolonas, por lo que su uso no se recomienda en la actualidad.

En los pacientes diagnosticados de infección gonocócica se debe realizar tratamiento empírico simultáneo para *Chlamydia trachomatis* (**ENURM, 14-42**), ya que frecuentemente las infecciones van asociadas y, si no se trata esta última, se manifiesta clínicamente tras un período de incubación más largo (uretritis posgonocócica, a las tres semanas con cuadro clínico superponible a la infección gonocócica). El tratamiento se realiza con azitromicina (2 g en dosis única) o mediante doxiciclina vía oral durante 7-10 días.



9.2. Sífilis

Es una ETS producida por *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*, bacteria perteneciente a la familia de los *Spirochaetales* (forma de espiral, capaces de autopropulsarse girando sobre sí mismas, anaerobias y no cultivables), dentro de la que también se incluyen los géneros *Borrelia* y *Leptospira*.

Clínica

Se distinguen varias fases. Tras un periodo de incubación de 21 días, aparece la clínica de la **sífilis primaria**, cuya lesión característica es el chancro duro, que aparece en el lugar de inoculación (pene, vagina, ano, boca). Es una lesión sobrelevada, de consistencia cartilaginosa, no dolorosa, de fondo limpio, sin exudado y normalmente único. Histológicamente cursa con una vasculitis de los vasos dérmicos con un infiltrado inflamatorio en el que predominan las células plasmáticas. Se acompaña de adenopatías regionales, normalmente inguinales y bilaterales que, al igual que el chancro, son de consistencia dura, no dolorosas y no supuran. La duración de la clínica de la sífilis primaria es de dos a seis semanas (ENURM 22, 50c).

Tras una fase asintomática de seis a ocho semanas, aparece la clínica típica de la **sífilis secundaria**, que también dura de dos a seis semanas.

Es una fase de generalización de la infección, caracterizada por fiebre, adenopatías, signos de afectación de diversos órganos (meningismo, artritis, hepatitis, neuritis, uveítis, nefropatía o gastritis hipertrófica) y las lesiones cutáneas características de esta fase: maculoeritematosas con afectación de palmas y plantas, leucoderma sifilítico (lesiones hipocrómicas localizadas en cuello, donde forman el "collarete de Venus"), lesiones en mucosas (típicamente lingual, con depapilación en "pradera segada"), zonas de foliculitis con alopecia parcheada ("en trasquilones") y la lesión característica de la sífilis secundaria, el condiloma plano, lesión muy infectiva en zona de pliegues (submamario o inguinal, escroto, axilas), en forma de placas no exudativas ligeramente sobrelevadas (Figura 9.2) (ENURM 22, 51c).



Figura 9.2. Exantema con afectación palmoplantar en la sífilis secundaria

Recuerda

→ El exantema cutáneo de la sífilis secundaria afecta a palmas y plantas.

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

Hasta el 33% de los pacientes no tratados, al cabo de 20 o 30 años de la infección primaria, desarrollarán la **sífilis terciaria**, cuya lesión cutánea característica es el goma, lesión granulomatosa única o múltiple que puede afectar a cualquier órgano de la economía (con frecuencia en piel, mucosas o sistema musculoesquelético). También pertenecen a la sífilis terciaria los cuadros de afectación cardiovascular en forma de vasculitis con necrosis de la media, siendo la afectación típica la de la aorta ascendente con insuficiencia valvular asociada.

Por último, dentro de la sífilis terciaria se incluyen los cuadros de **neurosífilis**, como la neurosífilis asintomática (descrita previamente), meningitis subaguda o crónica y accidentes cerebrovasculares. Hay dos cuadros de neurosífilis, con afectación parenquimatosa:

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

Diagnóstico (ENURM 17, 70)

- Visualización directa del *Treponema pallidum* mediante inmunofluorescencia directa o microscopia de campo oscuro (los treponemas no se pueden cultivar), siendo las lesiones más infectivas (chancro duro y condiloma plano) las de mayor rentabilidad. Poco empleada en la práctica habitual.
- Técnicas serológicas. Se distinguen dos tipos de pruebas: las reagínicas (VDRL y RPR), muy sensibles pero poco específicas, por lo que se emplean como cribado; y las treponémicas (TPHA y FTAabs), que gracias a su especificidad permiten la confirmación del diagnóstico (ENURM 22, 52c).

Tras la infección, las primeras en positivizarse son las treponémicas, que pueden permanecer positivas toda la vida a pesar del tratamiento.

Recuerda

→ En el LCR, el método diagnóstico de elección es la realización del VDRL.

Sin embargo, las pruebas reagínicas tardan más en positivizarse, se pueden medir cuantitativamente, alcanzan cifras máximas en la sífilis secundaria y disminuyen (a veces hasta negativizarse) si el tratamiento es efectivo, siendo por ello útiles para monitorizar la evolución y respuesta al tratamiento del cuadro (**Tabla 9.1**).

También se pueden medir en LCR y sirve para monitorizar el tratamiento de la neurosífilis, junto con el grado de pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (que constituye el parámetro más sensible de respuesta al tratamiento). Las pruebas reagínicas pueden presentar falsos positivos en caso de infección por *Mycoplasma*, *Borrelia*, *Chlamydia*, VIH, ancianos, embarazadas, enfermedades autoinmunitarias o lepra.

Entre las indicaciones para la realización de punción lumbar figuran: presencia de síntomas sugerentes de afectación del sistema nervioso central u otras manifestaciones de terciarismo, pacientes con sífilis latente tardía, pacientes con infección por VIH (particularmente con menos de 350 linfocitos T-CD4+/μl) y sífilis latente tardía o de evolución indeterminada, y en caso de fracaso terapéutico (títulos serológicos $\geq 1/32$ que no disminuyen al cabo de 12-24 meses desde el tratamiento).

Treponémicas (FTA-Abs, TPHA)	Regínicas (RPR, VDRL)	Interpretación
Negativa	Negativa	- Ausencia de sífilis - Sífilis muy precoz (menos de tres semanas)
Positiva	Positiva	- Sífilis no tratada - Sífilis incorrectamente tratada - Reinfección
Positiva	Negativa	- Sífilis precoz (prerreagínica) - Sífilis secundaria (fenómeno de prozona) - Sífilis tratada - Sífilis (no tratada) en fase de latencia tardía
Negativa	Positiva	Falso positivo (otras espiroquetas, lepra, VIH, LES, síndrome antifosfolípido)

Tabla 9.1. Interpretación de las pruebas serológicas para el diagnóstico de la sífilis (**ENURM, 22-52c, 19-48**)

Tratamiento (Tabla 9.2) (**ENURM, 16-61**)

El tratamiento depende de la fase de la enfermedad, aunque en todas ellas el fármaco de elección es la **penicilina**.

Las sífilis primaria, secundaria y de latencia precoz (menor de un año) se tratan con penicilina G benzatina en dosis intramuscular única de 2,4 millones de unidades. La sífilis latente tardía (de más de un año de evolución) o de duración incierta, con LCR sin alteraciones que sugieran neurosífilis, se trata con penicilina G benzatina intramuscular en tres dosis de 2,4 millones de unidades cada una (durante tres semanas consecutivas).

El tratamiento de la neurosífilis se realiza con penicilina G acuosa intravenosa durante 10 a 14 días (**ENURM 22, 54c**).

Cuadro clínico	Tratamiento de elección	Alergia a la penicilina
- Sífilis primaria - Sífilis secundaria - Sífilis latente precoz (< 1 año)	Penicilina G benzatina 2,4 MU i.m. dosis única	- Doxicilicina 100 mg/12 h v.o. 14 días - Ceftriaxona 1 g/24 h i.m. o i.v. 10-14 días - Azitromicina 2 gramos en dosis única
- Sífilis latente tardía (> 1 año) - Sífilis de duración indeterminada - Sífilis terciaria (cardiovascular, gomatosas)	Penicilina G benzatina 2,4 MU/semana i.m. por 3 semanas	- Doxicilicina 100 mg/12 h v.o. 28 días - Ceftriaxona 1 g/24 h i.m. o i.v. 14 días
Neurosífilis	Penicilina G acuosa 3-4 MU/4 h i.v. o en infusión continua 10-14 días +/- penicilina G benzatina 2,4 MU/semana i.m. por 3 semanas	- Intentar desensibilización - Ceftriaxona 2 g/24 h i.v. 14 días

*i.m.: intramuscular; v.o.: vía oral; i.v.: intravenosa; MU: millones de unidades

Tabla 9.2. Tratamiento de la sífilis (**ENURM, 23-71; 22-54c; 19-49**)

Durante el tratamiento, puede aparecer la denominada reacción de Jarisch-Herxheimer, debida a la liberación de endotoxinas por la lisis masiva de las espiroquetas, muy sensibles a la penicilina. Clínicamente, se manifiesta por fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias y cuadros vegetativos.

Frecuentemente es autolimitada. El tratamiento es sintomático, con antiinflamatorios.

9.3. Otras infecciones de transmisión sexual

Véase **Tabla 9.3**.



	Agudos			Crónicos	
Nombre	Chancro duro	Chancroide (blando)	Herpes genital	Linfogranuloma venéreo	Granuloma inguinal
Etiología	<i>Treponema pallidum</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	Herpes virus II (80%). Tipo I (20%)	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Calymmatobacterium</i>
Incubación	3 semanas	1-3 días	3-10 días	7-30 días	1-12 semanas
Clínica: chancro	- Duro e indoloro - Limpio, liso, rosado - Único	- Blando y doloroso - Sucio e inflamación perilesional - Múltiples, por autoinoculación	Vesículas, úlceras dolorosas agrupadas en "racimo" sobre base eritomatosa	Úlcera fugaz inadvertida	Pápulas que pasan a granulomas confluentes indoloros que se ulceran (pseudobubón)
Adenopatías	- Bilaterales, duras - Indoloras, no supurativas	- Unilaterales - Duelen, se ulceran	- Bilaterales - Dolorosas	- Unilaterales, duras - Inflamatorias - Duelen, fistulizan	No. Extensión lenta y elefantiasis crónica
Comentarios	- Desaparece solo - Típicas las células plasmáticas	- Es el más precoz - Adenopatías brotan una semana tras chancro	- Malestar, fiebre - Recidivas (más leves) en 50% (I) y 95% (II)	- Síndrome febril y proctocolitis - Cronificación-elefantiasis - Cicatrices retráctiles	- El más tardío - Tropical
Diagnóstico y tratamiento	- M.O. campo oscuro - Penicilina-Benzatina	- Frotis - Ceftriaxona; eritro - Azitromicina	- Tzank - Aciclovir	- Serología - Tetraciclinas	- Biopsia (Donovan) - Tetraciclinas

Tabla 9.3. Diagnóstico diferencial de los chancros (ENURM, 15-57)

Preguntas ENURM

- ENURM 2023: 71
- ENURM 2022: 50c, 51c, 52c, 53c, 54c
- ENURM 2019: 14, 49
- ENURM 2017: 70
- ENURM 2016: 61
- ENURM 2015: 57
- ENURM 2014: 42
- ENURM 2008: 13

Enfermedades por *rickettsias* y gérmenes históricamente relacionados

10.1. Fiebres manchadas y tifus

Las fiebres manchadas son enfermedades provocadas por especies de los géneros *Rickettsia* u *Orientia* que cursan con exantema. Existen fiebres manchadas endémicas en todos los continentes, cada una transmitida por una especie. De este modo, *R. rickettsii*, transmitida por una garrapata, es endémica en todo el continente americano y provoca la denominada "fiebre manchada de las Montañas Rocosas". *R. akari*, transmitida por un ácaro del ratón, de distribución mundial, cursa con un exantema varioliforme. *R. australis*, endémica de Australia, *R. sibirica*, endémica de Siberia, o *R. helvetica*, observada en Escandinavia, figuran igualmente entre muchas otras especies endémicas en diversas áreas (Tabla 10.1).

Fiebre botonosa mediterránea	<i>Rickettsia conorii</i>
Fiebre de las Montañas Rocosas	<i>Rickettsia rickettsii</i>
Tifus de los matorrales	<i>Orientia tsutsugamushi</i>
Rickettsiosis pustulosa	<i>Rickettsia akari</i>
Tifus exantemático endémico	<i>Rickettsia typhi</i>
Tifus exantemático epidémico	<i>Rickettsia prowazekii</i>
Erlíquiosis monocítica	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>
Erlíquiosis granulocítica	<i>Ehrlichia ewingii</i>

Tabla 10.1. Cuadros producidos por bacterias del orden *Rickettsiales*

La fiebre botonosa mediterránea, producida por *R. conorii* y transmitida por la garrapata del perro (*Rhipicephalus sanguineus*), que produce una lesión cutánea característica en el punto de inoculación, la llamada "mancha negra" (*tache noir*) (Figura 10.1).

Recuerda

→ La fiebre botonosa mediterránea, producida por *R. conorii*, es transmitida por la garrapata del perro y produce una lesión típica, la mancha negra.

Dentro de las *rickettsiosis* del grupo del tifus hay tres enfermedades:

- Tifus endémico o murino, producido por *R. typhi* y transmitido por la pulga de la rata (*Xenopsylla cheopis*).
- Tifus epidémico, producido por *R. prowazekii* y transmitido por el piojo humano (*Pediculus humanus corporis*).

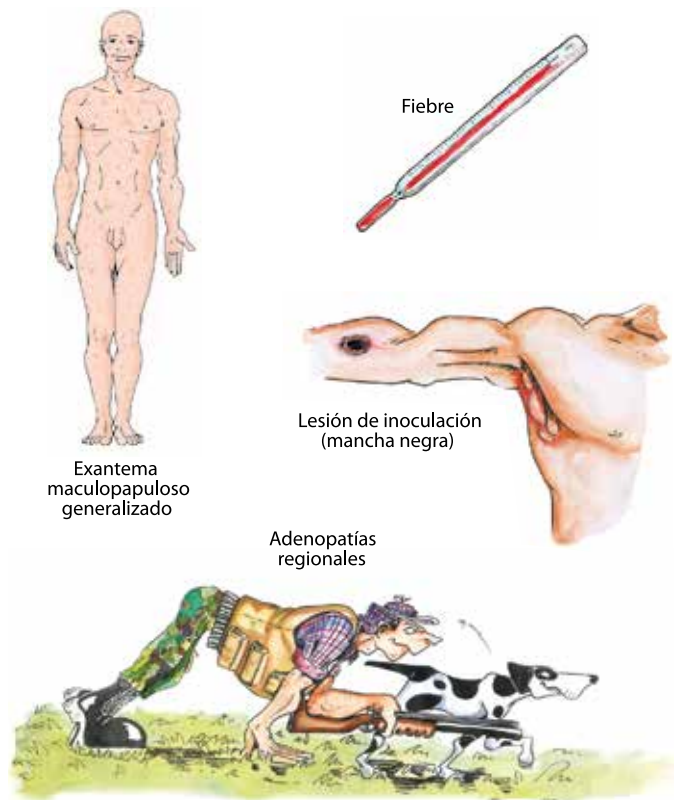


Figura 10.1. Fiebre botonosa mediterránea

- Enfermedad de Brill-Zinsser, que consiste en una reactivación tardía del tifus epidémico, tras quedar acantonada la *Rickettsia* durante largo tiempo en los ganglios linfáticos.

Recuerda

→ La enfermedad de Brill-Zinsser es una reactivación: aparecen anticuerpos IgG.

El cuadro clínico es muy similar en todas las enfermedades anteriores: fiebre, malestar general, mialgias generalizadas, cefalea intensa y, característicamente, lesiones cutáneas eritematosas que afectan a palmas y plantas (no es habitual en los exantemas infecciosos, con algunas excepciones, como en este caso, la sífilis secundaria o la fiebre por mordedura de rata). Cuando el cuadro clínico es sugestivo, es necesario indagar sobre el antecedente epidemiológico de contacto; en el caso de la fiebre botonosa, buscar la mancha negra.



El género *Rickettsia* tiene tropismo por el endotelio vascular; esta circunstancia justifica otras manifestaciones que se producen en caso de infecciones muy graves, como edemas generalizados, hemorragias graves, fracaso renal prerrenal por hipovolemia, edema pulmonar no cardiogénico por lesión del endotelio de los vasos pulmonares o encefalopatía por edema cerebral (tifus es una palabra derivada del griego que significa “estupor”).

El diagnóstico de estas enfermedades es serológico. Antiguamente se empleaba la reacción de Weil-Felix, positiva en ambas fiebres manchadas y en el tifus endémico y epidémico, y negativa en la enfermedad de Brill-Zinsser y en la fiebre Q. El tratamiento de elección es la doxiciclina asociada a corticoides en las formas graves.

La enfermedad de Brill-Zinsser se trata igual que la infección aguda.

10.2. Fiebre Q

El agente causal es *Coxiella burnetii*, que se transmite al ser humano por contacto directo con su huésped habitual (normalmente vacas, ovejas o cabras), o por inhalación de esporas, sin que exista vector intermedio. Tampoco se trasmite de persona a persona.

Clínicamente se pueden distinguir dos fases: la fase aguda se caracteriza por un cuadro de fiebre, astenia, cefalea y trombopenia, sin lesiones cutáneas, y típicamente con afectación pulmonar (en forma de neumonía que, radiológicamente, presenta múltiples opacidades redondeadas) y hepática, con la formación de granulomas “en rosquilla” (hasta un tercio de los casos se puede complicar con hepatitis). La lesión característica de la fase crónica es la endocarditis (con hemocultivos negativos), que afecta de forma preferente a la válvula aórtica.

Recuerda

→ *C. burnetii* y *B. quintana* son etiologías a considerar en las endocarditis con hemocultivos negativos.

Recuerda

→ La fiebre Q se produce por la inhalación de pseudoesporas de *Coxiella burnetii*, sin que medie ningún vector.

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

El tratamiento de elección es la doxiciclina, a la que deberá asociarse hidroxycloquinina en caso de endocarditis.

10.3. Infecciones por *Bartonella*

Las tres especies de *Bartonella* más relevantes son *B. quintana*, *B. henselae* y *B. bacilliformis*. Son gérmenes de lento crecimiento, que requieren medios especiales para su aislamiento.

- *B. quintana*, transmitida por piojos, causa la denominada “fiebre quintana o de las trincheras” (descrita inicialmente en la Primera Guerra Mundial), endocarditis y, en personas con inmunodepresión celular, angiomatosis bacilar.
- *B. henselae* causa angiomatosis bacilar en pacientes con inmunodepresión celular (la localización hepática de estas lesiones vasculares se denomina peliosis hepática), y la “enfermedad por arañazo de gato” en inmunocompetentes.
- *B. bacilliformis*, transmitida por un mosquito del género *Lutzomyia*, endémica en regiones andinas de Perú, Colombia y Ecuador, causa la fiebre de Oroya (enfermedad de Carrión) y la verruga peruana.

La fiebre de Oroya es la manifestación inicial de la infección por *B. bacilliformis*, cursa con anemia hemolítica; en el periodo de convalecencia, semanas o meses después de la resolución de la infección aguda, los pacientes desarrollan las lesiones cutáneas de la verruga peruana (lesiones vasculares parecidas a las de la angiomatosis bacilar).

Recuerda

→ Fiebre y anemia hemolítica, en paciente que proviene de área endémica, sugiere *B. bacilliformis*.

El diagnóstico se realiza habitualmente por visualización de los gérmenes en las lesiones (con la tinción argéntica de Warthin-Starry), serología o PCR. El tratamiento de las infecciones por *Bartonella* se realiza con eritromicina, asociando doxiciclina en casos de endocarditis.

Preguntas ENURM

→ No hay preguntas ENURM representativas

Infecciones y profesiones

11.1. Borreliosis de Lyme

Es producida por *Borrelia burgdorferi*, una espiroqueta gramnegativa de metabolismo anaerobio transmitida habitualmente por garrapatas del género *Ixodes* (o garrapatas duras). No se transmite de persona a persona. La mayoría de los casos ocurren al inicio del verano, ya que la infección suele producirse en personas que realizan actividades como cacerías, acampadas o excursiones campestres (Figura 11.1).

Clínica

- **Infección inicial localizada o cutánea.** Cursa con la aparición del típico eritema migratorio, que es una mácula eritematosa con palidez central, frecuentemente indolora e iniciada en el lugar de la picadura de la garrapata. Se suele localizar en ingles, muslos y axilas, y se resuelve de forma espontánea.

Recuerda

→ No confundir con el eritema necrolítico típico de una neoplasia endocrinológica (glucagonoma).

- **Infección inicial diseminada.** Con frecuente afectación neurológica en forma de meningoradiculitis linfocítica o síndrome de Bannwarth (lesión de pares craneales, típicamente parálisis facial bilateral), manifestaciones oculares y cardíacas (trastornos de la conducción –siendo el BAV el más frecuente–, arritmias e insuficiencia cardíaca).
- **Infección tardía persistente.** Puede aparecer meses o años después de la infección inicial. El cuadro típico consiste en una artritis franca oligoarticular, de predominio en grandes articulaciones; es característica la afectación de las rodillas. En esta

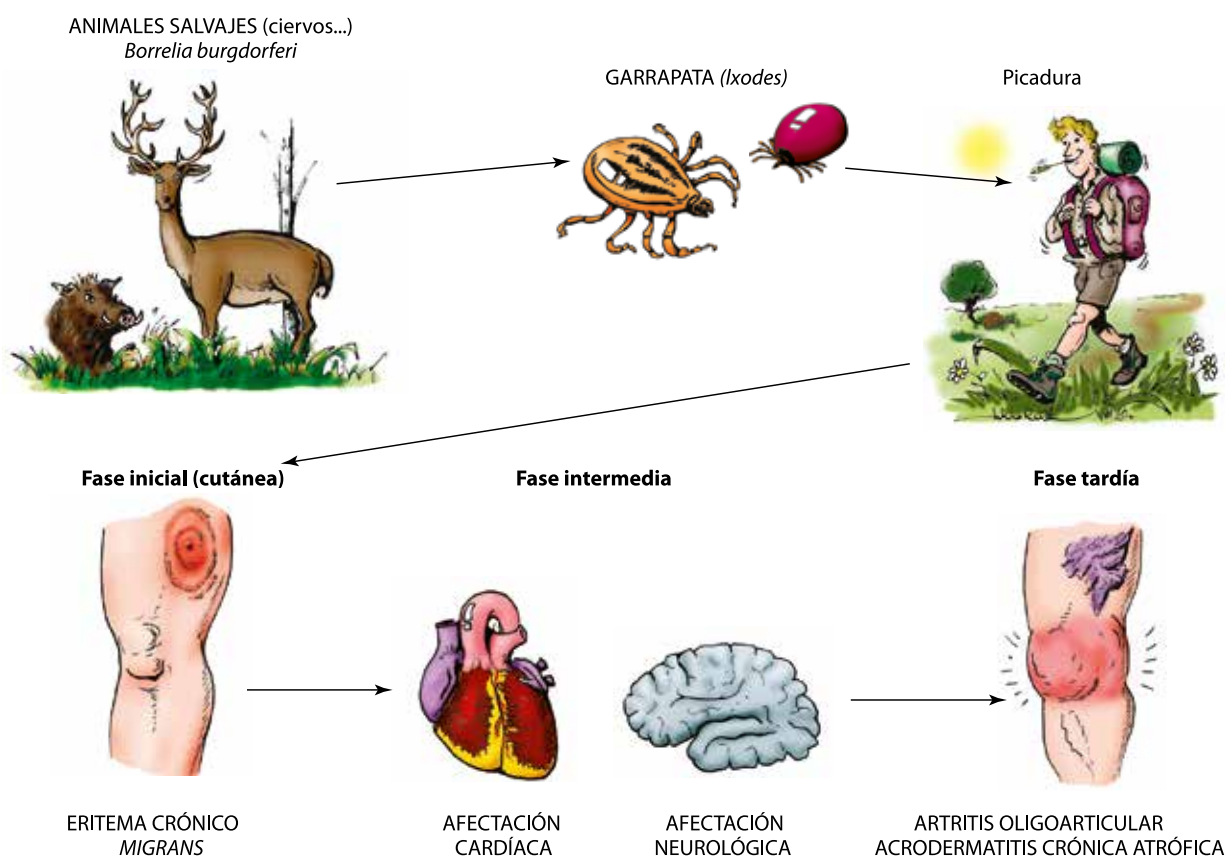
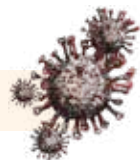


Figura 11.1. Borreliosis de Lyme



etapa puede haber también signos cutáneos, como la denominada acrodermatitis crónica atrófica (lesiones rojovioláceas que se vuelven escleróticas en años), así como polineuropatía o encefalopatía crónicas.

Diagnóstico

El diagnóstico es serológico, dada la dificultad de visualización directa del germen (tinción de plata) o su cultivo. Entre las técnicas serológicas, están la inmunofluorescencia indirecta y el enzoinmunoanálisis, más sensible y específico. Entre las enfermedades que pueden producir falsos positivos están sífilis, fiebre recurrente, mononucleosis infecciosa, parotiditis y enfermedades reumáticas como el LES. Para el diagnóstico de neuroborreliosis, la demostración de un título de anticuerpos en LCR superior al sérico sugiere síntesis intratecal.

Tratamiento

Se realiza con tetraciclinas o amoxicilina (embarazadas y niños). En los casos en los que existe lesión neurológica o articular grave, se aconseja la utilización de ceftriaxona. En los pacientes con afectación cardíaca y bloqueo auriculoventricular, puede ser útil añadir corticoides al tratamiento antibiótico. Puede aparecer una reacción de Jarisch-Herxheimer.

11.2. Leptospirosis (ENURM, 18-36, 63; 17-77)

Infección causada por *Leptospira interrogans*, una espiroqueta de metabolismo aerobio. Se transmite a partir de animales domésticos y salvajes enfermos o portadores que eliminan el germen a través de la orina. El contagio del hombre puede ser por contacto directo con el animal o su orina, o indirectamente, sobre todo en el agua (arrozales), por entrada de la leptospira a través de lesiones cutáneas. No existe vector transmisor (ENURM, 08-31).

Clínica

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

- **Primera fase o leptospirémica.** Se caracteriza por la presencia de leptospiras en sangre y LCR. Comienza bruscamente con cefalea, mialgias (con elevación de CPK sérica), fiebre elevada y manifestaciones de diferentes órganos con fenómenos hemorrágicos (ENURM, 13-72). Una forma grave es el síndrome de Weil (leptospirosis icterica), que consiste en una lesión hepática con ictericia e insuficiencia renal (ENURM, 15-73; 14-24). El signo clínico más característico de la leptospirosis es la hemorragia conjuntival. Tras 4-9 días, la enfermedad mejora, coincidiendo con la desaparición del germen en sangre y LCR.
- **Segunda fase o inmunitaria.** Coincide con la aparición de anticuerpos. La clínica es similar a la de la fase anterior, y como otros datos de laboratorio aparecen anemia hemolítica intravascular (por productos tóxicos de las leptospiras) y leucocitosis importante, en casos de ictericia y trombopenia. El LCR puede tener predominio de neutrófilos o mononucleares, con glucorraquia normal.

Diagnóstico

Mediante cultivo en medios especiales en sangre o LCR en la primera fase y orina en la segunda, o serología en la segunda fase.

Tratamiento

Se realiza con penicilina G, que también puede ocasionar una reacción de Jarisch-Herxheimer. Como alternativas, se pueden emplear tetraciclinas o eritromicina (ENURM, 13-64).

Recuerda

→ La reacción de Jarisch-Herxheimer puede aparecer en las fases iniciales del tratamiento de cualquier infección causada por espiroquetas (sífilis, leptospirosis y borreliosis).

11.3. Carbunco

Producido por *Bacillus anthracis*, un bacilo grampositivo inmóvil, encapsulado, aerobio o anaerobio facultativo que forma colonias en forma de cabeza de medusa y endosporas. Produce una toxina responsable de un intenso edema. Es una infección típica de animales herbívoros; en el hombre, la infección se produce por contacto con animales infectados o sus productos contaminados (pieles, pelos, lana). Afecta, por tanto, a carniceros, peleteros, etc. Sus esporas se han utilizado también para actos de bioterrorismo (Figura 11.2).

Clínica

La forma clínica más frecuente es la cutánea. Los pacientes presentan una lesión ulcerada con una escara necrótica de color negruzco, típicamente indolora y rodeada por un intenso edema sin fovea. El carbunco adquirido por inhalación presenta como complicación típica una mediastinitis hemorrágica "enfermedad de los cardadores de lana". El carbunco digestivo es muy infrecuente y produce cuadros de gravedad.

Tratamiento

El tratamiento es la penicilina. En casos de infección por cepas asociadas a bioterrorismo, se recomienda ciprofloxacino o levofloxacino.

11.4. Tularemia

Es una infección producida por *Francisella tularensis*, bacilo gramnegativo aerobio que afecta a diversos animales. Su transmisión al hombre se produce mediante un vector o mediante el contacto directo con animales, fundamentalmente liebres y conejos, motivo por el que cazadores y veterinarios son las profesiones de mayor riesgo. Recientemente se han descrito brotes epidémicos en nuestro medio (particularmente en Castilla y León) coincidiendo con la plaga de topillo (*Microtus*). Es considerada una forma de bioterrorismo.

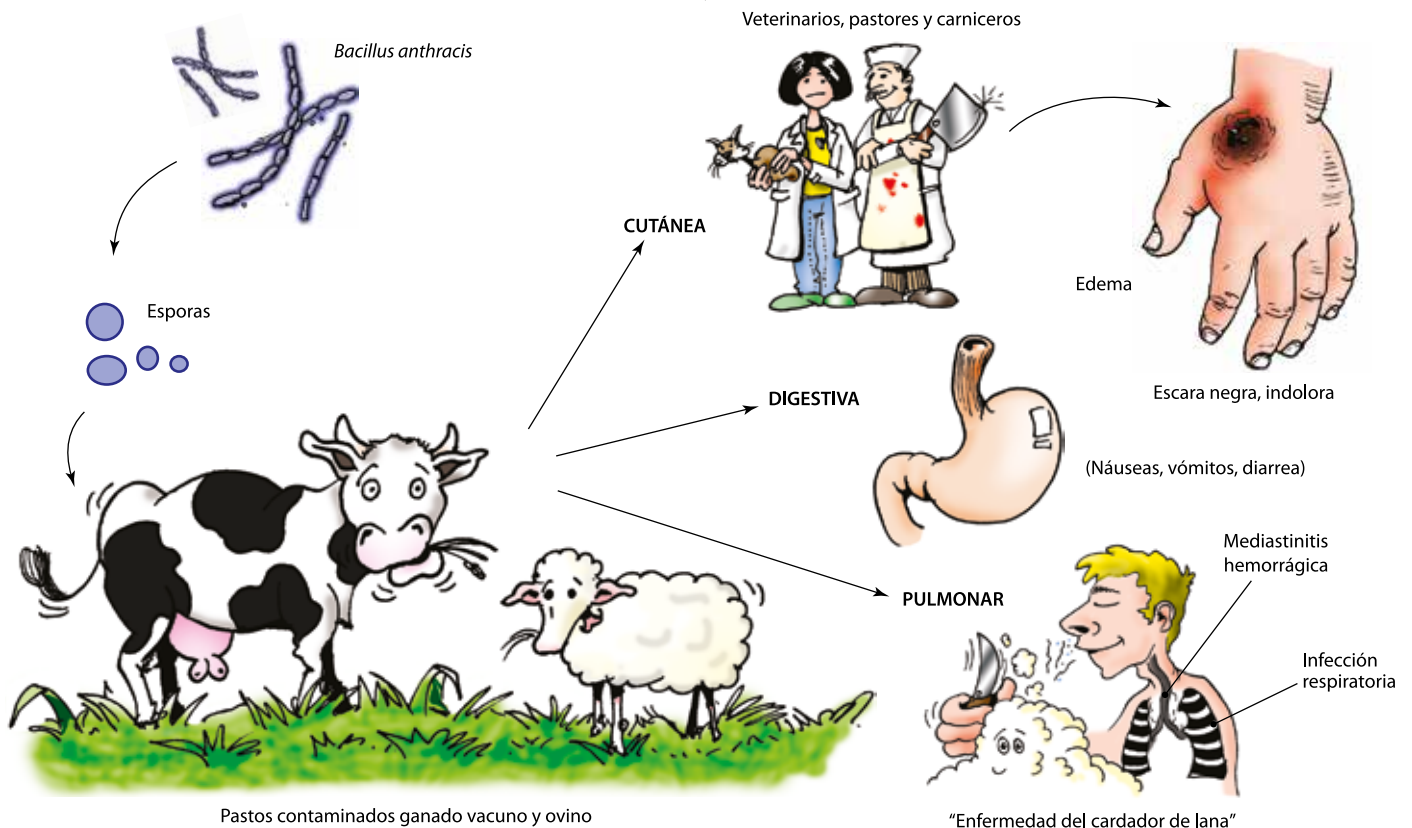


Figura 11.2. Carbunco

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

11.5. Erisipeloide

Producida por *Erysipelothrix rhusiopathiae*, un bacilo grampositivo aerobio que también constituye el agente etiológico del "mal rojo del cerdo". Ocurre tras el arañazo o pinchazo en la manipulación de pescados y mariscos (infección típica de pescaderos). La lesión consiste en un exantema eritematoso, acompañado de vesículas y pápulas. El tratamiento es la penicilina.

11.6. Peste

Yersinia pestis es un bacilo gramnegativo, anaerobio facultativo, inmóvil, con una tinción bipolar "en imperdible". Se transmite al hombre a través de la picadura de la pulga de la rata (*Xenopsylla cheopis*) o por contacto con animales, inhalación de material conta-

minado o de persona a persona en la forma neumónica. Tiene una forma clínica adenopática o bubónica, de localización más frecuente en la región inguinal, una septicémica y otra neumónica, siendo más rara la meningea. Sin tratamiento adecuado ocasiona un cuadro final de sepsis y CID, con una mortalidad altísima. El tratamiento de elección es la estreptomicina; en la forma meningea se puede emplear el cloranfenicol.

Recuerda

→ La brucelosis y la peste son otras de las indicaciones del tratamiento con estreptomicina.

Preguntas ENURM

- ENURM 2018: 36, 63
- ENURM 2017: 77
- ENURM 2015: 73
- ENURM 2014: 24
- ENURM 2013: 64, 72
- ENURM 2008: 31



Los virus son parásitos intracelulares obligados que usan la síntesis celular para replicar la partícula infectante (ENURM, 20-75, 11-5)

12.1. Virus ADN: *Herpesviridae*

(ENURM, 18-28)

Caracterización

La familia *Herpesviridae* incluye virus ADN de tamaño mediano de doble cadena, con una nucleocápside de simetría cúbica con 162 capsómeros.

Poseen una cubierta lipídica que los hace sensibles al éter, que se adquiere por evaginación a través de la lámina interna de la membrana nuclear (ENURM, 08-5).

Patogenicidad

- **Género *Simplexvirus*.** Virus herpes simple (VHS). VHS-1 y VHS-2 son capaces de provocar **infecciones genitales y bucofaciales** que clínicamente son indistinguibles. **VHS-1, más frecuente bucofacial**, y el **VHS-2 más frecuente genital**. La infección genital por VHS-2 recidiva diez veces más que la causada por VHS-1; lo contrario sucede con el herpes bucofacial. El virus penetra por mucosas o rozaduras cutáneas, posteriormente se traslada intraaxonalmente hasta los cuerpos de las neuronas ganglionares y vuelve a existir una emigración centrífuga de viriones infecciosos a lo largo de los nervios sensitivos periféricos (apareciendo lesiones lejos del brote inicial). Una vez resuelta la primoinfección, diversos estímulos como la luz UV, la inmunodepresión o los traumatismos cutáneos son capaces de reactivar el virus.
- La **primoinfección por VHS-1** se manifiesta con mayor frecuencia por gingivoestomatitis y faringitis, mientras que la manifestación más frecuente de la reactivación de la infección por VHS-1 es el herpes facial recidivante.
- La **primoinfección por VHS-2** presenta lesiones bilaterales en genitales externos, afectación cervical y uretral y mal estado general, ausente en las reactivaciones; VHS-2 es la causa más frecuente de úlceras genitales en nuestro medio (seguido por la sífilis y el chancro blando). Las infecciones ulcerosas persistentes son una de las infecciones oportunistas más frecuentes en los sujetos infectados por VIH; existe más frecuencia de infecciones diseminadas por herpes en inmunodeficiencias celulares (Hodgkin) y dermatitis atópica.

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

- **Género *Varicellovirus*.** El hombre es el único reservorio. El virus varicela-zóster (VVZ) está implicado en la varicela (afecta sobre todo a niños de 5-9 años; la complicación más frecuente es la sobreinfección de las vesículas, seguida de ataxia cerebelosa aguda y neumonía varicelosa, que afecta hasta a un 20% de los adultos con varicela). El herpes zóster es una enfermedad esporádica debida a reactivación del virus latente situado en los ganglios de las raíces posteriores que provoca neuralgia postherpética en el 50% de los pacientes mayores de 50 años (ENURM, 18-74).

Recuerda

→ VVZ es menos sensible que herpes simple a los antivirales, por lo que para su tratamiento hay que emplear dosis mucho más altas de aciclovir y sus derivados.

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

Recuerda

→ CMV produce infección tanto en pacientes VIH como en pacientes hematológicos o con trasplante de órgano sólido. En el VIH es más frecuente la retinitis, mientras que en los otros grupos es más frecuente el síndrome viral generalizado.

- **Otros herpesvirus humanos.** El tipo 6 causa el exantema súbito infantil e infecciones en pacientes inmunodeprimidos, como los receptores de un trasplante de órgano sólido. El tipo 8 está implicado en la etiopatogenia del sarcoma de Kaposi y del linfoma primario de cavidades.
- **Género *Lymphocryptovirus*.** A este género pertenece el **virus de Epstein-Barr (VEB)**. Constituye el agente etiológico de la **mononucleosis infecciosa** con anticuerpos heterófilos positivos, pero además se ha implicado en la etiología de diversos tumores, como el carcinoma nasofaríngeo (típico de la provincia china de Cantón) y el linfoma tipo Burkitt, así como en algunas enfermedades asociadas a la infección VIH (leucoplasia oral vellosa, neumonitis intersticial linfóide y linfoma cerebral primario). La mononucleosis infecciosa por VEB, también denominada "enfermedad del beso" (por ser ésta una vía frecuente de transmisión), afecta habitualmente a sujetos entre 15 y 25 años y se trata de una infección de los linfocitos B. El periodo de incubación es de 30-45 días, comienza con síntomas gripales que duran 7-14 días, seguido del cuadro florido durante dos a cuatro semanas, y caracterizado por fiebre alta, astenia y anorexia graves, dolor faríngeo intenso, mialgias, cefalea, adenopatías de predominio cervical, hepatoesplenomegalia y exantema cutáneo maculopapular (esto es especialmente frecuente en los pacientes que son tratados con ampicilina, al suponer erróneamente que el cuadro de faringitis es de etiología bacteriana) (**Figura 12.1**).

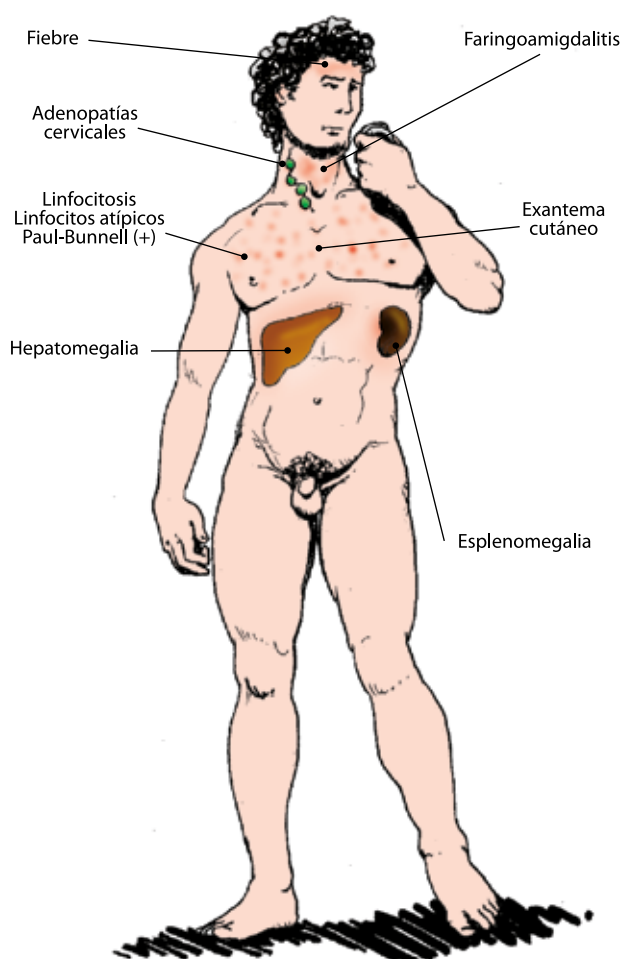


Figura 12.1. Manifestaciones clínicas del síndrome mononucleósico

Recuerda

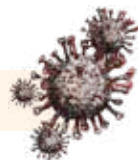
→ La aparición de un exantema cutáneo tras la administración de antibiótico (tras la asunción errónea de una faringitis estreptocócica) orienta hacia el diagnóstico de un síndrome mononucleósico.

En el estudio hematológico es característica la linfocitosis absoluta (10.000-20.000 leucocitos con más de 4.500 linfocitos por mm³) o relativa (más del 50% de linfocitos). Entre el 10 y el 20% de los linfocitos presentan formas atípicas (son linfocitos T activados, aunque como se ha dicho, la célula infectada por el virus es en realidad el linfocito B), aunque esto no es patognomónico de la infección por VEB.

La mononucleosis infecciosa puede asociarse a diversas complicaciones: anemia hemolítica o trombopenia de etiología autoinmunitaria, rotura esplénica (complicación grave que ocurre en menos del 0,5% de los casos), síndrome de Guillain-Barré, miopericarditis o fracaso hepático grave. En los pacientes con síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (síndrome de Duncan), la infección por VEB ocasiona procesos linfoproliferativos con elevada mortalidad.

El tratamiento de la mononucleosis infecciosa es sintomático (salicilatos o paracetamol) y el propio de las complicaciones. En la infección producida por VEB hay que hacer el diagnóstico diferencial con los agentes etiológicos **del síndrome mononucleósico con anticuerpos heterófilos negativos**:

- Dentro de este grupo, el más frecuente es el causado por el **CMV**, que cursa con esplenomegalia menos prominente y con menos frecuencia presenta faringitis y adenopatías. El diagnóstico se realiza mediante serología o cultivando el virus en saliva u orina. El tratamiento es sintomático, pudiéndose emplear ganciclovir, valganciclovir o foscarnet en inmunodeprimidos.
- El ***Toxoplasma gondii*** también produce síndrome mononucleósico, con adenopatías cervicales únicamente posteriores y sin faringitis. El hallazgo más común en la toxoplasmosis aguda adquirida es la aparición de una adenopatía. El diagnóstico es principalmente serológico y el tratamiento no es necesario en la mayoría de los casos.
- Las **hepatitis virales** se acompañan ocasionalmente de linfocitos atípicos, pero es característica una elevación de transaminasas desproporcionada respecto de los niveles de fosfatasa alcalina, mientras que en la infección por VEB o CMV ocurre lo contrario.
- La **rubéola** se asocia a adenopatías retroauriculares y subocipitales, un exantema característico y un curso más corto que la mononucleosis infecciosa clásica.
- Las **leucemias y linfomas** también deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial.
- Por último, la **primoinfección por VIH** puede remedar un síndrome mononucleósico, teniendo su diagnóstico importantes implicaciones pronósticas.



Recuerda

→ Actualmente, en todo síndrome mononucleósico con anticuerpos heterófilos negativos, hay que considerar la posibilidad de que se trate del cuadro clínico de la primoinfección por VIH. En ese momento, la prueba diagnóstica de elección es la PCR, que detecta el ARN del virus, ya que la serología será probablemente negativa, al encontrarse el paciente todavía en el “periodo ventana”.

Diagnóstico

- **VHS.** La detección directa se puede realizar por la demostración de células multinucleadas gigantes en las células epiteliales del raspado de una lesión (Giemsa o preparación de Tzanck; tiene baja sensibilidad y no diferencia VHS de VVZ), detección de antígenos por IFD o microscopía electrónica. Más útil es el aislamiento en cultivos celulares, demostrando efecto citopático. La sensibilidad del aislamiento es mayor en las lesiones vesiculosas que en las ulcerosas y mayor en la primoinfección y en los inmunodeprimidos. La serología sólo tiene valor en la primoinfección (cuando muestra seroconversión) y en la infección neonatal, cuando existe un aumento de IgM específica; los anticuerpos no suelen aumentar en las reactivaciones.
- **VVZ.** La confirmación microbiológica se puede realizar mediante citodiagnóstico de Tzanck, IFD, aislamiento en líneas celulares adecuadas o demostrando seroconversión.
- **CMV.** El diagnóstico etiológico requiere seroconversión o aislamiento del virus en cultivo de fibroblastos humanos. El aislamiento de CMV en saliva y orina por sí sólo no demuestra infección aguda, pues el virus se sigue excretando después de la enfermedad; la identificación de la viremia (antigenemia pp65) o las técnicas cuantitativas basadas en PCR resultan más útiles.
- **VEB.** Son datos sugerentes los anticuerpos heterófilos contra los eritrocitos del carnero (técnica de Paul Bunell), presentes en el 50% de los niños y el 90% de los adultos. Además, el 75% tienen linfocitosis atípica. La serología permite confirmar la etiología del cuadro, que puede estar producido, con menor frecuencia, por otros virus: la presencia de IgM anti-VCA (Ag de la cápside viral) y la seroconversión al anti-EBNA (Ag nuclear), que se produce más tardíamente, a las 3-6 semanas, son diagnósticas de primoinfección por VEB. Las IgG anti-VCA persisten de por vida. La presencia de anticuerpos anti-APD (antígeno precoz complejo) es útil para predecir el riesgo de carcinoma nasofaríngeo en poblaciones de alto riesgo. No es útil aislar el virus, puesto que se elimina por la faringe hasta 18 meses después de la primoinfección.

Tratamiento

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

12.2. Virus ARN (ENURM, 20-39)

Flaviviridae

Conocemos como fiebres hemorrágicas virales (FHV) a un conjunto de infecciones por virus RNA de diversas familias, tales como:

- Flaviviridae: dengue, fiebre amarilla, encefalitis transmitidas por garrapatas.
- Arenaviridae: fiebre de Lassa y otras FHV (argentina, boliviana, brasileña, etc).
- Bunyaviridae: FH Crimea-Congo, FH con síndrome renal, fiebre del Valle del Rift, etc.
- Filoviridae: virus Ébola, virus Marburg.

En general, producen cuadros caracterizados por un síndrome febril acompañado en mayor o menor grado de diátesis hemorrágica. Además, es típica de estas infecciones la aparición de citopenias, coagulopatía o alteración del perfil hepático. El manejo terapéutico se realiza con medidas de soporte ya que no se conocen antivirales eficaces para estas infecciones (salvo el empleo de ribavirina frente a algunos bunyavirus y arenavirus). Se dispone de vacuna para la fiebre amarilla y recientemente se ha comercializado una vacuna contra el dengue.

Dengue (ENURM, 19-11; 17-76; 16-80)

El dengue es una infección frecuente en muchos países del Caribe, centro y sur de América, así como de África y del lejano Oriente. Está producido por un arbovirus (virus transmitidos por artrópodos) de la familia Flaviviridae. En concreto, la transmisión se debe a la picadura del mosquito *Aedes aegypti*, presente tanto en zonas rurales como urbanas. Por ello, las medidas más importantes para la prevención del dengue son las dirigidas al control del vector, como el uso de repelentes y mosquiteras (ENURM, 11-28, 08-33).

No crea inmunidad cruzada entre los distintos subtipos, por lo que una misma persona puede reinfectarse.

Tras un periodo de incubación corto (menor de 10-15 días) (ENURM, 13-76), se presenta un cuadro de fiebre generalmente de comienzo brusco, cefalea, dolor retroocular e intensas artromialgias, a las que se debe el nombre popular de “fiebre quebrantahuesos”, suele cursar también con náuseas y vómitos (ENURM, 12-26; 09-33). Además, puede aparecer un exantema cutáneo característico afectando a tronco y extremidades, consistente en eritema generalizado con pequeñas áreas redondeadas de piel respetada (“islas de blanco sobre un mar de rojo”, Figura 12.2), que puede acompañarse de edema.

Se producen dos cuadros distintos (Tabla 12.1):

- **Dengue (con o sin signos de alarma):** es la primera infección por uno de los subtipos. Cursa con fiebre alta, cefalea retroorbital, vómitos y exantema maculopapuloso que afecta palmas y plantas. Posteriormente, aparece una fase de convalecencia con cansancio.
- **Dengue grave:** se produce por una segunda (o siguientes) infección por arbovirus. El cuadro se inicia igual que el anterior, pero posteriormente, aparece un exantema petequeal en piel y mucosas, con una plaquetopenia marcada y signos de aumento

de permeabilidad capilar (edemas y derrames...) pudiendo acabar en *shock*. Se debe actuar de forma precoz por su elevada letalidad.

Dengue sin signos de alarma	Dengue con signos de alarma	Dengue grave
Fiebre + de los siguientes:	Dolor abdominal intenso y continuo y persistente	Extravasación masiva de líquidos a nivel abdominal y pleural
Nauseas y vómitos	Vómitos persistentes (ENURM, 14-65)	
Cefalea y dolor retroocular	Signos clínicos de extravasación de líquidos	Sangrado grave según criterio clínico
Eritema	Signos de sangrado: sangrado de mucosas, epistaxis, encías, gastrointestinal, vaginal y orina	Disfunción grave de órganos (hígado, corazón y cerebro)
Mialgias y/o artralgias	Alteración del estado de consciencia: irritabilidad (inquietud) y somnolencia (letargia) (Glasgow < de 15)	<i>Shock</i> (taquicardia, pulso débil y rápido, piel fría, llenado capilar mayor 2 segundos, diuresis < 0,5 ml/kg/hora)
Aumento progresivo del hematocrito, concomitantemente con disminución de plaquetas, al menos en dos mediciones, durante el seguimiento del paciente en el periodo crítico		Transaminasas ALT, AST (TGO, TGP) > 1.000 U/l

Tabla 12.1. Formas clínicas del dengue

Clinicamente se suele clasificar la infección distinguiendo el "dengue clásico" del "dengue hemorrágico", teniendo en cuenta que se trata de un espectro de gravedad dentro de la misma enfermedad, ya que el único dato que distingue a las formas hemorrágicas es el sangrado. Las formas hemorrágicas, más graves, son más frecuentes en las reinfecciones que en la primoinfección, por lo que se suelen ver en oriundos de los países endémicos más que en viajeros procedentes de otras regiones. Una de las manifestaciones clínicas más frecuentes del dengue hemorrágico es el derrame pleural (ENURM, 21-21c; 11-27).

En cuanto a las manifestaciones analíticas, las más características (aunque no aparecen siempre) son la trombocitopenia y la hemoconcentración con un hematocrito elevado, alteraciones más frecuentes en el dengue hemorrágico (ENURM, 13-77; 12-4; 11-29; 09-33). En muchos casos existe también un aumento de transaminasas y leucopenia. Debido al tropismo del virus por el endotelio se produce fragilidad vascular, que puede evidenciarse con la aparición de líneas equimóticas en la piel cuando se ejerce presión sobre ella ("signo o prueba del torniquete positiva"). La infección se puede confirmar detectando >IgM específica frente al virus o un aumento del título de IgG en pacientes previamente expuestos que se reinfectan. También se puede confirmar mediante técnicas de PCR.

El diagnóstico es eminentemente clínico, el laboratorio no aporta datos serológicos hasta días más tarde. También será importante valorar si ha habido algún caso reciente en la zona. A la hora de valorar la posibilidad de un dengue con signos de alarma o grave, además de saber que hubo una infección previa, podemos realizar la prueba del torniquete, que consiste en apretar a nivel de antebrazo con un manguito de la tensión y ver si aparecen petequias, lo que nos indica

debilidad capilar y posibilidad de hemorragia, además de realizar un recuento de plaquetas.

El tratamiento es sintomático y controlar el estado hemodinámico en el caso del dengue con signos de alarma o grave. Actualmente hay comercializada una vacuna recombinante de virus vivos, aprobada por la OMS para su uso en áreas endémicas con alta carga de enfermedad. Es fundamental evitar la picadura del mosquito empleando insecticidas potentes si hay epidemia.



Figura 12.2. Exantema característico del dengue

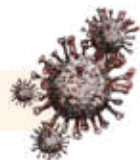
Zika

El virus Zika también es un flavivirus que transmite por la picadura de los mosquitos del género *Aedes*, aunque se han descrito casos de transmisión por vía sexual fuera de áreas endémicas. El periodo de incubación suele ser inferior a las dos semanas. Fue aislado en 1947 en Uganda. A partir del año 2000 se describieron diversos brotes en las islas del Pacífico Sur y, a partir de 2015, en Brasil y otros países de América, alcanzando niveles pandémicos según la declaración de alarma de la OMS.

Desde el punto de vista clínico produce un síndrome viral, con o sin exantema cutáneo, en el que destaca la presencia de conjuntivitis no supurativa. Se trata habitualmente de un cuadro de intensidad leve-moderada y de duración no superior a la semana, bajo tratamiento sintomático. Una de las complicaciones descritas es el síndrome de Guillain-Barré. No se ha demostrado la utilidad de ningún antiviral y, en este momento, no existe vacuna disponible.

Para el diagnóstico se emplea la serología (demostración de IgM específica o incremento significativo de los títulos de IgG entre la fase aguda y la de convalecencia) o las técnicas de PCR (que pueden detectar la presencia del material genético del virus en sangre, orina, semen y otros fluidos corporales). La detección del ARN del virus es más prolongada en el tiempo en orina que en sangre.

La principal causa de alarma generada por este virus está motivada por su implicación en cuadros de microcefalia fetal cuando la infección se adquiere durante el embarazo. También se han relacionado con la infec-



ción congénita otras malformaciones del sistema nervioso del recién nacido o el retraso en el desarrollo psicomotor. Se ha podido demostrar la presencia de ARN del virus en el encéfalo de fetos con microcefalia.

Se ha recomendado el evitar los viajes a zonas endémicas de mujeres embarazadas y un control virológico estrecho para detectar el virus si ha podido existir exposición al mismo (aunque sea de manera asintomática). Debido a la persistencia del virus en fluidos vaginales o semen durante periodos prolongados de tiempo, actualmente existe la recomendación formal de emplear métodos anticonceptivos de barrera, tanto en hombres como en mujeres, durante al menos 8 semanas desde su regreso de una zona donde la infección sea endémica.

Togaviridae

El género principal es el *Rubivirus*, en el que se incluye el virus de la rubéola. No hay tratamiento específico. También incluye el género *Alphavirus* al cual pertenece el virus Chikungunya transmitido por los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (mosquito tigre) principalmente en Asia y en África, aunque en 2015 se produjo un brote que afectó a gran parte de América. Produce un cuadro clínico caracterizado por fiebre, mialgias, artralgias, exantema cutáneo y alteraciones gastrointestinales. Se han descrito complicaciones neurológicas, renales y hepáticas. "Chikungunya" significa "hombre doblado". Se han descrito recientemente casos autóctonos esporádicos de infección por este virus en Europa (Italia y Francia).

Picornaviridae

- Género *Rhinovirus*. Causante del resfriado común.
- Género *Enterovirus*. Son un grupo de virus formado por 67 serotipos: *Poliovirus*, *Coxsackievirus A*, *Coxsackievirus B*, *Echovirus* y los *Enterovirus*.

Los *Poliovirus* serotipos I, II y III producen infección asintomática en el 95% de los casos; en otros sujetos, producen un cuadro de meningitis "aséptica" similar a otros enterovirus, que en ocasiones puede acompañarse de afectación de las motoneuronas y cursan con parálisis flácida asimétrica, de predominio distal, en miembros inferiores, sin alteraciones de la sensibilidad (poliomielitis). En dos tercios de los casos quedan secuelas neurológicas.

Los otros *Enterovirus* ocasionan diversos cuadros clínicos: síndromes febriles inespecíficos, meningitis aséptica (producen más del 90% de las meningitis virales en niños y adultos), miocarditis y pericarditis (principalmente en jóvenes, por *Coxsackievirus B*). También producen la pleurodinia o "enfermedad de Bornholm", principalmente por *Coxsackievirus B*, que cursa con fiebre y mialgias de la pared torácica y abdominal alta.

La herpangina está producida principalmente por *Coxsackievirus A*, y se caracteriza por fiebre, dolor faríngeo, disfagia y lesiones papulovesiculosas sobre base eritematosa en el paladar blando, pilares anteriores y úvula. Por último, la enfermedad mano-pie-boca también debida principalmente a *Coxsackievirus A*, cursa con fiebre, anorexia, vesículas en la mucosa bucal y lingual, en el dorso de las manos, así como exantema cutáneo en los pies.

La mayoría de las enfermedades por enterovirus se resuelven espontáneamente y únicamente precisan tratamiento de soporte.

Reoviridae

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

Caliciviridae

Pertenecen a este grupo los norovirus (virus del grupo *Norwalk*) que producen diarrea en adultos. Su reservorio son las conducciones de agua, por ejemplo, la de los barcos que realizan cruceros, dando lugar a brotes epidémicos en este tipo de embarcaciones. Se ha descrito como causa de diarrea crónica en sujetos inmunodeprimidos. También pertenece a este grupo el virus de la hepatitis E.

Bunyaviridae

En este grupo se encuentran los *Bunyavirus*, transmitidos por mosquitos y causantes de encefalitis y los *Hantavirus*, que se alojan en roedores y ocasionan fiebres hemorrágicas con afección pulmonar y/o renal. Estos últimos se podrían tratar con ribavirina.

Orthomyxoviridae

La familia *Orthomyxoviridae* incluye como género único los *Influenza-virus* o virus *Influenza A*, *B* y *C*. La denominación de los virus gripales como tipos A, B y C se basa en las características antigénicas de los Ag nucleoproteínicos y de la matriz. Los virus de la gripe A causan los brotes más graves y extensos, y se subdividen según dos Ag de superficie: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Las variaciones mayores en estos Ag del virus A son las responsables de las pandemias (Figura 12.3).

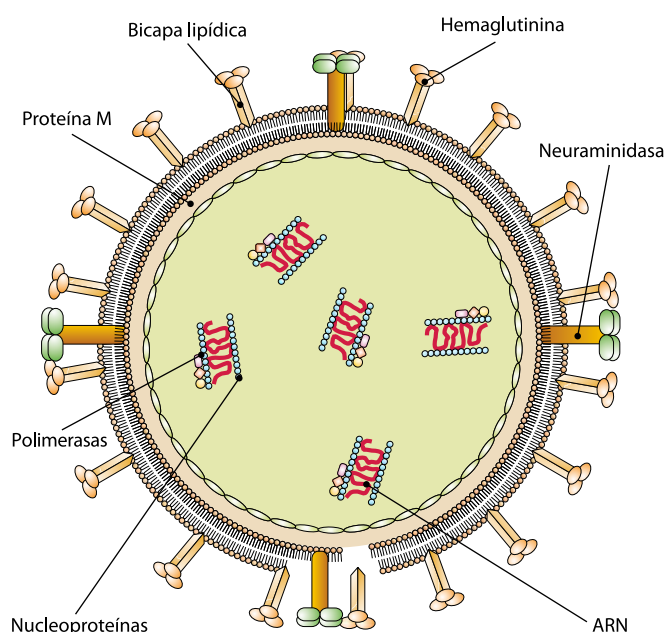


Figura 12.3. Estructura y morfología del virus de la gripe

La hemaglutinina es el sitio utilizado por el virus para fijarse a los receptores celulares (que contienen ácido siálico) y es la principal responsable de su infecciosidad, mientras que la neuraminidasa desintegra la unión de la hemaglutinina al receptor e interviene en la liberación del virus de las células infectadas. Los Ac anti-H son los principales determinantes de la inmunidad. Desde el año 1977 han circulado simultáneamente los virus A/H1N1 y A/H3N2.

El virus de la gripe presenta como principal reservorio a las aves (silvestres y domésticas). Los virus que infectan a las aves (cepas aviarias) no suelen infectar al ser humano porque presentan afinidad por un receptor que no se encuentra en las células del epitelio respiratorio del ser humano. En ocasiones, se producen mutaciones en las cepas aviarias, o recombinaciones con virus humanos, que presentan mayor afinidad por el receptor de las células humanas. Estas nuevas cepas que infectan al ser humano (y para las que carece de inmunidad previa) son las responsables de las pandemias de gripe que, de manera periódica, afectan a la humanidad. Se ha detectado que esta recombinación se puede producir en algunos animales, como los cerdos, cuyas células del epitelio respiratorio presentan receptores tanto del tipo aviar como del tipo humano.

Recientemente se ha descrito en Asia la infección en humanos por una cepa aviar capaz de producir una infección agresiva diseminada, cuyos determinantes antigénicos son H5N1.

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

En el tratamiento etiológico se pueden emplear fármacos que bloquean el canal M2 de la membrana del virus (amantadina y rimantadina), que sólo son activos frente al virus tipo A, o los inhibidores de la neuraminidasa (están comercializados oseltamivir por vía oral y zanamivir por vía inhalada).

La complicación más frecuente de la gripe es la neumonía: por infección por el propio virus *influenza* o por sobreinfección bacteriana o infección mixta. La neumonía por el virus *influenza* tiene predilección por pacientes inmunodeprimidos, mujeres embarazadas, sujetos

obesos y pacientes con patología cardiorrespiratoria crónica previa. Radiológicamente se observa un infiltrado intersticial bilateral, la evolución es progresiva y con elevada mortalidad. La sobreinfección bacteriana afecta a ancianos y pacientes con patología pulmonar previa. Los agentes causales típicos son neumococo, *Haemophilus* y *S. aureus*. Otra complicación de la gripe es el síndrome de Reye; se trata de una encefalopatía hepática que afecta a niños con infección por *Influenza* tipo B en tratamiento con aspirina.

Recuerda

→ Los mejores fármacos antivirales disponibles para el tratamiento del virus de la gripe son los inhibidores de la neuraminidasa: zanamivir y oseltamivir.

Otras complicaciones son rabdomiólisis, miopericarditis y trastornos neurológicos. La profilaxis de la infección gripal se realiza mediante la vacunación en otoño de los sujetos especialmente susceptibles: pacientes crónicos (cardiópatas, broncopatas, nefrópatas), mayores de 65 años, infectados por VIH y determinados grupos sociales (sanitarios, policías, bomberos...).

La vacuna se prepara según las modificaciones antigénicas previstas para ese invierno, con virus inactivados enteros o fraccionados. La vacuna está contraindicada en alérgicos al huevo (**ENURM, 15-26**).

Preguntas ENURM

- ENURM 2022: 61c
- ENURM 2021: 21c
- ENURM 2020: 39, 75
- ENURM 2019: 11
- ENURM 2018: 28, 74
- ENURM 2017: 76
- ENURM 2016: 80
- ENURM 2015: 26
- ENURM 2014: 65
- ENURM 2013: 76, 77
- ENURM 2012: 4, 26
- ENURM 2011: 5, 27, 28, 29
- ENURM 2009: 33
- ENURM 2008: 5, 33



Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

El virión del VIH es una partícula esférica, que contiene en su interior dos copias de ARN monocatenario junto con la maquinaria enzimática (transcriptasa inversa e integrasa) que le permite su transformación a ADN en el citoplasma de la célula huésped, y la posterior integración de este material en el genoma de dicha célula (ADN proviral).

Alrededor del ARN se encuentra una estructura proteica, denominada nucleocápside o core, donde se sitúa la proteína p24. Más externamente presenta se sitúa una cápside icosaédrica interna (sintetizada junto a la proteína p24 a partir del gen gag) con la proteína p17 y, por último, la envuelta membrana externa. Ésta última procede del fragmento de membrana plasmática de la célula huésped que pertenece en realidad a la célula huésped pero rodea al virus en el proceso de exocitosis mediante el que se liberan las nuevas partículas virales durante el ciclo replicativo, y que en último término conlleva la muerte de la célula. De éste cuando sale de una célula para ir a infectar a otras. En esta membrana externa es donde se insertan las glucoproteínas de superficie del virus (gp41 y gp120) que son las que facilitan la entrada en infección de nuevas células diana (Figura 13.1) (ENURM, 22-4b).

13.1. Transmisión

Existen sólo tres mecanismos de transmisión de la infección por VIH: transmisión sexual, parenteral y vertical o perinatal. El VIH no se transmite por contacto cutáneo saliva, lágrimas u orina (ENURM, 09-21).

Transmisión sexual

Las relaciones heterosexuales sin protección con una persona infectada por el VIH constituyen la vía más frecuente de transmisión a nivel mundial. La práctica sexual más eficiente para la infección es el coito anal receptivo (riesgo estimado del 0,1-3%), seguido del coito vaginal receptivo, el coito vaginal insertivo, el coito anal insertivo y el sexo oral receptivo. La coinfección por otras enfermedades de transmisión sexual (especialmente si son ulcerovesiculosas), la carga viral elevada, el coito durante la menstruación y la ausencia de circuncisión en el varón son circunstancias que aumentan el riesgo de transmisión.

Transmisión parenteral

El uso compartido de jeringuillas entre usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP).

Transmisión vertical o perinatal

La transmisión se puede producir durante el embarazo (con más probabilidad en el tercer trimestre), en el momento del parto y mediante la lactancia materna (que se encuentra contraindicada en países desarrollados) (ENURM, 14-37; 10-31; 08-32). La infección neonatal en ausencia de tratamiento antirretroviral se produce en el 20-30% de los casos. Sin embargo, el tratamiento de la embarazada con triple terapia durante la gestación y con zidovudina (AZT) durante el parto, la realización de cesárea en aquellas pacientes en las que no esté controlada la carga viral en el momento del parto, y el tratamiento del recién nacido con AZT en las primeras semanas, han conseguido en los últimos años que la transmisión maternofetal sea inferior al 1%.

En la actualidad se considera que, en gestantes con infección bien controlada y carga viral inferior a 1.000 copias/ml en la semana 34-36, se puede llevar a cabo el parto por vía vaginal, siendo igualmente innecesaria la administración de AZT intravenoso durante el mismo.

Se ha demostrado que el efavirenz (EFV) es teratogénico en animales (categoría D de la FDA), y por tanto no debe ser incluido en las pautas de tratamiento combinado de la embarazada. Hay que recordar que, siempre que se pueda, se debe incluir AZT en la pauta de tratamiento empleada durante el embarazo.

Recuerda

→ El efavirenz es el único fármaco antirretroviral contraindicado durante la gestación (categoría D).

13.2. Células diana del VIH

Una vez producida la infección por las vías previamente citadas, tiene lugar la invasión de las llamadas "células diana del VIH", que son aquellas que exhiben en su superficie estructuras proteicas (el receptor CD4) a las que se une la proteína gp120 de la membrana externa del virus. Este reconocimiento induce un cambio conformacional que permite que el virus penetre en el interior de la célula huésped mediante un proceso de adsorción, fusión e internalización (Figura 13.1). Hay dos tipos de células que tienen esas proteínas en su superficie: los linfocitos T-CD4+ (linfocitos helper o de ayuda) y las células del sistema monocítico-macrofágico (monocitos, macrófagos y células derivadas, como las células dendríticas, las de Langerhans, las de Kupffer

del hígado o la microglía del SNC). Al afectar fundamentalmente a la población de linfocitos T (CD4), la inmunidad más afectada por el VIH es la celular.

A su vez, junto al receptor principal (CD4) debe existir un correceptor para que el VIH pueda fusionarse y penetrar en la célula huésped. Los principales correceptores son el CCR5 (presente en los monocitos-macrófagos) y el CXCR4 (presente en los linfocitos T-CD4+). El uso de uno u otro define el denominado tropismo viral, que podrá ser R5, X4 o dual/mixto (cuando el virus puede emplear cualquiera de ellos de forma indistinta). Las quimiocinas son los ligandos naturales de estos correceptores.

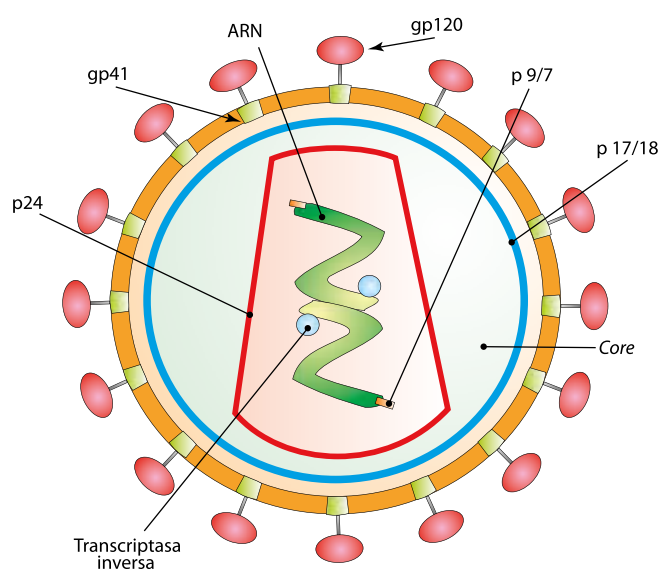


Figura 13.1. Estructura y morfología del VIH

Recuerda

→ Para que el VIH pueda penetrar dentro de la célula es imprescindible que la proteína gp120 de su superficie se una de manera simultánea al receptor (CD4) y al correceptor (CXCR4 en los linfocitos T y CCR5 en monocito-macrófagos).

13.3. Diagnóstico

Técnicas serológicas

Habitualmente el diagnóstico de la infección se establece mediante la detección de anticuerpos frente al VIH (serología). Para ello se emplean dos técnicas: **ELISA** (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) y **Western-Blot**. La primera detecta anticuerpos frente a múltiples antígenos del VIH.

Por tanto, es una técnica muy sensible (sensibilidad mayor al 99,5%), pero poco específica, de ahí que sea la que se emplea inicialmente como cribado. En el caso de que el ELISA sea positivo en dos determinaciones consecutivas, el resultado se debe confirmar con una prueba más específica (Figura 13.2). El Western-Blot detecta anticuerpos dirigidos exclusivamente frente a tres proteínas del VIH (gp41, gp120 y

p24), apareciendo en forma de bandas con el peso molecular correspondiente a los productos génicos del VIH. Para que la prueba del Western-Blot se considere positiva debe detectar al menos dos de esas bandas; si tan sólo detecta una de ellas, el resultado se considera indeterminado y obliga a repetir la prueba al cabo de unas semanas, o bien a emplear una técnica de diagnóstico directo.

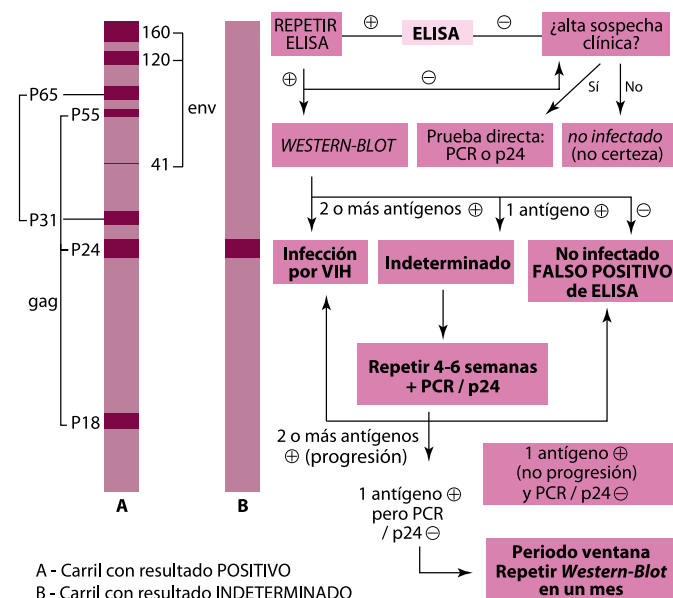


Figura 13.2. Algoritmo diagnóstico de la infección por VIH-1

Recuerda

→ Actualmente, la carga viral ha perdido importancia como factor predictor de evolución a fases avanzadas de inmunosupresión.

Cuando un individuo se primoinfecta, tarda de cuatro a ocho semanas en producir anticuerpos frente al VIH. Es el denominado "periodo ventana", durante el que las técnicas serológicas pueden no ser lo suficientemente rentables. Tampoco permiten el diagnóstico de la infección en el recién nacido (ya que la IgG ha podido pasar la barrera placentaria, sin que lo haya hecho el virus). Tras la exposición de riesgo, carece por lo tanto de sentido solicitar una serología antes de al menos 15 días (ENURM, 08-70).

Técnicas de diagnóstico directo

Existen varias pruebas de laboratorio que permiten realizar la detección directa del VIH o de alguno de sus componentes:

- **Detección de ácidos nucleicos:** se basan en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y presentan la ventaja de ofrecer un resultado cuantitativo (carga viral en copias de ARN por ml) además de cualitativo. Entre las técnicas de segunda generación para la detección de carga viral figuran el RT-PCR (transcriptasa inversa-PCR), el NASBA ("amplificación basada en secuencias de ácidos nucleicos") y el ADNb (ADN branched o ramificado). Su umbral de detección se sitúa en torno a las 50 copias/ml. Las técnicas modernas de tercera generación emplean la "PCR en tiempo real" y son aún más sensibles, con un umbral de



detección inferior a las 25 copias/ml. No obstante, en la práctica clínica habitual se sigue empleando el umbral de 50 copias/ml para hablar de "carga viral indetectable". Según los estudios más recientes, la carga viral no siempre constituye un factor predictor importante de deterioro inmunológico: sujetos con cargas virales muy elevadas mantienen buena situación inmunológica durante años, mientras que otros con cargas virales más bajas evolucionan rápidamente a SIDA. No obstante, el objetivo global del tratamiento antirretroviral debe ser la obtención de una carga viral indetectable, que en la mayoría de los casos se sigue de una progresiva normalización de la función inmunológica.

- **Antigenemia.** Detecta la proteína p24 del virus. Se ha visto reemplazada por otras técnicas de desarrollo más reciente.

13.4. Historia natural de la infección VIH

Recuento de linfocitos T-CD4+

Cuando un sujeto se infecta por el VIH se produce un descenso inicial del número de linfocitos T-CD4+ coincidiendo con la fase de primoinfección (entre dos y cuatro semanas después de la infección), que podrá ser sintomática o no. Después se produce una recuperación parcial, que desciende lentamente durante la fase asintomática (duración mediana de 7-10 años) y de modo más rápido en la fase final, con una situación de inmunodeficiencia marcada por debajo de 500 linfocitos T-CD4+/ μ l y graves enfermedades oportunistas por debajo de 200 linfocitos T-CD4+/ μ l.

Además del descenso de linfocitos T-CD4+ (que inicialmente tiene lugar a un ritmo anual de 50 células/ μ l), se producen otras alteraciones inmunológicas:

- Activación policlonal de los linfocitos B con aumento de los niveles séricos de inmunoglobulinas.
- Disminución de la respuesta proliferativa de los linfocitos frente a la estimulación con mitógenos.
- Inversión del cociente linfocitario CD4+/CD8+ (por disminución de los linfocitos T-CD4+) (**Figura 13.3**).
- Descenso de interleucina-2 (IL-2).
- Disminución de la actividad de los linfocitos NK (*natural killer*).
- Disminución de la reacción cutánea a antígenos de recuerdo.

Carga viral del VIH

Inicialmente se produce una gran replicación del virus con un pico de carga viral (superior a 10^6 copias/ml) que coincide con la clínica de la primoinfección. En este momento se produce la activación del sistema inmunológico del sujeto infectado (se expresa, entre otras cosas, por hipergammaglobulinemia), que actúa principalmente reteniendo al virus en los ganglios linfáticos (especialmente mediante las células dendríticas foliculares), de modo que disminuye la carga viral. Durante la fase asintomática, la carga viral se mantiene más o menos estable (entre 10^2 y 10^6 copias/ml), para volver a aumentar de forma exponencial en la fase avanzada de la enfermedad.

Cuando el sistema inmunitario no es capaz de contener al virus en los ganglios linfáticos, éste comienza a replicarse a mayor velocidad y pasa de nuevo a la sangre.

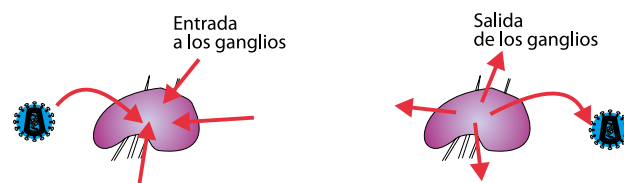
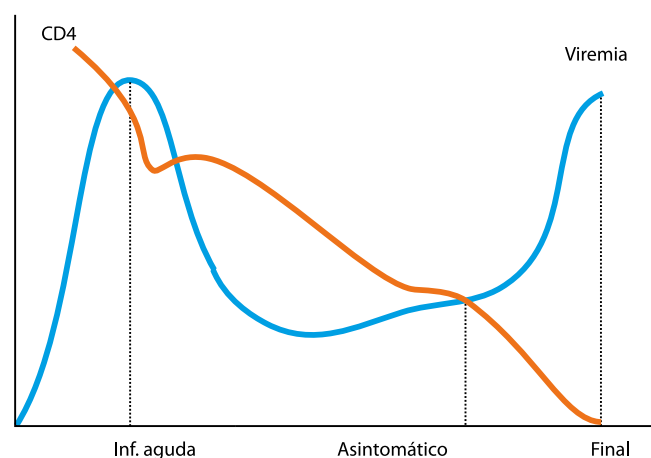


Figura 13.3. Historia natural de la infección por VIH

13.5. Clasificación de la infección VIH

Los CDC (Centers for Disease Control) establecieron en 1987 unos criterios de clasificación, tanto clínica como inmunológica, de la infección por el VIH, que fueron posteriormente revisados en 1993.

Clasificación clínica (Tabla 13.1)

- **Categoría A:** incluye la primoinfección clínica (o síndrome retroviral agudo), la fase asintomática y la linfadenopatía generalizada persistente.
- **Categoría B:** incluye las patologías no incluidas en las categorías A y C, es decir, aquellas que se manifiestan al principio de la fase avanzada, cuando el deterioro inmunológico todavía no es muy grave.
- **Categoría C:** incluye las enfermedades oportunistas típicas de las fases más avanzadas de la enfermedad. La revisión de 1993 incluyó tres nuevas entidades: tuberculosis pulmonar, neumonía de repetición y carcinoma de cérvix invasivo.

Clasificación inmunológica

- **Categoría 1:** paciente con ≥ 500 linfocitos T-CD4+/ μ l (o mayor de 28% del recuento linfocitario total).
- **Categoría 2:** paciente con 200-499 linfocitos T-CD4+/ μ l (o 14-28% del recuento linfocitario total).

- **Categoría 3:** paciente con < 200 linfocitos T-CD4⁺/μl (o inferior al 14% del recuento linfocitario total).
- Se considera que un paciente cumple criterios de SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) si está incluido en la categoría C (C1, C2, C3) o en los estadios A3 y B3.
- En Europa solo se considera SIDA a los pacientes incluidos en la categoría C.

Eventos de categoría B

- Angiomatosis bacilar
- Candidiasis oral (*muguet*)
- Candidiasis vulvovaginal de repetición o refractaria al tratamiento
- Displasia de cérvix de alto grado o carcinoma *in situ*
- Fiebre o diarrea de más de un mes de evolución
- Leucoplasia oral vellosa
- Herpes zóster de repetición o con afectación de más de un dermatoma
- Trombocitopenia asociada al VIH
- Infección por *Listeria monocytogenes*
- Enfermedad inflamatoria pélvica

Eventos de categoría C (definitivos de SIDA)

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

Tabla 13.1. Clasificación clínica de la infección por VIH (criterios CDC)

13.6. Primoinfección clínica (síndrome retroviral agudo)

La primoinfección por VIH cursa de modo sintomático en tan sólo el 30-50% de los pacientes. Se manifiesta entre dos y cuatro semanas después de la infección, coincidiendo con el pico inicial de carga viral y el descenso transitorio de los linfocitos T-CD4⁺.

Hay diversos cuadros clínicos que pueden producirse en este momento, si bien el más característico remeda un síndrome mononucleósico (fiebre, cefalea, faringitis, astenia, artromialgias y linfadenopatías) que desaparece espontáneamente al cabo de pocas semanas.

En ocasiones se puede acompañar de una meningoencefalitis aséptica similar a otras infecciones virales, cuadros de neuropatía periférica o diversas manifestaciones dermatológicas (exantema maculopapular eritematoso o úlceras mucocutáneas).

Excepcionalmente, se puede asociar a una inmunodepresión grave transitoria que favorezca la aparición de infecciones oportunistas.

Recuerda

→ Para el diagnóstico de la infección por VIH en el momento de la primoinfección y en el recién nacido de una madre infectada, la prueba diagnóstica de elección es la PCR, que detecta el ARN del virus (no las técnicas serológicas que se emplean habitualmente).

La dermatitis seborreica es un trastorno frecuente en pacientes con VIH.

13.7. Linfadenopatía generalizada persistente

Este cuadro, incluido en la categoría A de los CDC, se define por la presencia de ganglios linfáticos mayores de 1 cm en dos o más localizaciones extrainguinales, durante más de tres meses, sin causa aparente. Es la expresión clínica de esa hiperactivación del sistema inmunitario que intenta contener al VIH en los ganglios linfáticos.

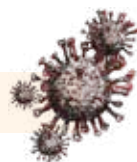
En la era previa al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la disminución del tamaño de las adenopatías representaba un signo de mal pronóstico, ya que implicaba que el sistema inmunitario del paciente no era capaz de contener al virus en los ganglios linfáticos, que el virus se estaba replicando más activamente y que, por tanto, se estaba acercando a la fase avanzada de la enfermedad. Sin embargo, esta entidad cada vez se ve con menos frecuencia en la actualidad en los pacientes con adecuado control virológico.

13.8. Infecciones oportunistas

Se repasa a continuación las infecciones más importantes asociadas a la situación de inmunodepresión causada por la infección por VIH (Tabla 13.2).

Infecciones fúngicas

- **Candida.** La candidiasis es la infección fúngica más frecuente del paciente con infección VIH. Afecta a las mucosas, siendo excepcional el cuadro de candidemia y se trata de una de las infecciones precoces del paciente con VIH, en forma de lesiones de la mucosa oral (*muguet*), faríngea y vaginal (lesiones sobre-elevadas y blanquecinas que se separan con facilidad con una espátula). En etapas más avanzadas de la inmunodeficiencia, se puede producir candidiasis traqueal, bronquial, pulmonar o esofágica.
- **Cryptococcus neoformans.** Es la causa más frecuente de meningitis en pacientes con VIH. Se adquiere por inhalación de las levaduras, particularmente tras la exposición a los excrementos de palomas. Afecta a sujetos con menos de 100 linfocitos T-CD4⁺/μl. Produce un cuadro de meningitis subaguda



con elevación de la presión intracraneal (que requiere punciones lumbares de repetición). El diagnóstico se realiza tras visualizarse las estructuras típicas con tinta china en LCR y se confirma mediante la detección del antígeno capsular del *Cryptococcus* mediante aglutinación de partículas de látex en LCR. El tratamiento de elección es la anfotericina B liposomal asociada con 5-flucitosina. Se debe realizar profilaxis secundaria con fluconazol.

- ***Pneumocystis jirovecii* (previamente denominado *P. carinii*).** Es el germen que más frecuentemente se asocia a neumonitis en paciente con VIH (ENURM, 11-80). Las últimas clasificaciones taxonómicas lo sitúan entre los hongos. Es un microorganismo ubicuo, está infectada la gran mayoría de la población, pero característicamente sólo produce patología en sujetos con menos de 200 linfocitos T-CD4+/μl. El cuadro clínico típico es el de una neumonía de evolución subaguda, con disnea, fiebre, hipoxemia e infiltrados intersticiales (ENURM, 09-75).

Agente	1.ª elección	2.ª elección
Bacterias		
<i>Bartonella henselae</i>	Azitromicina o eritromicina	Doxiciclina más rifampicina
<i>Mycobacterium avium complex</i>	Claritromicina más etambutol más una rifamicina (rifampicina, rifabutina o rifapentina)	
<i>Rhodococcus equi</i>	Eritromicina más rifampicina y/o vancomicina	Linezolid, amoxicilina-clavulánico
Hongos		
<i>Candida</i> spp.	Fluconazol	Anfotericina B, itraconazol, voriconazol, equinocandinas
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Anfotericina B liposomal más 5-flucitosina	Fluconazol, voriconazol, itraconazol
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Cotrimoxazol	Pentamidina intravenosa, dapsona más pirimetamina, clindamicina más primaquina, atovacuona
Parásitos		
<i>Cryptosporidium</i>	Nitazoxanida, tratamiento antirretroviral	
<i>Cyclospora cayentanensis</i>	Cotrimoxazol	
<i>Isospora belli</i>	Cotrimoxazol	
<i>Leishmania donovani/infantum</i>	Anfotericina B liposomal	Antimoniales pentavalentes, miltefosina
<i>Microsporidios</i>	Albendazol, fumagilina	
<i>Toxoplasma gondii</i>	Sulfadiacina más pirimetamina	Clindamicina más pirimetamina
Virus		
Citomegalovirus	Ganciclovir, valganciclovir	Foscarnet, cidofovir
Polyomavirus (virus JC)	Tratamiento antirretroviral	Arabinósido de citosina

Tabla 13.2. Tratamiento de las infecciones oportunistas

Recuerda

→ *Pneumocystis jirovecii* es un hongo que no se ha logrado cultivar. La manera de diagnosticarlo es mediante visualización directa en las muestras respiratorias, pero no mediante cultivo microbiológico.

El tratamiento se realiza con cotrimoxazol (asociado a esteroides en casos graves con insuficiencia respiratoria). El de segunda elección es la pentamidina intravenosa.

El fármaco de elección como profilaxis (<200 CD4/μl) es el cotrimoxazol y, como alternativa, la pentamidina inhalada (aunque este último sólo protege frente a las formas pulmonares de la infección) o la dapsona.

Infecciones por parásitos

- ***Toxoplasma gondii*.** Es la causa más frecuente de convulsiones tras la encefalopatía por VIH y constituye la infección secundaria del SNC más habitual en los pacientes con SIDA (Figura 26). El cuadro característico consiste en el desarrollo de lesiones ocupantes de espacio en el parénquima cerebral, que se pone de manifiesto en forma de crisis comiciales o clínica neurológica focal. La imagen en la TC es la de una lesión redondeada con efecto masa que capta contraste en anillo. Esta imagen radiológica, en el contexto de una infección avanzada por VIH y una serología positiva (IgG) frente a *Toxoplasma*, es un criterio suficiente para iniciar tratamiento empírico. Actualmente, la amplificación del ADN del parásito en el LCR mediante técnicas de PCR también es útil en el diagnóstico. Si la evolución clínico-radiológica no es adecuada al cabo de 3-4 semanas de tratamiento empírico, está indicada la realización de una biopsia cerebral para diagnosticar otras patologías (otro tipo de abscesos o, frecuentemente, un linfoma cerebral primario).



Figura 13.4. Toxoplasmosis cerebral

Recuerda

→ La toxoplasmosis cerebral y el linfoma cerebral primario pueden producir un cuadro clínico y radiológico similar, pero diferente de lo que se observa en la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

El tratamiento de primera elección es la combinación de sulfadiacina más pirimetamina. La profilaxis primaria en presencia de menos de 100 linfocitos T CD4/ μ l se realiza con cotrimoxazol (que el paciente ya debería estar recibiendo como profilaxis para *P. jirovecii*). La profilaxis secundaria se realiza con sulfadiacina combinada con pirimetamina (igual que el tratamiento).

- **Parásitos intestinales:** *Cryptosporidium*, *Isospora belli*, microsporidios. Causan cuadros de diarrea prolongada de carácter inespecífico.
- ***Leishmania donovani*.** Constituye una causa importante de síndrome febril en los pacientes infectados por el VIH. Típicamente cursa con hepatoesplenomegalia, fiebre prolongada, diaforesis y citopenias periféricas.

Infecciones bacterianas

- Bacterias causantes de diarrea (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*).
- *Mycobacterium tuberculosis*. La enfermedad tuberculosa es muy prevalente en entre pacientes con infección VIH.
- *Mycobacterium avium complex*. Es la micobacteria atípica más importante, que produce infección en fases muy avanzadas de la enfermedad (menos de 50 linfocitos T-CD4+/ μ l).

Infecciones por virus

- **Citomegalovirus (CMV).** Produce clínica en fases avanzadas de la enfermedad (normalmente menos de 75-50 linfocitos T-CD4+/ μ l). Puede cursar con adenitis, colitis, esofagitis, meningoencefalitis... La manifestación más característica es la retinitis, en forma de pérdida de visión indolora e irreversible. En el fondo de ojo se observan hemorragias y exudados amarillentos perivasculares (**Figura 13.5**). El tratamiento de elección es el ganciclovir. Se debe realizar profilaxis secundaria con valganciclovir (y primaria en casos seleccionados).
- **Virus herpes simple (VHS).** Produce infección recurrente orolabial, genital y perianal.
- **Virus varicela-zóster (VVZ).** En el paciente con VIH produce infecciones cutáneas extensas.
- **Virus de Epstein-Barr (VEB).** Se implica etiológicamente en el linfoma tipo Burkitt, en el linfoma cerebral primario y en la neumonía intersticial linfóide, así como en la leucoplasia oral vellosa.
- **Virus herpes humano tipo 8 (VHH-8).** Se ha implicado en la etiología del sarcoma de Kaposi y en el linfoma primario de cavidades o de serosas.
- **Virus JC.** Perteneciente al género *Polyomavirus* y, en fases muy avanzadas (menos de 50 linfocitos T-CD4+/ μ l), produce un cuadro denominado leucoencefalopatía multifocal progresiva, que produce diversos cuadros de afectación neurológica y una

imagen característica en la RM cerebral (múltiples lesiones de forma irregular e hiperintensas en T2 distribuidas por la sustancia blanca periventricular, que no captan contraste y sin efecto masa). El diagnóstico se realiza por amplificación con PCR en LCR o por inmunohistoquímica cerebral. El tratamiento es la mejora del estado inmunológico.

- **Virus de la hepatitis C (VHC).** Es el principal causante de hepatopatía crónica en pacientes con VIH. Hasta el 33% de ellos presentan coinfección por el virus C, siendo todavía más frecuente en el grupo de UDVP.

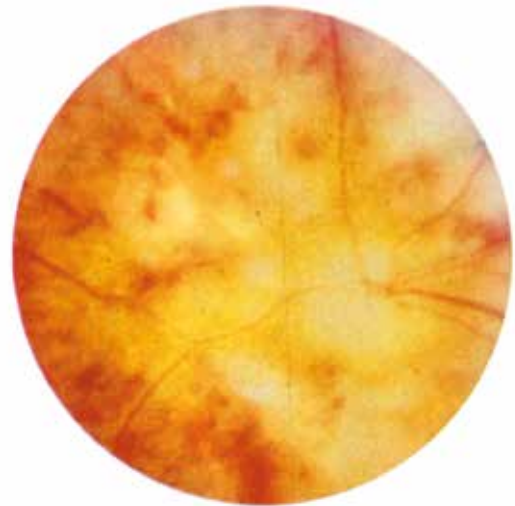


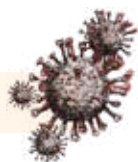
Figura 13.5. Retinitis por CMV

13.9. Afectación neurológica

Además de las infecciones oportunistas y de las neoplasias con afectación del SNC, el propio VIH es responsable de diversas manifestaciones neurológicas que no necesariamente se correlaciona con el grado de inmunosupresión.

De hecho, supone la causa más frecuente de clínica neurológica (convulsiones) en pacientes infectados.

- **Encefalopatía por VIH o complejo demencia-SIDA.** Se trata de un cuadro de encefalitis subaguda o demencia de tipo subcortical; el líquido cefalorraquídeo puede mostrar aumento de células y proteínas, y en las imágenes de la RMN aparecen datos inespecíficos (nódulos hiperintensos y atrofia cortical). El tratamiento antirretroviral puede mejorar la situación funcional de estos pacientes.
- **Meningoencefalitis aséptica.** Como parte del síndrome retroviral agudo durante la primoinfección.
- **Mielopatía vacuolar.** Con afectación predominante de los cordones posteriores. No suele reaparecer tras la introducción del tratamiento antirretroviral.
- **Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.** Adopta un curso recurrente.
- **Polineuropatía sensitiva distal.** Simétrica y de predominio sensitivo, en ocasiones asociada al tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos.
- **Miopatía.** Típica de pacientes sometidos a tratamiento con AZT.



Recuerda

→ Cuando un paciente infectado por VIH muy inmunodeprimido inicia tratamiento antirretroviral, se puede producir un empeoramiento paradójico de sus infecciones oportunistas. Esto se debe al ascenso rápido del recuento de linfocitos T-CD4+ (síndrome de reconstitución inmunitaria). Esta posibilidad de empeoramiento es especialmente relevante en el caso de retinitis por CMV y de tuberculosis miliar.

13.10. Neoplasias asociadas a la infección por VIH

Neoplasias de órgano sólido

Los carcinomas de cérvix y ano son especialmente frecuentes en pacientes con infección VIH, en ambos casos relacionados con la infección por el virus del papiloma humano (VPH).

También presentan una mayor incidencia de melanoma cutáneo.

Linfomas

Suelen ser de alto grado e inmunofenotipo B, como el linfoma inmunoblástico, el linfoma tipo Burkitt o el linfoma cerebral primario (todos ellos clasificados dentro de la categoría C de los CDC).

En el linfoma cerebral primario aparece implicado el VEB, y es necesario realizar el diagnóstico diferencial con la toxoplasmosis cerebral (que en ocasiones exige una biopsia cerebral).

Sarcoma de Kaposi

Su incidencia ha disminuido notablemente tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad. El VHH-8 parece estar implicado en su etiopatogenia.

Son lesiones de proliferación vascular (células fusiformes) típicamente cutáneas y mucosas (cavidad oral), si bien pueden afectar a cualquier órgano.

Se manifiestan como placas o nódulos de color violáceo, que en ocasiones obligan a realizar el diagnóstico diferencial con la angiomatosis bacilar. La localización visceral más frecuente es la intestinal, en tanto que la pulmonar es la que confiere un peor pronóstico.

13.11. Tratamiento

Profilaxis y vacunaciones

Los pacientes con infección por el VIH deben recibir vacunación antineumocócica mediante la vacuna conjugada 13-valente (preferentemente con recuentos de linfocitos T CD4 superiores a 200/μl para conseguir

una mayor eficacia), vacunación antigripal anual, recuerdo frente a tétanos-difteria (Td) según corresponda por su historia vacunal previa, y vacunación si procede frente a VHA y VHB, así como tratamiento de la infección tuberculosa latente (si está indicada), y las profilaxis primarias y secundarias que correspondan según su situación inmunológica.

Es necesario recordar que en el momento actual se contempla la retirada de la profilaxis primaria y secundaria frente a los patógenos oportunistas bajo ciertas condiciones (carga viral controlada tras al menos 6 meses de tratamiento antirretroviral, y recuento de linfocitos T CD4 superior a 200 células/μl durante al menos 3-6 meses). Algunas vacunas vivas atenuadas (triple vírica, VVZ o fiebre amarilla) deben administrarse tan sólo en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4 superiores a 350 células/μl, mientras que otras están contraindicadas en todas las circunstancias (polio oral, cólera oral, fiebre tifoidea oral o BCG). (Tabla 13.3).

Agente	Indicación	Pauta
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Primaria: < 200 linfocitos T-CD4+/ml Secundaria: episodio previo de neumonía por <i>P. jiroveci</i>	Cotrimoxazol Pentamidina inhalada, dapsona (alternativa)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Secundaria: episodio previo de infección por <i>C. neoformans</i>	Fluconazol
<i>Toxoplasma gondii</i>	Primaria: < 100 linfocitos T-CD4+ /ml Secundaria: episodio previo de infección por <i>T. gondii</i>	Primaria: cotrimoxazol Secundaria: sulfadiacina más pirimetamina
Citomegalovirus	Primaria: en casos seleccionados con < 50 linfocitos T-CD4+/ml	Valganciclovir
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Prueba de la tuberculina positiva Convivencia con sujeto bacilífero	Isoniacida (12 meses)

Tabla 13.3. Indicaciones y pautas en la profilaxis de las infecciones oportunistas

Fármacos antirretrovirales

En cuanto al tratamiento antirretroviral específico para el VIH, actualmente hay varios grupos de fármacos diferentes (Tabla 13.4, y Figura 13.6).

Recuerda

→ El abacavir puede producir reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales en los sujetos portadores del haplotipo HLA B*5701.

Recuerda

→ Un efecto secundario de los inhibidores de la proteasa que puede llegar a ser muy grave es la dislipemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). Muchos pacientes en tratamiento con inhibidores de la proteasa tienen que recibir simultáneamente hipolipemiantes como las estatinas.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos	
Zidovudina (AZT)	Anemia, miopatía mitocondrial y lipodistrofia
Didanosina (ddI)	Acidosis láctica, pancreatitis y neuropatía periférica
Estavudina (d4T)	Acidosis láctica, pancreatitis y neuropatía periférica
Lamivudina (3TC)	Bien tolerado
Emtricitabina (FTC)	Bien tolerado
Abacavir (ABC)	Reacciones de hipersensibilidad (exclusivamente en portadores del alelo HLA B*5701)
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos	
Tenofovir (TDF)	Nefrotoxicidad (por tubulopatía) y osteopenia a largo plazo
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos	
Nevirapina (NVP)	Hipersensibilidad (exantema y alteraciones del perfil hepático)
Efavirenz (EFV)	Mareos, "sueños vívidos" y teratogenicidad
Etravirina (ETV)	Bien tolerado, hipersensibilidad ocasional.
Rilpivirina (RPV)	Bien tolerado
Inhibidores de la proteasa	
Saquinavir (SQV)	Pobre biodisponibilidad oral
Ritonavir (RTV)	Diarrea
Fosamprenavir (fAPV)	Exantema
Lopinavir (LPV)	Diarrea
Atazanavir (ATV)	Hiperbilirrubinemia, bloqueo auriculoventricular
Darunavir (DRV)	Bien tolerado
Tipranavir (TPV)	Hemorragia intracraneal (infrecuente)
Inhibidores de la fusión	
Enfuvirtida (EFV)	Reacciones locales en el punto de inyección
Inhibidores de la integrasa	
Raltegravir (RAL)	Bien tolerado
Elvitegravir (EVG)	Bien tolerado, se emplea asociado al cobicistat (inhibidor del citocromo P-450)
Dolutegravir (DVG)	Bien tolerado
Antagonistas del correceptor CCR5	
Maraviroc (MVC)	Bien tolerado

Tabla 13.4. Principales efectos adversos de los fármacos antirretrovirales



Figura 13.6. Lipodistrofia en paciente sometido a tratamiento

Indicaciones del tratamiento antirretroviral

- **Pacientes con infección por el VIH:** Las más recientes recomendaciones establecen que todos los pacientes adultos con infección por el VIH deben recibir tratamiento antirretroviral,

independientemente de su situación clínica, virológica o inmunológica (recuento de linfocitos T CD4). Esta recomendación supone la culminación de la progresiva ampliación de las indicaciones de tratamiento que habían venido recogiendo a lo largo de los últimos años las guías clínicas elaboradas por las distintas sociedades científicas. No obstante, cabe matizar que la fuerza de esta recomendación (que a su vez viene determinada por la calidad de la evidencia científica disponible) difiere entre distintos grupos de pacientes en función de su situación clínica e inmunológica. La monitorización de la carga viral del VIH es el parámetro más útil para evaluar la eficacia del tratamiento.

- **Profilaxis post-exposición:** tanto de naturaleza ocupacional (personal sanitario que accidentalmente se expone tras un pinchazo con una aguja) como no ocupacional (rotura de preservativo o agresión sexual con penetración). La eficacia del tratamiento profiláctico es mayor si se inicia la toma de los fármacos en las primeras 24 horas después de la exposición de riesgo (y aún mejor si se realiza en las primeras 2 horas). La profilaxis carece de utilidad si se inicia más de 72 horas después de la potencial exposición al virus. Se recomienda el empleo de 3 fármacos (que incluya un inhibidor de la proteasa), que se deben administrar durante 4 semanas (**ENURM, 08-79**). Una vez finalizado este periodo es preciso someter al sujeto a un seguimiento serológico durante 6-12 meses. Correctamente administrada, la eficacia de la profilaxis es muy elevada.

Pautas de tratamiento antirretroviral

El objetivo del tratamiento es conseguir que la carga viral se haga indetectable en un plazo máximo de seis meses (menos de 50 copias/ml).

En el momento actual el régimen de primera elección para el inicio del TARGA en pacientes *naïve* (es decir, que no han recibido previamente antirretrovirales) consiste en la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos y un inhibidor de la integrasa. Las pautas que incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos o inhibidores de la proteasa han pasado a ser consideradas de segunda línea. En comparación con estos últimos grupos, los inhibidores de la integrasa presentan una elevada potencia antiviral, excelente tolerancia y ausencia de interacciones farmacológicas. Existe además la posibilidad de administrar de forma coformulada (es decir, en un único comprimido) dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (**abacavir y lamivudina**) y un inhibidor de la integrasa (**dolutegravir**). Esta pauta de administración mejora la adherencia al minimizar el número de comprimidos necesarios para el TARV, si bien no puede emplearse en sujetos portadores del alelo HLA B*5701 por el riesgo de reacciones de hipersensibilidad graves con el abacavir.

Actualmente no se recomiendan las denominadas interrupciones estructuradas del tratamiento ("vacaciones terapéuticas") en pacientes que reciben TARGA. No obstante, si se cumplen las siguientes condiciones se puede plantear una simplificación del tratamiento,



reduciendo el régimen a un único fármaco (habitualmente en forma de monoterapia con un inhibidor de la proteasa como **lopinavir** o **darunavir** potenciados con dosis bajas de ritonavir):

- Ausencia de coinfección por VHB;
- Carga viral inferior a 50 copias/ml durante al menos 6 meses previos;
- Ausencia de mutaciones en el gen de la proteasa;
- Buena adherencia al tratamiento.

Preguntas ENURM

- ENURM 2022: 4b
- ENURM 2016: 3
- ENURM 2014: 37
- ENURM 2011: 80
- ENURM 2010: 31
- ENURM 2009: 21, 75
- ENURM 2008: 32, 70, 79



14.1. Generalidades

Los hongos son organismos eucariotas, con metabolismo quimioheterótrofo, que poseen una pared celular constituida por quitina, celulosa o ambos. La unidad estructural de los hongos se denomina "talo".

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

Los mismos se pueden clasificar a grosso modo:

- **Sistémicos:** Estos pueden afectar al pulmón y diseminarse. Dichos hongos se pueden encontrar según su temperatura como mohos (temperaturas frías de 20° Celsius) o levaduras (temperatura corporal de 37.0 grados Celsius). Por ejemplo tenemos La Histoplasmosis, Blastomycosis, Coccidiomicosis, Paracoccidiomicosis.
- **Micosis cutáneas:** Las Tiñas
- **Micosis oportunista:** Aspergillus, Candida, Criptococcus, Mucormicosis.

14.2. Micosis cutáneas y superficiales

Son producidas por hongos de muy baja virulencia, con una mínima respuesta inmunitaria/inflamatoria del huésped por ello generalmente son asintomáticas.

- **Tiña versicolor.** Está producida por *Malassezia furfur*, un hongo lipofílico. Se localiza en tronco y cara, en forma de zonas decoloradas en personas de piel oscura y zonas oscuras en personas de piel clara. A pesar de llamarse tiña no es un dermatofito. Los dermatofitos son los hongos que requieren queratina para su crecimiento, lo cual no es el caso de la tiña versicolor. El diagnóstico se realiza habitualmente mediante la observación al microscopio de escamas cutáneas obtenidas de las lesiones (levaduras redondas).
- **Dermatomicosis.** Son infecciones cutáneas que afectan a los tejidos queratinizados, incluyendo el pelo, piel y uñas. Son cono-

cidas como tiñas. Los agentes etiológicos pertenecen a los géneros *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*.

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

14.3. Micosis subcutáneas

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

Esporotricosis

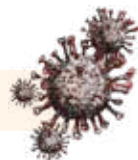
Está causada por el hongo dimórfico *Sporothrix schenckii*. El hábitat natural del hongo es la vegetación viva o muerta. Tras un traumatismo, típicamente pinchazo con un rosal, se produce una úlcera que no cura y, secundariamente, se afectan los vasos linfáticos y ganglios linfáticos del territorio de drenaje. En donde se caracteriza la presencia de granulomas y microabscesos a nivel de dermis y tejido subcutáneo, cuando lo que es una micosis subcutánea. La misma puede diseminarse en pacientes inmunocomprometidos.

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

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

14.4. Micosis sistémicas

Inicialmente afectan al pulmón, pero pueden extenderse a cualquier órgano del cuerpo. La mayoría de los casos son infecciones asintomáticas, autolimitadas, y afectan a sujetos inmunocompetentes. La histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*) es propia de zonas endémicas del



continente americano, y su adquisición mediante la inhalación de esporas es típica tras la visita de cuevas contaminadas con excrementos de murciélagos. La coccidioidomicosis (*Coccidioides immitis*) se observa en algunos medios desérticos de Estados Unidos, en tanto que la paracoccidioidomicosis (*Paracoccidioides brasiliensis*) se circunscribe a zonas boscosas y húmedas de Sudamérica. La distribución geográfica de la blastomicosis (*Blastomyces dermatitidis*) aparece limitada a la cuenca del río Mississippi y a la zona de los grandes lagos, en Estados Unidos.

Todos ellos son hongos dimórficos que crecen en forma de micelios en la naturaleza o al cultivarlos en el laboratorio a 25-30 °C en medios pobres. Forman levaduras cuando se dividen en los tejidos infectados o al cultivarlos en medios enriquecidos a 37 °C. Se adquieren por inhalación de las esporas (son hongos del suelo) y dan lugar a neumonía, formas crónicas pulmonares similares a tuberculosis e infecciones diseminadas (poco frecuentes).

La mayoría de los casos de histoplasmosis pulmonar cursa de forma asintomática, aunque con la curación pueden quedar como secuelas calcificaciones pulmonares o en adenopatías hiliares. A veces puede dar lugar a masas pulmonares (histoplasma) que pueden presentar calcificación en diana. El diagnóstico se realiza mediante examen en fresco de las muestras clínicas (levaduras con yemas de ancha base de implantación en *B. dermatitidis*, base estrecha en *H. capsulatum*), biopsia, etc. En histoplasma se emplea serología, pero el diagnóstico de certeza exige demostrar el agente.

14.5. Micosis oportunistas

Aspergilosis

Aspergillus fumigatus es la especie más frecuentemente implicada. Son hongos ambientales; aunque podrían crecer en cualquier tejido o fluido corporal, la colonización o invasión ocurre más comúnmente en el tejido subcutáneo o las membranas mucosas. *Aspergillus* puede producir cuatro cuadros clínicos a nivel pulmonar:

- La **aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)** es un cuadro mediado por un mecanismo inmunológico en el que el alérgeno desencadenante es la presencia del hongo como colonizador del árbol traqueobronquial. Clínicamente se manifiesta en forma de hiperreactividad bronquial y con bronquiectasias proximales en la TC. Dado que la causa subyacente es una respuesta inmunitaria excesiva se trata fundamentalmente con antiinflamatorios como los esteroides; en caso de clínica persistente, se puede intentar el tratamiento de descolonización del árbol traqueobronquial mediante itraconazol, de tal forma que se elimina el estímulo antigénico original.
- El **aspergiloma** en una esfera fúngica que coloniza una cavidad pulmonar preexistente (habitualmente una caverna tuberculosa residual); radiológicamente se visualiza como una estructura redondeada, dentro de la cavidad pulmonar, que cambia de posición con los movimientos. Si el paciente presenta hemoptisis por erosión de las paredes de la caverna, se debe realizar una resección quirúrgica.
- La **aspergilosis necrotizante crónica (o semiinvasora)** se observa en pacientes de edad avanzada con procesos subya-

centes (EPOC o sarcoidosis) o corticoterapia prolongada. La sintomatología es inespecífica (tos, febrícula o pérdida ponderal) y radiológicamente se expresa por infiltrados crónicos localizados en los lóbulos superiores y engrosamiento pleural. Puede evolucionar hacia la cavitación.

La lenta evolución permite la formación de anticuerpos específicos frente a *Aspergillus*, cuya presencia apoya el diagnóstico.

- La **aspergilosis pulmonar invasora** es el cuadro más grave. Aparece en pacientes inmunodeprimidos, principalmente pacientes neutropénicos; en este caso, es el propio hongo filamentoso el que invade el parénquima pulmonar y produce una infección que radiológicamente adquiere el aspecto de una neumonía cavitada, siendo característica la presencia del "signo del halo". El tratamiento de elección es el voriconazol, asociado en ocasiones a una equinocandina.

Recuerda

→ Anfotericina B liposomal es mucho menos nefrotóxica que la anfotericina B clásica. Este fármaco tiene actividad frente a *Leishmania*.

En lo referente al diagnóstico, puede ser difícil diferenciar colonización de infección, pero no se deben menospreciar los hongos ambientales aislados en cultivos de muestras clínicas, especialmente si son positivos en diferentes muestras y se observa en el examen microscópico directo.

Los aislados de cultivos nasales con frecuencia se correlacionan directamente con una aspergilosis invasiva ulterior. En los cortes histológicos que permiten un diagnóstico de seguridad, los *Aspergillus* se ven como hifas hialinas, de paredes lisas, paralelas, con frecuentes septos que no constriñen la hifa y que se ramifican dicotómicamente en ángulo de 45° (Figura 14.1). Para el diagnóstico definitivo de la infección es preciso demostrar invasión tisular por el hongo. Una prueba que se emplea como coadyuvante en el diagnóstico de la infección invasiva aspergilar es la detección en sangre de un antígeno de este hongo, denominado galactomanano.

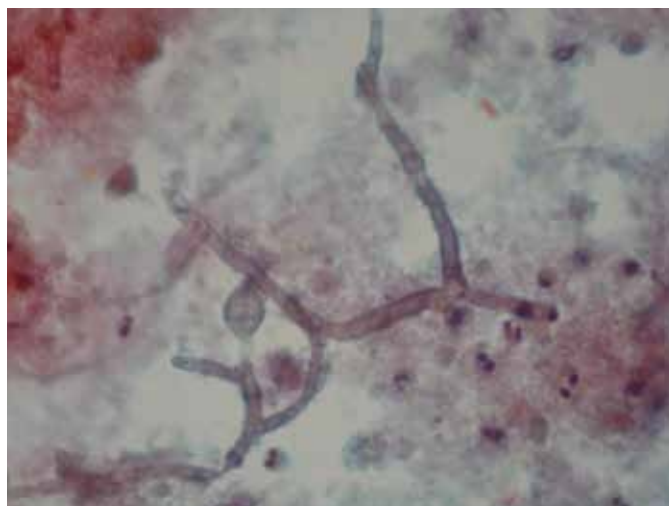


Figura 14.1. Hifas de paredes lisas, septadas y con dicotomización en ángulo agudo, compatibles con *Aspergillus*

Recuerda

- La determinación en sangre de galactomanano (antígeno de *Aspergillus*) puede ser útil para el diagnóstico de aspergilosis invasora en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en caso de neutropenia.
- El *Aspergillus* produce Aflatoxinas las cuales están relacionadas a Carcinoma Hepatocelular.

Zigomicosis o mucormicosis

Reúne todas las infecciones causadas por hongos de la clase *Zygomycetes*. Incluye hongos del orden de los mucorales, destacando determinadas especies de los géneros *Rhizopus*, *Rhizomucor* y *Cunninghamella*.

Recuerda

- En aspergilosis y mucormicosis, lo que distingue colonización de infección activa es que, en este segundo caso, se observa el hongo invadiendo los tejidos.

Es una infección menos común que la aspergilosis, pero es causa de micosis en sujetos sanos y, con mayor frecuencia, en inmunodeprimidos (Tabla 14.1).

Mucormicosis rinocerebral	Diabetes mal controlada
Mucormicosis sinusal o pulmonar	Trasplante de órganos, neoplasias hematológicas, tratamiento prolongado con desferroxamina
Mucormicosis digestiva	Uremia, desnutrición severa, enfermedades diarreicas

Tabla 14.1. Localizaciones de la mucormicosis

La infección se adquiere mediante la inhalación de esporas presentes en el suelo y restos vegetales. Los factores de riesgo incluyen la diabetes mellitus (particularmente en situación de descompensación metabólica aguda) y los tratamientos corticoideo, antibiótico o quimioterápico prolongados. El hongo tiene propensión a la invasión vascular, produciendo trombosis y necrosis del tejido. La forma más común es la forma rinocerebral en diabéticos descompensados, si bien se describen igualmente formas sinusales o pulmonares y digestivas

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

El tratamiento de la mucormicosis se fundamenta en tres pilares: tratamiento antifúngico (inicialmente anfotericina B liposomal, para continuar con posaconazol como fármaco de mantenimiento), reversión del factor de riesgo (por ejemplo, de la situación de neutropenia mediante factor estimulante de colonias o reversión de la situación de cetoacidosis diabética) y tratamiento quirúrgico (mediante la resección de todo el tejido necrótico).

Candidiasis

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

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

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

El tratamiento de elección de candidiasis es con fluconazol (que no es activo frente a *C. krusei* y algunas cepas de *C. glabrata*). Las alternativas, particularmente en caso de candidemia grave o infección profunda, son las equinocandinas y la anfotericina B (que no presenta actividad frente a *C. lusitanae*).

Criptococosis

Sólo *Cryptococcus neoformans* es considerado patógeno. Es un hongo levaduriforme que se aísla del suelo, especialmente en relación con deyecciones de palomas. El mismo es un hongo no dismórfico, el cual se puede diseminar vía hematogénica hacia el pulmón y en segundo lugar a las meninges, siendo esta la causa más frecuente de meningitis oportunista en pacientes con VIH con un recuento de linfocitos T CD4 menor a 100 células/μl.

La infección se adquiere por inhalación de levaduras del hongo

La infección pulmonar tiene tendencia a la resolución espontánea y es generalmente asintomática. La diseminación hematogénica al sistema nervioso central origina focos de levaduras en áreas perivasculares de la corteza, ganglios basales y otras áreas del sistema nervioso central. En inmunodeprimidos, es frecuente que se manifieste como meningoencefalitis (en pacientes en tratamiento con corticoides e infección VIH con recuento de linfocitos T-CD4+ menor de 100/μl).

Diagnóstico de la meningitis e infección diseminada:

- La tinción con tinta china del sedimento del LCR centrifugado demuestra la típica levadura con una marcada cápsula. El examen con tinta china tiene mayor sensibilidad en pacientes que están en fase de SIDA. En el examen en fresco o con calcoflúor se observan levaduras ovales, grandes (3-8 μm), con yemas unidas por una base estrecha a la célula progenitora.



- La detección del antígeno capsular mediante técnica de aglutinación de partículas de látex en LCR o suero es más sensible que la tinción, y es positivo en la mayoría de los casos de meningitis.
- El cultivo aporta el diagnóstico definitivo; *C. neoformans* a veces se elimina por orina de pacientes con meningitis y se puede aislar de sangre hasta en un 30% de pacientes, especialmente en pacientes con SIDA. Todos los miembros del género producen ureasa.

El tratamiento de primera elección en caso de infección grave (meningitis) es la anfotericina B liposomal, a veces asociada a 5-flucitosina. También se puede emplear fluconazol, especialmente útil como profilaxis secundaria.

Preguntas ENURM

→ No hay preguntas ENURM representativas

Infecciones por parásitos

(ENURM, 18-62)



Los parásitos dividirlo en endoparásitos y exoparásitos.

Los endoparásitos: Protozoos (unicelulares) y los Helmintos (multicelulares).

- **Protozoos:** son microscópicos, unicelulares, eucariotas, con uno o más núcleos, reproducción asexual o sexual.
- **Helmintos:** son macroscópicos, a los que colonialmente llamamos gusanos, multicelulares, eucariotas. Se clasifican en Nematodos, Trematodos y Cestodos.

15.1. Paludismo (ENURM, 20-24)

Es la enfermedad parasitaria más importante en el ser humano, y se estima que causa entre uno y tres millones de muertes anuales. El agente causal es transmitido por la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles* (ENURM, 21-78b).

También es posible la infección por contacto con hemoderivados de pacientes enfermos (ENURM, 12-8).

Etiología

Clásicamente se han incluido cuatro especies dentro del género *Plasmodium*: *vivax*, *ovale*, *malariae* y *falciparum* (el más grave, responsable de la mayor parte de los casos letales) (ENURM, 11-67). Más recientemente se ha identificado una quinta especie (*P. knowlesi*) capaz de producir enfermedad en el ser humano. La picadura del mosquito *Anopheles* inocula esporozoítos del protozoo que se dirigen a los hepatocitos del huésped, donde se transforman en merozoítos (fase preeritrocitaria).

Tras la ruptura de los hepatocitos, se liberan los merozoítos, que invaden rápidamente los hematíes y se transforman en trofozoítos en un ciclo que dura 48 horas (72 horas en *P. malariae*). Los hematíes se rompen, liberando nuevos trofozoítos que invaden nuevos hematíes (Figura 15.1).

Algunos de éstos terminarán desarrollándose en formas sexuales (gametocitos), que al ser a su vez ingeridos durante la picadura del mosquito *Anopheles* permiten que se complete el ciclo biológico del parásito.

En las formas de *P. vivax* y *P. ovale*, los merozoítos hepáticos pueden quedar en estado latente (hipnozoítos), facilitando recaídas; esto no ocurre en el resto de las especies de *Plasmodium*.

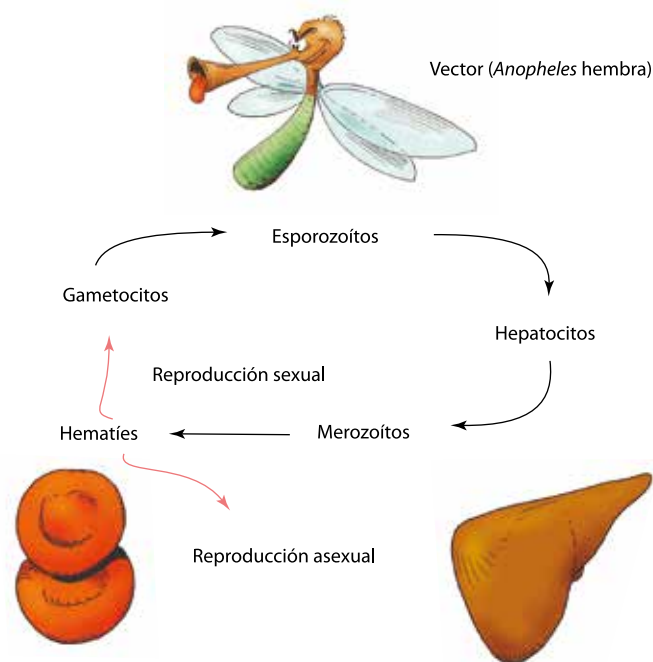


Figura 15.1. Ciclo biológico del Plasmodium

Clínica

Las infecciones en la edad adulta pueden ser asintomáticas. Sin embargo, lo más frecuente es que cursen inicialmente con pródromos de tipo "viral" (fiebre, cefalea, dolores generalizados y diarrea), que se ven seguidos de accesos palúdicos clásicos: fiebre, escalofríos y tirtonas a intervalos regulares. No obstante, en la práctica clínica lo habitual es que la fiebre tenga un carácter más bien irregular. A largo plazo se puede desarrollar anemia y esplenomegalia. Es importante recordar que, ante la presencia de fiebre al regreso de una zona palúdica, e independientemente del periodo de incubación, se debe considerar el diagnóstico de paludismo mientras no se demuestre lo contrario; este principio se aplica aún cuando el paciente refiera haber realizado la profilaxis correctamente (ENURM, 23-73; 15-23; 12-26).

Complicaciones crónicas

- Esplenomegalia tropical (esplenomegalia palúdica hiperreactiva). Producida por reacción inmunitaria anormal, se acompaña de hipergammaglobulinemia.
- Nefropatía palúdica asociada a *P. malariae*: síndrome nefrótico por depósito glomerular de inmunocomplejos, con histología de glomerulonefritis focal y segmentaria (ENURM, 13-63).



Complicaciones de paludismo grave por *Plasmodium falciparum*

P. falciparum provoca, además de la destrucción de los hematíes, la adhesión de los mismos al endotelio vascular, por lo que tiene un curso más grave con trastornos circulatorios, sobre todo en cerebro (paludismo cerebral) y corazón.

- Paludismo cerebral. Encefalopatía por trastorno circulatorio sanguíneo. Cursa, sobre todo, con alteración del nivel de consciencia, siendo menos frecuentes las convulsiones (que aparecen en 50% de los casos) o la aparición de focalidad neurológica. Se acompaña de una mortalidad del 20% en adultos a pesar del tratamiento.
- Hipoglucemia. Causada por el consumo de glucosa por parte del huésped y parásito, y fallo en la neoglucogénesis hepática. Resulta particularmente grave en niños y embarazadas. Puede ser agravada por la quinina y la quinidina, que estimulan la secreción de insulina.
- Insuficiencia renal. Similar a la necrosis tubular aguda y marcador de mal pronóstico.
- Otras. Edema pulmonar no cardiogénico (mortalidad superior al 80%), trombopenia, coagulación intravascular diseminada, sepsis (sobre todo, por sobreinfección por *Salmonella*) o acidosis láctica o anemia normocrónica (ENURM, 15-65).

Diagnóstico

Se realiza mediante la visualización de las formas asexuales del parásito en una muestra de **sangre periférica (frotis/gota gruesa) teñida con Giemsa**; también es útil la detección de antígeno palúdico en sangre mediante técnicas de inmunocromatografía.

El grado de parasitemia (número de hematíes parasitados por cada 1.000 células o por μl) tiene relación con el pronóstico. En las infecciones por *P. falciparum*, la parasitemia real es superior a la objetivada en sangre periférica, como consecuencia del secuestro de hematíes por adhesión al endotelio vascular.

Tratamiento (Tabla 15.1)

- *P. falciparum* sensible a cloroquina y *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* (que suelen ser sensibles de forma universal a la cloroquina): cloroquina (cada vez hay menos regiones con paludismo falciparo sensible a la cloroquina).
- *P. falciparum* resistente a cloroquina: quinina con doxiciclina; en niños y embarazadas se utiliza quinina con clindamicina. Son alternativa atovacuona con proguanil (Malarone®), derivados de la artemisina (arteméter con lumefantrina), o mefloquina (no se considera de primera elección por ser peor tolerada). En caso de paludismo grave, se debe realizar tratamiento por vía parenteral con quinina o quinidina o lumefantrina por vía intravenosa, y considerar el ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos.

Se recomienda realizar exanguinotransfusión cuando el grado de parasitemia es superior al 10% y el paciente simultáneamente presenta alteraciones neurológicas, edema pulmonar o fracaso renal.

En los casos por *P. vivax* y *ovale*, para el tratamiento de los hipnozoítos (formas "durmientes" hepáticas), se emplea primaquina asociado al resto del tratamiento convencional.

	Tratamiento	Profilaxis
<i>Plasmodium falciparum</i> sensible a cloroquina Otras especies de <i>Plasmodium</i>	Cloroquina Primaquina (sólo hipnozoítos de <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i>)	Cloroquina
<i>Plasmodium falciparum</i> resistente a cloroquina	Quinina más doxiciclina • Quinina más clindamicina • Atovacuona más proguanil • Mefloquina • Artémeter más lumefantrina • Quinina más lumefantrina i.v.	• Mefloquina • Atovacuona más proguanil • Doxiciclina • Primaquina • Azitromicina (en primer trimestre del embarazo)

Tabla 15.1. Tratamiento y profilaxis de la malaria

Quimioprofilaxis

Debe iniciarse antes del viaje y continuarse después del regreso. La duración, antes y después, dependerá del fármaco empleado.

- Formas sensibles a cloroquina: cloroquina (se inicia a lo largo de la semana previa al viaje, y se debe mantener cuatro semanas tras la vuelta). Se puede emplear durante el embarazo.
- Formas resistentes a cloroquina: atovacuona más proguanil (desde dos o tres días antes del viaje, puede suspenderse una semana después de la vuelta). Otras posibilidades serían la mefloquina (que también se inicia una semana antes y se debe mantener cuatro semanas tras la vuelta) o la doxiciclina.

Una vez finalizada la profilaxis conviene administrar primaquina con objeto de evitar recidivas tardías por *P. vivax* o *P. ovale*.

15.2. Leishmaniasis visceral

La leishmaniasis visceral o kala-azar ("fiebre negra" en hindi) está producida por especies del *Leishmania donovani complex*. En nuestro medio, la especie más frecuente es *Leishmania infantum*.

La infección se produce desde el reservorio, habitualmente el perro en nuestro medio, y se transmite al hombre por la picadura de un díptero del género *Phlebotomus*.

Clínica

La enfermedad puede afectar a sujetos inmunocompetentes e inmunodeprimidos (pacientes con infección por VIH y recuento de linfocitos T-CD4+ < 200/ μl).

Entre sus manifestaciones clínicas, son características la fiebre, de predominio nocturno, la esplenomegalia, la pancitopenia con linfopenia relativa y la hipergammaglobulinemia policlonal con inmunocomplejos circulantes (Figura 15.2).

También pueden existir adenopatías. En las etapas más avanzadas existe edema e hiperpigmentación (que justifica su nombre clásico “fiebre negra”).

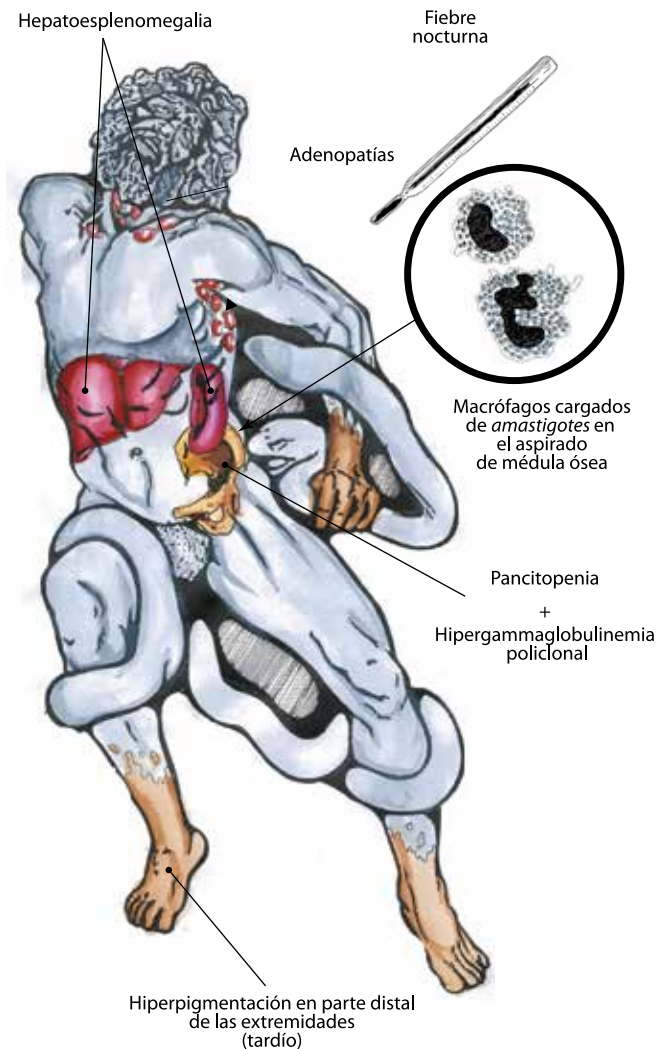


Figura 15.2. Manifestaciones clínicas de la leishmaniasis visceral

Recuerda

→ En el paciente VIH, la hipergammaglobulinemia (habitual en estadios avanzados) no tiene por qué sugerir leishmaniasis.

Diagnóstico

Se utiliza la aspiración y biopsia de médula ósea para visualización de los amastigotes de *Leishmania* en el interior de los macrófagos

Tratamiento

Se utiliza anfotericina B liposomal.

15.3. *Giardia lamblia* (*G. intestinalis*)

La giardiasis es la parasitosis que más frecuentemente causa diarrea crónica malabsorción.

De distribución mundial, se adquiere por ingesta de agua contaminada o de persona a persona por vía feco-oral. Es una de las etiologías de la diarrea del viajero. También produce infecciones en personas con déficit selectivo de IgA, y con menos frecuencia, en situaciones de hipogammaglobulinemia (agammaglobulinemia, mieloma múltiple o leucemia linfática crónica). Se adquiere al ingerir alimentos o bebidas contaminadas con trofozoitos de *Giardia*.

Anida en el duodeno y en el intestino proximal y suele cursar de forma asintomática (60% de los casos) aunque sus manifestaciones clínicas son muy variables, e incluyen cuadros de diarrea crónica con malabsorción y pérdida de peso, o bien flatulencia, náuseas y diarrea intermitente (que puede recordar al síndrome del colon irritable).

El diagnóstico se realiza por demostración del parásito en las heces (trofozoitos o quistes), o por detección de antígeno en heces, con lo que se consigue el diagnóstico en más de la mitad de los casos; el aspirado y biopsia duodenal son útiles cuando el estudio de heces es negativo.

El tratamiento es metronidazol o tinidazol; durante el primer trimestre del embarazo puede ser preferible utilizar paromomicina (ENURM, 22-44c, 11-2).

15.4. Amebiasis

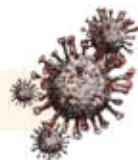
(ENURM, 20-35; 19-3; 19-4; 18-31; 17-28; 16-34-IF)

Entamoeba histolytica

Ameba de distribución mundial (aunque es más frecuente en áreas tropicales o subtropicales en vías de desarrollo). Existe una especie no patógena (*E. dispar*) cuyos quistes y trofozoitos tienen el mismo aspecto que los de *E. histolytica* (patógena) siendo las diferencias antigénicas. Se transmite por vía fecal-oral (ENURM, 11-1; 08-26).

La transmisión es fecal-oral a través de la ingesta de quistes, cuya resistencia ambiental les permite atravesar indemnes la barrera ácida del estómago (ENURM, 13-9; 08-1).

Puede producir múltiples manifestaciones, desde estado de portador asintomático (la situación más frecuente) a cuadros de diarrea poco importante o de disentería grave, con ocasional ulceración colónica. Por vía hematógena, desde el colon puede llegar al hígado, provocando la formación de un absceso amebiano hepático con típico contenido achocolatado (ENURM, 21-93a; 08-27). Otra complicación es la presencia de masas pseudotumorales en el ciego (amebomas).



El diagnóstico de la amebiasis intestinal se realiza mediante el examen directo de heces, mientras que el absceso amebiano debe diagnosticarse por serología, con una sensibilidad del 90% a partir de la primera semana. Característicamente, y a diferencia de la disentería bacteriana, no cursa con presencia de leucocitos en las heces debido a la destrucción de estas células por el parásito.

Recuerda

→ No es necesario para el diagnóstico de amebiasis hacer una punción del absceso hepático.

El tratamiento, tanto de la infección intestinal como de la hepática, debe incluir un amebicida tisular (metronidazol, tinidazol o cloroquina), seguido de un amebicida luminal (paromomicina, siendo de segunda elección el iodoquinol o el furoato de diloxanida) (ENURM, 21-94a; 14-33). El absceso hepático suele resolverse bajo tratamiento médico, sin necesidad de drenaje quirúrgico ni percutáneo (excepto en caso de ausencia de respuesta con el tratamiento médico o riesgo de rotura inminente). (ENURM, 19-4).

15.5. Tripanosomiasis

Trypanosoma cruzi

Responsable de la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana), transmitida por las heces de chinches de subfamilia *Triatominae*. La enfermedad aguda cursa con lesión inflamatoria en el área de entrada, acompañada de adenopatía regional; cuando el inóculo es en el área facial, se observa el llamado signo de Romaña (edema ocular y periocular).

La fase crónica cursa con miocardiopatía similar a la dilatada (es la causa más frecuente de miocarditis infecciosa a nivel mundial) y los llamados “megasíndromes” (megaesófago y megacolon). El diagnóstico se realiza mediante serología y el tratamiento se basa en el benznidazol o en el nifurtimox, que son más eficaces y mejor tolerados en niños y en la fase aguda de la infección (ENURM, 22-62c).

Trypanosoma brucei

Causa la **enfermedad del sueño (tripanosomiasis africana)**, transmitida por la mosca tsé-tsé (*Glossina spp.*). Tiene una fase inicial con fiebre, adenopatías, esplenomegalia (fase hemolinfática), seguida de otra fase más tardía con encefalitis (la que merece el apelativo de “enfermedad del sueño”).

Existen dos subespecies: *T. brucei gambiense* (África occidental; reservorio, el hombre) y *T. brucei rhodesiense* (África oriental; reservorio, antílopes y otros mamíferos, de curso más rápido que la forma “occidental”). El diagnóstico se establece mediante la demostración del parásito en sangre, tejidos o LCR (tinción de Giemsa), así como por serología. En el tratamiento se emplea suramina, pentamidina, eflornitina o melarsoprol.

15.6. Teniasis

Taenia solium (procedente del cerdo) y *T. saginata* (procedente del ganado bovino). La ingesta de huevos ocasiona una infestación por la larva, en vez del parásito adulto, que produce una enfermedad denominada cisticercosis. La prevención consiste en cocinar bien la carne de cerdo y de res (ENURM, 21-75b; 08-40).

La cisticercosis afecta al músculo y al SNC, cursa con lesiones quísticas que evolucionan a calcificaciones en dichas zonas y, en ocasiones, crisis comiciales. El tratamiento se basa en praziquantel o albendazol (ENURM, 21-76b).

15.7. Oxiuriasis o enterobiasis

Infección por *Enterobius vermicularis*. Se transmite por vía feco-oral, y ocasiona prurito anal y perineal, de predominio vespertino, y bruxismo (rechinar de dientes), es la parasitosis más frecuente en edad pediátrica (ENURM, 13-20).

El diagnóstico se establece mediante la visualización de los huevos del parásito en una cinta adhesiva transparente aplicada a los márgenes del ano (test de Graham). Tratamiento con mebendazol, albendazol o pamoato de pirantel.

15.8. Ascariasis (ENURM, 20-36; 17-14)

Infestación por *Ascaris lumbricoides* (Figura 15.3), con una fase de desarrollo pulmonar que puede ocasionar infiltrados pulmonares con eosinofilia. Tratamiento con albendazol o con piperazina (ENURM, 15-28). La fase pulmonar se le conoce como síndrome de Löfller, clásicamente se presenta cuando existe migración parasitaria alveolo capilar pulmonar y es causado por larvas de parásitos con ciclo histico tisular como *Ascaris* I. El mismo se caracteriza por marcada eosinofilia periférica (ENURM, 22-70a).

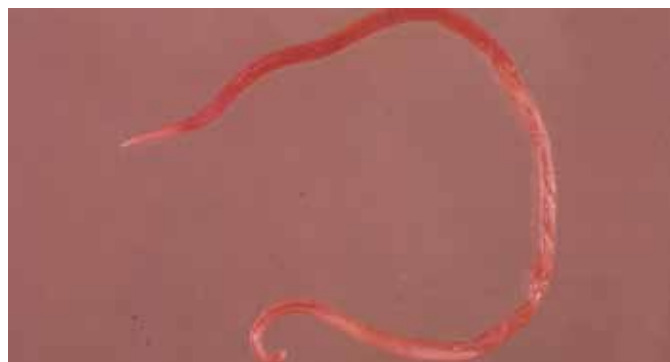


Figura 15.3. *Ascaris lumbricoides*

15.9. Estrongiloidiasis

Producida por *Strongyloides stercoralis*. Ocasiona infección pulmonar con infiltrados, eosinofilia y diarreas. En pacientes con alteración de la inmunidad celular (por ejemplo, infección por VIH) se produce una

replicación incontrolada del parásito y las larvas invaden múltiples tejidos, incluido el SNC, provocando microhemorragias, sepsis, meningitis o peritonitis por bacilos gramnegativos, que alcanzan los tejidos transportados en la cutícula externa de las larvas. Los pacientes con síndrome de hiperinfestación pueden presentar lesiones cutáneas purpúricas o petequiales y afectación pulmonar grave con tos, disnea y hemoptisis acompañadas de un patrón intersticial reticulonodular difuso en la TC, con frecuente aparición de distrés respiratorio. La mayoría de los pacientes fallece generalmente en el seno de un fallo multiorgánico. El diagnóstico se realiza por examen de heces y el tratamiento con ivermectina.

15.10. Triquinosis

Producida por *Trichinella spiralis*, de distribución universal, tras la ingestión de carne de cerdo poco cocinada o derivados cárnicos procedentes de animales infestados por larvas. El hombre constituye un huésped accidental. Ocasiona clínica digestiva (por la presencia del gusano adulto en el intestino), seguida de los síntomas derivados de la presencia de larvas en los músculos: fiebre, mialgias, edema orbitario, hemorragias conjuntivales y, ocasionalmente, miocarditis con eosinofilia. El diagnóstico se realiza mediante serología o biopsia muscular.

No existe un tratamiento satisfactorio; el mebendazol es eficaz contra los gusanos adultos del intestino; para la miositis o miocarditis se pueden usar salicilatos o esteroides.

Recuerda

→ Miositis (mialgias, CPK elevada), edema periorbitario y eosinofilia, habiendo comido cerdo o jabalí que no pasó control sanitario, sugiere triquinosis.

15.11. Hidatidosis

Etiopatogenia

Los perros son los huéspedes definitivos, almacenan los gusanos adultos en su intestino. Los huevos embrionados salen con las heces y pasan al huésped intermediario, como ganado, ovejas, roedores y el hombre. La mayoría de las infecciones en el hombre se producen en la niñez debidas a la ingestión de material contaminado por heces de perro; la tenia penetra en el intestino y, por vía portal, llega al hígado, desde donde puede pasar hacia el pulmón y otros órganos. En el 70% de los casos se produce afectación hepática, por lo general en lóbulo derecho.

Clínica

El parásito tiene un crecimiento lento a nivel visceral y no suele dar síntomas (Figura 15.4), siendo lo más común un discreto dolor e hipersensibilidad abdominal. En ocasiones se palpa una masa en hipocondrio derecho o hepatomegalia. Las complicaciones son poco

frecuentes. Es muy rara la ictericia. La forma pulmonar suele ser un hallazgo radiológico, pero puede ocasionar tos, dolor torácico y, a veces, expulsión del material por vía aérea en forma de "pellejos de uva" (vómica).

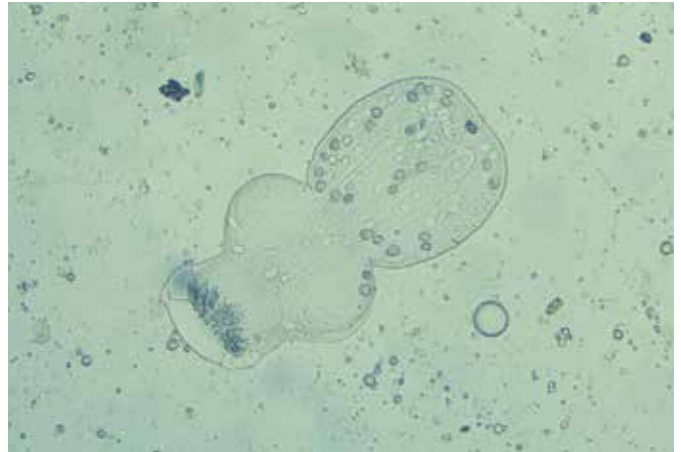


Figura 15.4. Echinococcus granulosus

Recuerda

→ Lesión de contenido líquido en hígado (ecografía o TC) y eosinofilia sugiere quiste hidatídico.

Diagnóstico

- Analítica. Hasta el 25-40% de los pacientes puede presentar eosinofilia en sangre periférica.
- La radiografía simple puede mostrar una elevación diafragmática derecha y una masa hepática calcificada. La ecografía y la TC tienen gran rendimiento, observándose una masa, con frecuencia polilobulada (Figura 15.5).



Figura 15.5. TC que muestra un quiste hidatídico esplénico de gran tamaño

- La prueba de aglutinación indirecta es positiva en el 85% de los pacientes, particularmente con quistes hepáticos; se negativiza



en la mayoría de los casos tras la cirugía. El test de Casoni es positivo en el 90%, y puede seguir positivo tras la extirpación del quiste. Actualmente se utiliza la IgG4 como marcador más específico, ya que se ha comprobado su negativización tras el tratamiento médico o quirúrgico; su aumento indica una nueva reactivación.

Tratamiento

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

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

15.12. Fasciola hepática

Se adquiere a partir de la ingestión de berros silvestres o agua contaminada (**Figura 15.6**). Produce fiebre y clínica digestiva y hepática (dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia y colangitis esclerosante), con marcada eosinofilia. El diagnóstico se establece por serología o detección directa del parásito en heces. El tratamiento se realiza con triclabendazol, siendo elbitionol y el praziquantel alternativas de segunda línea.

Recuerda

→ Lejones ocupantes de espacio hepáticas y eosinofilia sugieren fasciola.

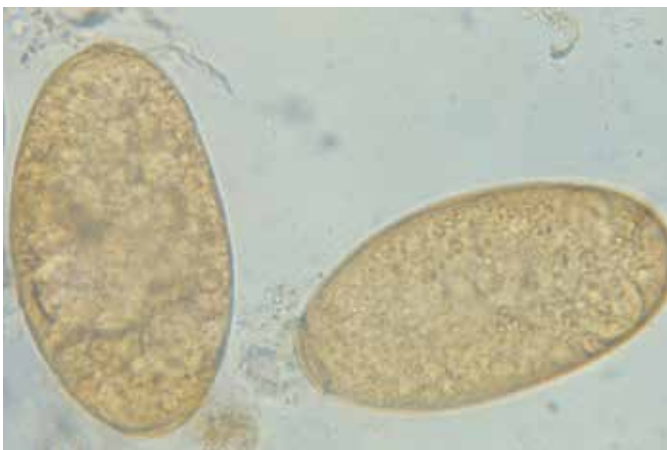


Figura 15.6. Fasciola hepática

15.13. Filariasis

Producida por las distintas especies de filarias, nematodos tisulares que crecen en el tejido subcutáneo y en los vasos linfáticos. Es transmitida por la picadura de artrópodos.

Formas clínicas

- **Wuchereria bancrofti** y **Brugia malayi**: filariasis linfáticas, ambas transmitidas por la picadura de mosquito. Clínicamente presentan elefantiasis, *W. bancrofti* con linfedema perineal y genital, y *B. malayi* con linfedema en miembros inferiores. El diagnóstico se realiza mediante la visualización de microfilarias en sangre extraída a media noche.
- **Onchocerca volvulus**: filariasis cutánea, transmitida por la picadura de moscas. El cuadro cutáneo producido por las microfilarias se puede manifestar en forma de prurito, despigmentación cutánea y eosinofilia, provoca ceguera por queratitis y coriorretinitis ("ceguera de los ríos").

El diagnóstico se realiza por demostración de la filaria adulta en nódulos subcutáneos, o de las microfilarias en la dermis (se toma la muestra mediante "escarificación" de la piel en zonas de prominencia ósea).

Recuerda

→ Filariasis cutáneas: mosca o tábano, extracción diurna de sangre. Filarias linfáticas: mosquito, extracción nocturna de sangre.

- **Loa loa**: filariasis cutánea, transmitida por picadura de tábano. Ocasiona episodios de edema migratorio subcutáneo ("edema de Calabar"), que se acompaña de eosinofilia y conjuntivitis (migración por el ojo de la forma adulta del nemátodo). El diagnóstico se establece por demostración de microfilarias en sangre extraída a mediodía, o de filaria adulta en conjuntiva.
- **Mansonella perstans**: filariasis de cavidades, se transmite por picadura de mosquitos. Provoca cuadros de serositis. Se pueden encontrar las microfilarias en sangre con extracción de la misma a cualquier hora del día, aunque son más abundantes por la noche.

En líneas generales, el tratamiento de las filariasis se realiza con dietilcarbamacina o ivermectina.

15.14. Esquistosomiasis

La infección por *Schistosoma mansoni* es endémica el Caribe, la región oriental de Sudamérica, en el África subsahariana y Oriente Medio, y ocasiona cuadros de fibrosis periportal con hipertensión portal y pulmonar. Se adquiere a través de la piel, en contacto con aguas contaminadas (**ENURM, 12-68**).

S. haematobium produce parasitación de la vejiga urinaria, siendo responsable en ocasiones de la aparición de un carcinoma vesical de células escamosas. El diagnóstico se realiza por estudio de heces u orina, según el caso, y tratamiento con praziquantel.

Recuerda

→ *S. haematobium* aumenta la incidencia de carcinoma escamoso de vejiga (recuérdese que el tumor más frecuente tanto urológico como de vejiga, es el transicional).

15.15. Anisakiasis

Transmitida por la ingestión de pescado crudo o poco cocido contaminado por *Anisakis simplex*, que parasita la pared gástrica y ocasiona dolor abdominal, náuseas y vómitos al cabo de 12-48 horas (Figura 15.7). En ocasiones puede ocasionar una lesión pseudotumoral, con clínica de obstrucción intestinal, así como manifestaciones alérgicas. El hombre actúa como huésped accidental, circunstancia que impide que la larva alcance el estadio maduro. Tanto el diagnóstico como el tratamiento se realizan mediante endoscopia. La congelación de los alimentos (-20 °C) puede prevenir su adquisición.

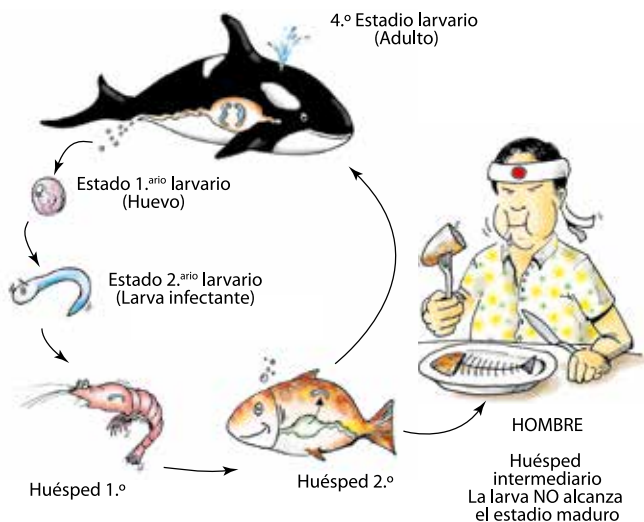


Figura 15.7. Ciclo biológico del *Anisakis simplex*

Recuerda

→ Si, tras tomar pescado marinado, aparecen náuseas y dolor abdominal, hay que sospechar *Anisakis* y realizar gastroscopia.

15.16. Trichuriasis (ENURM, 17-36)

Trichuriasis trichiura es un parásito cosmopolita (aunque más frecuente en regiones de clima cálido y húmedo) cuyo reservorio es el intestino humano. La infección se adquiere por vía fecal-oral mediante la ingesta de huevos infectivos a través del contacto con manos o alimentos contaminados con los mismos.

La infección, que se desarrolla fundamentalmente en el intestino grueso, tiene un período de incubación de alrededor de 2 meses y suele ser asintomático.

En los casos sintomáticos de tricuriasis (también denominada tricocefalosis), la clínica típica consiste en una colitis con dolor abdominal, diarrea o heces escasas, pérdida de peso, prolapso rectal habitualmente en la infancia y eosinofilia (ENURM, 12-31; 11-3; 10-39). Se diagnostica mediante el examen de heces (visualizando los huevos del parásito) y el tratamiento se puede realizar con mebendazol o ivermectina.

15.17. Escabiosis

La escabiosis está ocasionada por el ácaro *Sarcoptes scabiei*. Tiene un periodo de incubación de un mes.

Clínica

Produce prurito generalizado, más intenso por la noche. Suele contagiarse el paciente y sus familiares (ENURM, 13-19). Es frecuente el antecedente de un viaje reciente a un país tropical. Las lesiones aparecen entre los dedos de las manos (Figura 15.8), en las muñecas, en los pies, en los genitales, en las areolas mamarias y en las axilas. Suele respetar la espalda y la cara. La lesión más específica es el surco acarino, en cuyo extremo está la eminencia acarina, zona de avance del surco y donde se encuentra el parásito. En las axilas y en los genitales son frecuentes los nódulos (sarna nodular).

- **Sarna noruega:** típica de inmunodeprimidos con hiperqueratosis generalizada y costras. Produce muy poco prurito pero es muy contagiosa, porque existen muchos ácaros.
- **Sarna nodular:** persistencia de nódulos pruriginosos, pese al tratamiento. Las lesiones suelen aparecer en las axilas y en los genitales y el prurito se debe a un fenómeno de hipersensibilidad frente al ácaro, ya muerto. Se trata con corticoides.



Figura 15.8. Escabiosis. Surco acarino

Tratamiento

- **Permetrina en crema al 5%:** es el de elección. Poco tóxica, puede usarse en niños y en gestantes.
- **Lindane tópico al 1%:** irrita y es neurotóxico, por lo que está contraindicado en embarazadas y en niños.
- **Ivermectina oral:** se emplea en casos de resistencia a los tratamientos anteriores. Aún se posee poca experiencia de uso, pero bastaría en principio una sola dosis para curar la escabiosis (utilizada ya por veterinarios).



15.18. Toxoplasmosis (ENURM, 16-35-IF)

Se trata de una infección inocua en el adulto, que con frecuencia pasa asintomática. Puede aparecer infección fetal por vía transplacentaria como consecuencia de primoinfección padecida por la madre durante el embarazo. El riesgo del feto está en relación con el momento en que ocurre la infección materna. Así, se calcula que el riesgo de infección fetal alcanza el 15, 30 y 60% según tenga lugar en el primero, segundo y tercer trimestre de la gestación respectivamente. Sin embargo, la gravedad de la enfermedad, de transmitirse, es mucho mayor si ocurre en las primeras 12 semanas, pues se produce un alto porcentaje de abortos o embriopatías graves.

La infección en la embarazada se caracteriza por la aparición de astenia y de anorexia, acompañadas de adenopatías cervicales y cuadro faringoamigdal, que puede simular una mononucleosis infecciosa.

La clínica en el feto se caracteriza por coriorretinitis (más frecuente), hidrocefalia, calcificaciones cerebrales y convulsiones (tétrada de Sabin), aunque la clínica es muy variable y es posible que aparezcan formas sin toda la sintomatología.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante serología en la primera visita prenatal. En caso de madres sin anticuerpos, se repetirá la serología en el segundo y en el tercer trimestre de gestación para detectar posibles seroconversiones asintomáticas. Son indicativos de infección activa una IgG creciente o una IgM positiva. El diagnóstico de la infección fetal se realiza a partir de líquido amniótico o de sangre fetal, determinando IgM, PCR o cultivos. La presencia de hidrocefalia o de calcificaciones cerebrales dispersas son datos ecográficos que sugieren la presencia de infección fetal.

Profilaxis

Las medidas primarias que se recomiendan para evitar la infección en las gestantes susceptibles son las siguientes: evitar tocar ojos y boca sin lavarse las manos después de haber manipulado carne cruda, evitar la ingesta de carne poco cocida, el contacto con animales reservorio (gatos, conejos, gallinas, palomas y perros), asegurarse de lavar bien frutas y verduras antes de consumirlas, ponerse guantes si hay que realizar trabajos de jardinería, etc.

Tratamiento

En las gestantes en las se observe seroconversión, está indicado el tratamiento con espiramicina durante todo el embarazo. Si se diagnostica infección fetal, se debe añadir pirimetamina y sulfadiazina en ciclos de tres semanas, alternando con espiramicina hasta el final de la gestación. Se recomienda la suplementación con ácido fólico para prevenir la depresión medular producida por la pirimetamina.

Preguntas ENURM

- ENURM 2023: 73
- ENURM 2022: 70a, 9c, 44c, 62c
- ENURM 2021: 93a, 94a, 75b, 76b, 78b
- ENURM 2020: 24, 35, 36
- ENURM 2019: 3, 4
- ENURM 2018: 31, 62
- ENURM 2017: 14, 28, 36
- ENURM 2016: 34,
- ENURM 2015: 23, 28, 65
- ENURM 2014: 33
- ENURM 2013: 9, 19, 20, 63
- ENURM 2012: 8, 26, 31, 68
- ENURM 2011: 1, 2, 3, 67
- ENURM 2010: 39
- ENURM 2008: 1, 26, 27, 40

Infección del tracto digestivo



16.1. Características generales de las enterobacterias (ENURM, 17-37)

El término enterobacteria se refiere a aquellas bacterias cuyo principal hábitat es el tubo digestivo distal. El término puede resultar confuso, y no debe considerarse sinónimo de *Enterobacteriaceae* (algunos géneros de la familia *Enterobacteriaceae* no habitan el tubo digestivo, y otras bacterias, como algunas de las familia *Vibrionaceae* y *Pseudomonaceae*, también cumplirían el requisito para poder denominarse enterobacterias). Conviene recordar que más del 99% de la flora colónica son anaerobios, especialmente el género *Bacteroides*, que no pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*.

Las bacterias pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae* son bacilos gramnegativos no esporulados, aerobios, anaerobios facultativos; la mayoría son móviles por flagelos peritricos (situados alrededor de la célula).

Recuerda

→ El género *Klebsiella* NO tiene motilidad.

Son oxidasa negativa (excepto *Plesiomonas*), producen catalasa, fermentan la glucosa con producción de ácido y la mayoría reducen los nitratos a nitritos; son poco exigentes nutricionalmente. No son halófilos (el NaCl no los estimula para crecer, a diferencia del género *Vibrio*). También poseen fimbrias o pili para adherirse a las células epiteliales y moco.

Los gérmenes de la familia *Enterobacteriaceae* son huéspedes habituales del tubo digestivo, constituyen el 80% de los bacilos gramnegativos con significación clínica. La familia *Enterobacteriaceae* incluye numerosos géneros (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Citrobacter*, *Edwardsiella*, *Escherichia*, *Pantoea*, *Plesiomonas*, *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia*).

La familia *Vibrionaceae* incluye el género *Vibrio*, bacilos gramnegativos, curvos, móviles (poseen un flagelo polar), anaerobios facultativos, algunos de los que crecen en medios con NaCl (halófilos). Se pueden detectar por examen directo de las heces en campo oscuro y crecen en medios ordinarios de cultivos y en el medio TCBS. *Vibrio cholerae* se divide en serogrupos en función de su Ag somático O. La mayoría de los casos de cólera están causados por el serogrupo

O1, que se clasifican en dos biotipos (clásico y El Tor); a su vez, cada biotipo en dos serotipos (Inaba y Ogawa). La toxina colérica tiene una subunidad B de anclaje y una A, causante de la diarrea isosmótica. Los vibrios viven en las aguas de las costas y se concentran en los tejidos de los moluscos; además de *V. cholerae*, las especies más importantes desde un punto de vista clínico son: *V. parahaemolyticus* (puede producir diarrea tras la ingesta de pescado crudo o mal elaborado), *V. vulnificus* (causante de sepsis en pacientes con hemocromatosis y hepatopatías) y *V. alginolyticus* (ENURM, 21-27c; 11-32; 08-12).

16.2. Diarrea (ENURM, 20-65; 16-79)

La diarrea de causa infecciosa suele estar producida por virus y bacterias, y, con menos frecuencia, por protozoos siendo su mecanismo de transmisión más frecuente el mecanismo feco-oral (ENURM, 10-33).

Las **diarreas de origen viral** son de tipo acuoso, sin productos patológicos, normalmente autolimitadas. Los Rotavirus son la causa más frecuente de diarrea en niños. Los virus Norwalk (Norovirus), más frecuentes en adultos, son responsables de la mayoría de los brotes alimentarios con coprocultivo negativo, provocan diarrea acuosa, y con frecuencia, se acompañan de copiosos vómitos (ENURM, 12-66).

Las **diarreas de origen bacteriano** se pueden clasificar según el mecanismo fisiopatológico de producción de la diarrea; hay que considerar que algunas bacterias comparten más de un mecanismo (Tabla 16.1).

Producción de neurotoxinas	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Bacillus cereus</i> (formas eméticas)
Producción de enterotoxinas	<i>Vibrio cholerae</i> <i>Bacillus cereus</i> (formas diarreicas) <i>Clostridium perfringens</i> <i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica
Producción de citotoxinas	<i>Shigella dysenteriae</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Vibrio parahaemolyticus</i> <i>Escherichia coli</i> enterohemorrágica (O157:H7)
Mecanismo enteroinvasivo	<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Escherichia coli</i> enteroinvasiva <i>Shigella</i> <i>Salmonella</i> (especies <i>no typhi</i>)

Tabla 16.1. Mecanismos de producción de la diarrea bacteriana



Bacterias productoras de neurotoxinas

Se denomina neurotoxina porque predomina su acción a nivel del hipotálamo, sobre el área del vómito, de modo que la clínica principal es la de náuseas y vómitos. Esta toxina se ingiere preformada con los alimentos, por lo que la clínica es precoz tras la ingesta de los mismos (periodo de incubación menor de seis horas). Los agentes que hay que recordar son *Bacillus cereus* (la forma emética de *B. cereus* se asocia típicamente al consumo de arroz frito) y *Staphylococcus aureus*, que se asocia habitualmente al consumo de pasteles, cremas y mayonesas.

Bacterias productoras de enterotoxinas

Este tipo de toxinas actúan a nivel de la superficie de los enterocitos sin destrucción de la mucosa; alteran el intercambio iónico y favorecen el paso de agua libre hacia la luz intestinal. De este modo, provocan una diarrea de tipo acuoso, por tanto, sin productos patológicos (sin sangre, ni moco) y sin leucocitos al analizar las heces por el microscopio. La toxina se produce habitualmente in vivo, por lo que el tiempo de incubación es de entre 8 y 16 horas. La bacteria que produce típicamente este tipo de diarrea es el *V. cholerae*, agente causal del cólera (que se caracteriza por la presencia de heces en "agua de arroz"). También producen enterotoxinas el *Bacillus cereus* (la forma diarreica de *B. cereus* se asocia habitualmente al consumo de carne y verdura), *Clostridium perfringens* y *Escherichia coli* productor de enterotoxina (termolábil y termoestable), que constituye el agente más frecuente de la diarrea del viajero (ENURM, 19-7; 12-69) (entre los responsables de este cuadro también figuran, entre otros, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Entamoeba*, *Giardia*, *Cyclospora* o *Cryptosporidium*) (ENURM, 23-37; 23-38; 15-31).

Recuerda

→ *E. coli* productor de enterotoxina es el agente más frecuente de la diarrea del viajero.

Bacterias productoras de citotoxinas

Estas toxinas reciben su nombre porque destruyen las células, lo que causa una mayor inflamación a nivel local y provocan diarrea de tipo disentería, es decir, con sangre, moco y presencia de leucocitos al observarlas al microscopio. Pueden cursar con fiebre (ENURM, 14-70). El agente que da nombre al grupo es la *Shigella dysenteriae*. También producen diarrea por este mecanismo *Vibrio parahaemolyticus*, *E. coli* enterohemorrágico y *Clostridium difficile*.

Recuerda

→ Se debe sospechar *C. difficile* en pacientes con diarrea, que están recibiendo antibiótico o lo recibieron en los últimos dos meses.

Las bacterias que producen la toxina Shiga (también denominada verotoxina), como *E. coli* enterohemorrágico (frecuentemente la cepa O157:H7) y *Shigella dysenteriae* tipo 1, pueden asociar como complicación postinfecciosa el desarrollo de síndrome urémico hemolítico

(anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, fracaso renal y alteración neurológica en el 25% de los casos).

En la mayoría de las ocasiones no usamos antibiótico para tratar las diarreas ya que como hemos visto la etiología no es siempre bacteriana. Además los cuadros suelen ser autolimitados y los antibióticos favorecen la aparición de cepas resistentes.

Recuerda

→ La infección por *C. difficile* es una infección nosocomial de adquisición feco-oral, para la que se recomienda aislamiento entérico.

Clostridium difficile merece una consideración aparte, ya que es el agente etiológico más frecuente en la diarrea de adquisición nosocomial. Es una bacteria de metabolismo anaerobio (ENURM, 12-74; 11-6).

Ocasiona un amplio espectro de gravedad, desde cuadros autolimitados de diarrea acuosa hasta formas fulminantes de colitis con megacolon, pasando por su manifestación más característica, la colitis pseudomembranosa (cuyo diagnóstico debe realizarse mediante colonoscopia) (ENURM, 21-63c; 10-80).

En la mayor parte de las ocasiones se recoge como antecedente el consumo reciente de antibióticos, que alteran la flora saprofita intestinal, circunstancia que permite la proliferación de *C. difficile* (ENURM, 15-82). Cualquier antibiótico puede estar virtualmente implicado en este cuadro. Las lincosamidas (clindamicina) fueron los primeros a los que se asoció, si bien en la actualidad las cefalosporinas de tercera generación y las fluoroquinolonas son los agentes más frecuentemente implicados, pudiendo incluso deberse a la administración de antibióticos que –como la vancomicina– paradójicamente se emplean para su tratamiento. El cuadro diarreico puede acompañarse de fiebre, leucocitosis y dolor abdominal; de forma esporádica se puede complicar con megacolon o perforación intestinal. De igual manera se ha visto asociado al uso crónico de Omeprazol.

El diagnóstico se realiza mediante la detección de enterotoxina A o de la citotoxina B en heces mediante ELISA, cuya cantidad no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. El tratamiento de elección en infecciones de leve a moderada es el metronidazol, en las formas más graves se utiliza vancomicina por vía oral (con mínima absorción sistémica), en recurrencia o riesgo de recurrencia se prefiere la fidaxomicina. Como última alternativa si persiste la recurrencia se opta por trasplante de microbiota fecal.

Se recomienda retirar, si es posible, el antibiótico causal y sustituirlo por una familia farmacológica diferente. El estado de portador asintomático no requiere tratamiento, aunque debe ser sometido a medidas de aislamiento entérico para evitar su diseminación.

Bacterias enteroinvasivas

No actúan produciendo toxinas sino que directamente invaden la mucosa intestinal; provocan fiebre y diarrea que puede llegar a ser

disenteriforme (con postración, dolor abdominal intenso, tenesmo rectal y rectorragia). Pertenecen a este grupo *Campylobacter jejuni* (como complicación, puede producir síndrome de Guillain-Barré), *Shigella*, *Salmonella* y *E. coli* enteroinvasivo.

Las especies del género *Salmonella* y algunas de *Campylobacter* (*C. fetus*) tienen la peculiaridad de producir bacteriemia, con tendencia a quedarse acantonadas en el endotelio previamente dañado (como en aneurismas arteriales o ventriculares) o en dispositivos intravasculares, originando así cuadros de infección endovascular local con bacteriemias de repetición.

Recuerda

→ La diarrea por *Escherichia coli* puede estar mediada por enterotoxinas (cepas enterotoxigénicas), verotoxinas (cepas enterohemorrágicas) o a través de la invasión directa de la mucosa intestinal (cepas enteroinvasivas).

Fiebres entéricas

Son cuadros en los que la clínica sistémica predomina sobre la digestiva: fiebre (que suele ser el signo más precoz), cefalea, leucopenia sin eosinofilia, dolor abdominal, esplenomegalia y bradicardia relativa para la temperatura corporal. Se deben a bacterias que penetran la mucosa intestinal intacta (por eso producen escasa clínica a nivel digestivo), alcanzan las placas de Peyer de la submucosa y ganglios linfáticos peridigestivos, y desde ahí pasan al torrente circulatorio, dando lugar al cuadro sistémico. Se adquieren por la ingesta de alimentos contaminados.

Recuerda

→ La diarrea NO es un hallazgo especialmente frecuente en la fiebre tifoidea.

A este grupo pertenece *Yersinia enterocolitica* (puede producir dolor en fosa ilíaca derecha y odinofagia), así como *Salmonella typhi* y *paratyphi*, que producen la fiebre tifoidea (en definitiva, un tipo de fiebre entérica como la descrita). El cuadro sistémico descrito se puede acompañar de un exantema macular (roséola tifoidea) en tórax y abdomen, que cede de forma espontánea en pocos días, así como de alteraciones del nivel de consciencia en la fiebre tifoidea (que aparecen sobre todo al inicio de la segunda semana). Puede existir perforación intestinal en un 5% de los casos, complicación que se deberá sospechar en presencia de dolor abdominal brusco y rápida elevación del recuento leucocitario que en ausencia de perforación permanece normal.

El diagnóstico de elección de la fiebre tifoidea es el cultivo, ya sea mediante la obtención de hemocultivos en las dos primeras semanas (es el procedimiento más rentable para el diagnóstico precoz, con mayor rentabilidad en la primera semana) (ENURM, 08-67) o mediante el cultivo de las heces a partir de la tercera semana. En general, el periodo de incubación de la fiebre tifoidea es de 10 a 15 días (ENURM, 11-37).

Debido a la aparición de cepas de *S. typhi* resistentes a diversos antibióticos, el tratamiento recomendado actualmente son las fluoroquinolonas o cefalosporinas de tercera generación (de elección en presencia de bacteriemia).

En las formas más graves puede ser útil asociar esteroides. Si bien el cloranfenicol demuestra menor tasa de resistencia y menor incidencia de estado de portador crónico, el riesgo de desarrollo de anemia aplásica idiosincrásica e irreversible (en uno de cada 20.000 tratamientos) limita su empleo en nuestro medio. A pesar del tratamiento correcto, la tasa de recaídas en los sujetos inmunocompetentes llega al 10%.

Recuerda

→ La fiebre es habitual en los cuadros por gérmenes enteroinvasivos.

Además, la *Salmonella* puede quedarse acantonada en el aparato digestivo, sobre todo en la vesícula biliar y más frecuentemente en mujeres con coleditis, dando lugar a portadores crónicos que eliminan bacterias continuamente por las heces, lo que tiene gran transcendencia a nivel epidemiológico. La pauta de elección para el portador crónico es el tratamiento prolongado con fluoroquinolonas (ciprofloxacino); en caso de que exista coleditis, puede llegar a ser necesaria la colecistectomía (Figura 16.1). Puede ser necesario mantener el tratamiento antibiótico durante un año (ENURM, 08-78).

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

El tratamiento de la diarrea bacteriana depende de la gravedad del cuadro y del grado de deshidratación que produzca; lo más importante es mantener una adecuada hidratación del paciente, por vía intravenosa en casos graves o por vía oral si es posible (suero de rehidratación oral de la OMS). (ENURM, 19-8).

Se recomienda tratamiento empírico con antibiótico en: inmunodeprimidos, edades extremas (ancianos, menores de dos años), pacientes con enfermedad asociada o presencia de patología o prótesis vasculares; también se recomienda el uso de antibióticos si existe fiebre, síndrome disentérico, más de seis u ocho deposiciones/día, afectación del estado general, deshidratación. En el resto de casos, debe evitarse en principio el uso de antibióticos, ya que no todos las diarreas son de origen bacteriano y, además, la mayoría de las diarreas bacterianas son autolimitadas, por lo que el empleo de antimicrobianos no aportaría beneficio pero favorecería la aparición de cepas resistentes.

En general, se utilizan fluoroquinolonas o cotrimoxazol durante tres a cinco días (que también constituye el tratamiento de elección de la diarrea del viajero). El tratamiento de elección para *Campylobacter* son los macrólidos. Las diarreas por *E. coli* enterohemorrágico no deben tratarse con antibióticos, ya que su uso no mejora la evolución (puede aumentar la frecuencia de síndrome hemolítico urémico).



Los inhibidores de la motilidad (loperamida o derivados opioides) deben evitarse si existen datos de enfermedad por germen enteroinvasivo o productor de citotoxinas (fiebre o síndrome disintérico).

Preguntas ENURM

- ENURM 2023: 37, 38
- ENURM 2022: 18b
- ENURM 2021: 27c, 28c, 63c
- ENURM 2020: 65
- ENURM 2019: 7, 8
- ENURM 2017: 37
- ENURM 2016: 79
- ENURM 2015: 31, 82
- ENURM 2014: 70
- ENURM 2012: 66, 69, 74
- ENURM 2011: 6, 32, 37
- ENURM 2010: 33, 80
- ENURM 2008: 12, 67, 78

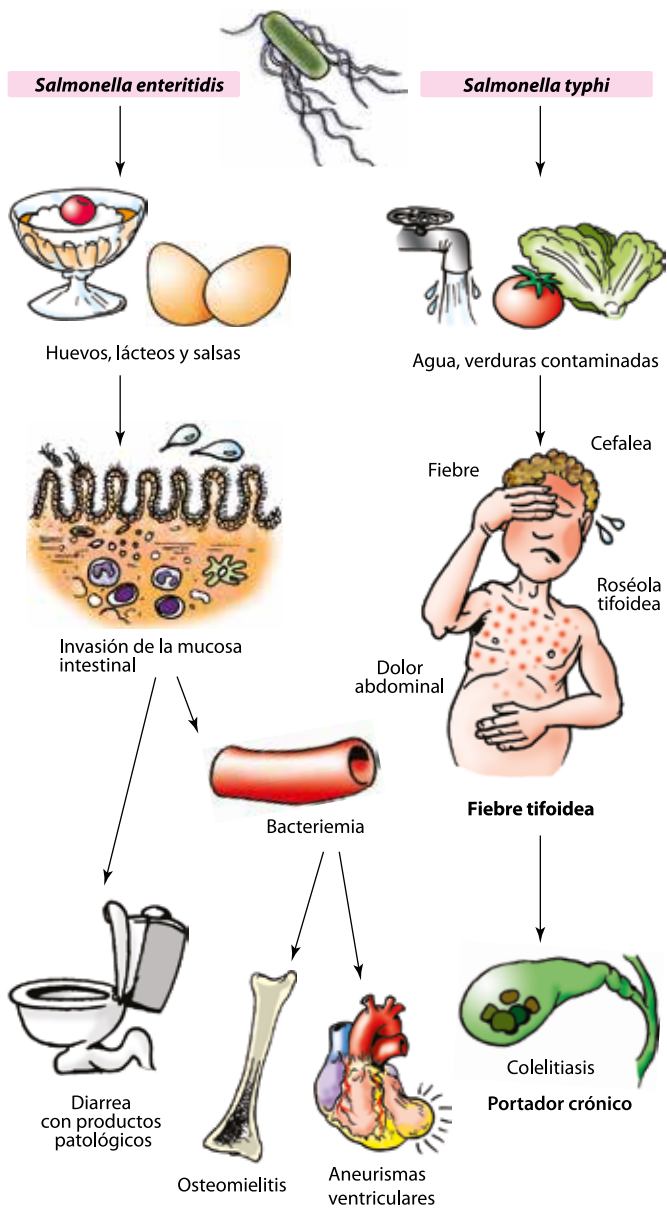


Figura 16.1. Infecciones por *Salmonella*

Enfermedades por virus



17.1. Dengue

El dengue es una enfermedad viral, de carácter endémo-epidémico, transmitida por mosquitos del género *Aedes*, principalmente por *Aedes aegypti*, que constituye hoy la arbovirosis más importante a nivel mundial en términos de morbilidad, mortalidad e impacto económico. Tiene diversas formas clínicas desde cuadros indiferenciados, asintomáticos hasta formas graves que llevan a shock y fallas en órganos vitales, pero debe ser enfocada como una sola enfermedad.

El agente etiológico es el virus dengue, que es del género *Flavivirus* y posee cuatro serotipos (DENV1, DENV2, DENV3, DENV4). El dengue es ocasionado por cualquiera de cuatro serotipos de virus, no desencadenan inmunidad cruzada, lo cual significa que una persona puede infectarse y enfermar hasta cuatro veces. Su período de incubación gira alrededor de los 7 días. La infección que causa el virus resulta en un amplio espectro de presentaciones clínicas, que van desde formas asintomáticas y subclínicas hasta cuadros muy graves con compromiso vascular, afección de órganos y sistemas que se asocian a mortalidad elevada.

Etapas Clínicas

Se pueden identificar tres etapas clínicas en el curso de la infección por dengue que son:

Etapla febril: esta es variable en su duración y se asocia a la presencia del virus en sangre (viremia). Como en otras enfermedades, la evolución hacia la curación pasa por la caída de la fiebre y durante la misma el enfermo va a tener sudoración, astenia o algún decaimiento, toda esta sintomatología es transitoria. La caída de la fiebre se asocia al momento en que el paciente se agrava, y la disminución o caída de la fiebre anuncia el inicio de la etapa crítica de la enfermedad.

La etapa crítica: coincide con la extravasación de plasma y su manifestación más grave es el choque, que se evidencia con frialdad de la piel, pulso filiforme, taquicardia e hipotensión. A veces, con grandes hemorragias digestivas asociadas, así como alteraciones hepáticas y quizás de otros órganos. El hematocrito se eleva en esta etapa y las plaquetas que ya venían descendiendo alcanzan sus valores más bajos.

Etapla de recuperación: generalmente se hace evidente la mejoría del paciente, pero en ocasiones existe un estado de sobrecarga líquida, así como alguna coinfección bacteriana.

Importante hay que destacar que también existen las formas clínicas que por no ser tan frecuentes se les llama “atípicas” que resultan de la afectación especialmente intensa de un órgano o sistema: encefalopatía, miocardiopatía o hepatopatía por dengue, así como la afectación renal con insuficiencia renal aguda que pueden repercutir de manera importante en la mortalidad de estos pacientes.

Signos de alarma de Dengue

- Dolor abdominal intenso y continuo
- Vómitos persistentes
- Hipotensión postural /lipotimias
- Hepatomegalia dolorosa
- Hemorragias importantes: Melenas, hematemesis
- Somnolencia o irritabilidad
- Disminución de la diuresis
- Disminución repentina de la temperatura o hipotermia
- Aumento del hematocrito y una disminución abrupta de plaquetas
- Acumulación de líquidos: ascitis, edema, derrame pleural

Valoración clínica (ENURM, 23-72)

Examen físico general se debe buscar edema (palpebral, de pared abdominal y de extremidades, y manifestaciones hemorrágicas en piel, mucosas o escleras, como es el caso de las petequias. Además, hay que evaluar el llenado capilar y el estado de hidratación. Se debe hacer evaluación a nivel de tórax en busca de tiraje costal o datos sugestivos de derrame pleural o pericárdico. Evaluación a nivel abdominal en busca de hepatomegalia dolorosa, dolor o ascitis. Evaluar si existen datos a nivel de SNC como irritabilidad o datos de irritación meníngea.

Importante destacar que la prueba de torniquete positiva nos sirve para valorar la fragilidad capilar y orienta al diagnóstico de Dengue, pero no define gravedad del mismo.

Se debe tomar la tensión arterial en dos posiciones y verificar si la presión diferencial es menor o igual a 20 mmHg. Se deben valorar la frecuencia cardíaca, el pulso, la frecuencia respiratoria, el peso y la temperatura; es importante evaluar esta última para establecer la fase en la que se encuentra el paciente.

Signos clínicos de choque

- Hipotensión arterial, TAM > 70mmHg
- Presión arterial convergente (PA diferencial >20mmHg)
- Extremidades frías, cianosis



- Pulso rápido y fino
- Llenado capilar lento (>2 segundos)

Diagnóstico

Aislamiento viral.

Diagnóstico molecular

Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR-RT). Se indica en casos graves, fallecidos (en piezas de autopsia) y en la vigilancia epidemiológica.

Detección de antígenos

- Proteína no estructural 1 (NS1).
- Prueba cualitativa que identifica la proteína no estructural 1 para identificar antigenemia viral
- Una prueba NS1 negativa no excluye la posibilidad de la enfermedad.

Serología

- Inmunoglobulina M (IgM): se indica a partir del 6to. día de la enfermedad y puede mantenerse positiva hasta los dos meses de convalecencia.
- Inmunoglobulina G (IgG): se indica a partir del 14to día de inicio de la enfermedad y puede ser detectable desde el 1er día de la infección secundaria.

IgG positiva con IgM positiva indica infección secundaria.

IgG negativa con IgM positiva indica infección primaria.

Manejo

Para un mejor abordaje se han dividido en grupos de manejo A, B y C

- **El Grupo A:** Es el paciente que puede manejarse ambulatorio si cumple con los siguientes criterios:
 - No tiene ningún signo de alarma, especialmente cuando cede la fiebre.
 - Puede tolerar volúmenes adecuados de fluidos por vía oral.
 - Diuresis por lo menos una vez cada seis (6) horas.
 - No hay otras condiciones coexistentes.
 - Paciente sin riesgo social.

Importante: Los pacientes ambulatorios deben ser evaluados diariamente con un hemograma para determinar progresión de la enfermedad y la aparición de un signo de alarma hasta que estén fuera del período crítico, luego de la desaparición de la fiebre por 48 horas.

- **Grupo B:** Es aquel paciente que debe recibir atención hospitalaria, no presenta signos de alarma, pero tiene una de las siguientes condiciones:
 - Enfermedades o condiciones asociadas (Embarazo, menores de 1 año, adultos mayores de 65 años, Obesidad Mórbida, Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Falcemia, Asma, Hepatopatía crónica y uso de anticoagulantes).

- Riesgo social: vive solo o lejos de donde puede recibir atención médica, falta de transporte y pobreza extrema.

- **Grupo C:** Es el paciente que presenta signos clínicos de Choque por Dengue que debe ser hospitalizado de manera inmediata, esta condición puede estar asociada tanto a la fuga capilar y extravasación de fluidos que produce la enfermedad, como a las complicaciones hemorrágicas. En estos pacientes debe iniciarse la resucitación hídrica con solución Lactato Ringer o salino isotónica a dosis de 10-20ml/kg en 30 min. Se debe tomar en cuenta las comorbilidades para evitar sobrecarga de volumen. Si la condición clínica del paciente mejora disminuir soluciones a 10ml/kg 1-2 horas si no hay datos o mejoran los datos clínicos de choque, continua la hidratación con el siguiente esquema: 5-7ml/kg por 1-2 h, luego reducir a 3-5 ml/kg/h por 2-4 h, luego a 2-3 ml/kg/h por 2-4 h y luego reducción mayor, dependiendo del estado hemodinámico, que puede ser mantenido por 24-48 h. No olvidar monitorear glicemia.

Repetir el esquema de 10-20ml/kg en aquellos pacientes que no tengan buena respuesta a fluidos, teniendo en cuenta los datos clínicos indicativos de sobrecarga de volumen dentro de los cuales encontramos: tiraje costal, mala mecánica ventilatoria, taquipnea, derrame pleural, ascitis, taquicardia, ingurgitación yugular. El Edema Agudo de Pulmón es una complicación asociada a sobrecarga de volumen.

Hay que recordar que los pacientes que presentan sobrecarga de volumen y que continúan hemodinámicamente inestables (hipotensión, taquicardia, piel fría, sudorosa, oliguria, acidosis metabólica o hiperlactatemia >4mmol/L) se debe valor el inicio de fármacos vasopresores (**ENURM, 23-39**).

17.2. Coronavirus

COVID-19

La enfermedad por una nueva especie de Coronavirus nombrado SARS-CoV-2 (Covid-19), tuvo una rápida expansión mundial siendo declarada pandemia por la OMS (Organización Mundial de la Salud) en menos de 3 meses después de la declaración del brote. La mortalidad debida a esta enfermedad viene en aumento a nivel mundial y local, con un gran impacto en la población colombiana, con al menos 13,000 fallecimientos para el mes de agosto del año 2020. La COVID-19 se ha convertido en una emergencia mundial sanitaria y social, afectando no solo la salud, sino en la economía de los países, demostrando la absoluta necesidad de una acción efectiva e inmediata de los gobiernos, empresas e incluso a nivel individual. La infección por SARS-CoV-2 puede cursar con un cuadro asintomático, como puede producir una variedad de síntomas, desde síntomas leves parecidos al resfriado común hasta cuadros de distrés respiratorio y la muerte.

Fisiopatología

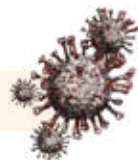
Los coronavirus son virus de ARN grandes, con envoltura y de una sola hebra. Afectan humanos y otros mamíferos, como perros, gatos, pollos, bovinos, porcinos y aves. Los coronavirus causan enfermedades respiratorias, gastrointestinales, y enfermedades neurológicas. Los dos más conocidos y con importancia clínica, son el SARS

Características	Dengue	Chikunguya	Zika
Virus	Flavivirus	Alfavirus virus ARN	Flavivirus
Vector	A. aegypti/albopictus	A. aegypti/albopictus	A. aegypti
Incubación	4-7 días (3-14 días)	3-7 días (1-12)	3-12 días
Asintomáticos	—	3-28%	75%
Aparición de síntomas	2-7 días	4-8 días (2-12)	2-7 días, duran 4-7 días
Fiebre	Elevada, inicio agudo, bifásica, dura 6-7 días	Súbita + 39°C 76 -100%. Continua o intermitente	Fiebre leve o ausente
Dolores articulares	Artralgias intensas	Intensas, debilitantes, asimétricas, hay inflamación	Dolor menos intenso, edema de miembros inferiores.
Mialgias	++	+	+
Cefalea	+++	++	—
Rash	+ Exantema maculopapular, escarlatiniforme, petequias	++ 2-5 días después de la fiebre exantema maculopapular	Exantema maculopapular pruriginoso intenso
Discrasias sanguíneas	++	+/-	—
Shock	+	—	—
Vomito	Presente	+ / ++	Poco frecuente
Nauseas	Presente	++	Poco frecuente
Conjuntivitis	Puede presentarse	+ / ++	No purulenta, fotofobia
Diarrea	Presente	—	Poco frecuente
Dolor o eritema faríngeo	Puede presentarse	—	—
Persistencia de síntomas	Consta de diferentes fases	Más de 3 meses	Cuando hay compromiso neurológico
Prueba de torniquete	Positiva	—	—
Complicaciones	Dengue hemorrágico	No frecuentes. Dolor por meses o años	Compromiso neurológico, Guillain Barre, Hidrocefalia
Otras	Letargia e irritación, hepatomegalia	—	Adormecimiento de extremidades, parálisis facial, anorexia
Pruebas serológicas	Aislamiento viral. Prueba de neutralización en placa. ELISA IgG, IgM. Inmunocromatografía rápida RT-PCR	Aislamiento viral. ELISA IgG, IgM. RT-PCR	PCR en tiempo real y aislamiento en muestras de sangre
Tratamiento	Analgesico. Hidratación oral o IV	Analgesicos	Analgesicos, hidratación
Leucopenia	+++	++	—
Neutropenia	+++	+	—
Linfopenia	++	+++	—
Poliglobulia	++	—	—
Trombocitopenia	+++	+	—
VSG y PCR	—	elevada	—
Vacuna	En fase de aprobación	No existe	No existe
+++ 70 – 100% de los pacientes ++ 40 – 69% de los pacientes + 10 – 39% de los pacientes			

Tabla 17.1. Diferencia dengue, zika y chikunguya

(Severe Acute Respiratory Syndrome), que originó la pandemia SARS en 2002-2003 y el MERS (Middle East Respiratory Syndrome) que se originó en la península arábiga en el 2009. Se cree que los murciélagos son un reservorio natural del SARS-CoV-2, pero se ha sugerido que los humanos se infectaron con SARS-CoV-2 a través de un huésped intermedio, como el pangolín. Una vez entra el virus, este afecta las células epiteliales de la vía respiratoria, así como los neumocitos en el parénquima pulmonar. Dentro de las proteínas de la membrana se encuentra la proteína S, la cual se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II y de esta manera, ingresa a la célula. En etapas posteriores de la infección, cuando la replicación viral se ace-

lera, la integridad de la barrera endotelial se ve comprometida, por lo que se acentúa la respuesta inflamatoria y desencadena una afluencia aun mayor de monocitos y neutrófilos. Los infiltrados inflamatorios y el edema se desarrollan y aparecen como opacidades en vidrio esmerilado en imágenes de tomografía computarizada. Los espacios alveolares ocupados por exudados inflamatorios asociados con la formación de membrana hialina llevan a la aparición de SDRA en fase temprana. Cuando se presenta una infección severa, hay una activación de los factores de coagulación y se presenta un consumo de estos, lo que conlleva a la formación de micro trombos y por ende complicaciones trombóticas.



Transmisión

La transmisión del SARS-CoV-2 ocurre principalmente a través de gotitas respiratorias de contacto cara a cara y, en menor grado, a través de superficies. Puede producirse la propagación del aerosol, pero la función del aerosol en la propagación en humanos sigue sin estar clara. Se estima que del 48% al 62% de la transmisión puede ocurrir a través de portadores presintomáticos.

Clínica

El período de incubación (el tiempo desde la exposición hasta el inicio de los síntomas) para COVID-19 es aproximadamente 5 días (2-7). Aproximadamente el 97,5% de las personas que desarrollan síntomas lo hará dentro de los 11,5 días posteriores a la infección. Los síntomas comunes en pacientes hospitalizados incluyen fiebre. (70% - 90%), tos seca (60% - 86%), dificultad para respirar (53% - 80%), fatiga (38%), mialgias (15% -44%), náuseas / vómitos o diarrea (15% -39%), dolor de cabeza, debilidad (25%) y rinorrea (7%). La anosmia o la ageusia pueden ser el único síntoma de presentación en aproximadamente el 3% de las personas con COVID-19. Dentro de las complicaciones frecuentes entre pacientes hospitalizados con COVID-19 incluyen neumonía (75%); SDRA (15%); lesión hepática aguda, caracterizada por elevaciones en aspartato transaminasa, alanina transaminasa y bilirrubina (19%); lesión cardíaca, incluida la elevación de la troponina (7% -17%), insuficiencia cardíaca aguda, arritmias y miocarditis; tromboembolia venosa y arterial (10% -25%); lesión renal aguda (9%); manifestaciones neurológicas, incluida la alteración de la conciencia (8%) y enfermedad cerebrovascular aguda (3%); y shock (6%). Algunos pacientes presentan complicaciones raras principalmente en pacientes críticos como tormenta de citocinas y síndrome de activación de macrófagos, es decir, linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria.

Paraclínicos

La covid-19 produce varias anomalías en los paraclínicos, ninguno siendo diagnóstico de la enfermedad, pero su presencia aumenta la sospecha diagnóstica. Dentro de las anomalías más frecuentes en pacientes hospitalizados están la linfopenia (83%), marcadores inflamatorios elevados (p. ej., velocidad de sedimentación de eritrocitos, proteína C reactiva, ferritina, factor de necrosis tumoral α , IL-1, IL-6) y alteración en los factores de coagulación (p. ej., tiempo de protrombina prolongado, trombocitopenia, dímero D elevado [46% de los pacientes], fibrinógeno bajo). Dentro de los hallazgos radiográficos comunes de personas con COVID-19 incluyen infiltrados bilaterales predominantes en el lóbulo inferior en la radiografía de tórax e imágenes y opacidades bilaterales, periféricas, en vidrio esmerilado de lóbulos inferiores y /

o consolidación en imágenes de tomografía computarizada de tórax. El diagnóstico definitivo de la enfermedad se da mediante PCR, esta muestra se puede tomar de secreciones nasofaríngeas, orofaríngeas o por aspirados traqueales. En el momento, esta prueba es el estándar de diagnóstico. Varias pruebas serológicas también se pueden ayudar en el diagnóstico y la medición de respuestas a nuevas vacunas. Los anticuerpos IgM son detectables dentro de los 5 días posteriores a la infección, con niveles más altos de IgM durante las semanas 2 a 3 de enfermedad, mientras que los anticuerpos IGG son detectables aproximadamente 14 días después del inicio de los síntomas.

Tratamiento y pronóstico (ENURM, 22-77a)

Las medidas de apoyo, incluido el oxígeno suplementario, son el principal pilar de tratamiento para la mayoría de los pacientes. Ensayos recientes indican que la dexametasona disminuye la mortalidad (el análisis de subgrupos sugiere el beneficio se limita a los pacientes que requieren oxígeno suplementario y que tienen síntomas durante más de 7 días) y remdesivir mejora el tiempo de recuperación (el análisis de subgrupos sugiere que el beneficio se limita a pacientes que no reciben ventilación mecánica). Otras estrategias, como la hidroxicloroquina, cuentan con evidencia controvertida y no debe ser usada. Distintos tratamientos con antivirales se encuentran en desarrollo. La mortalidad hospitalaria global por COVID-19 es de aproximadamente 15% a 20%, pero hasta 40% entre los pacientes que requirieron ingreso en UCI las tasas de mortalidad varían entre las cohortes, la mortalidad hospitalaria varía de menos del 5% entre los pacientes menores de 40 años al 35% para pacientes de 70 a 79 años y mayores del 60% para pacientes de 80 a 89 años.

Prevención

COVID-19 es una enfermedad potencialmente prevenible. Se recomienda el uso de mascarilla quirúrgicas y la vacunación.

Teniendo en cuenta que la vacunación contra algunos virus "incluyendo el virus del COVID" se ha visto relacionado a la encefalomielitis diseminada aguda postinfecciosa, la cual entra en la categoría de enfermedad inflamatoria desmielinizante, presentándose con alteraciones neurológicas y alteración en el estado de conciencia.

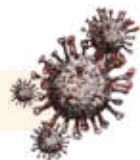
Preguntas ENURM

→ ENURM 2023: 39, 72

→ ENURM 2022: 77a

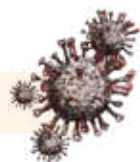
Conceptos Clave

- ✓ Las bacterias son células procariotas que poseen pared celular, lo que permite diferenciarlas en grampositivas (constan de peptidoglicanos y ácidos teicoicos); gramnegativas (con lipopolisacárido, lipoproteínas y peptidoglicano) y ácido-alcohol resistentes (con ácidos micólicos).
- ✓ Las bacterias, según su relación con el oxígeno, se pueden clasificar en aerobias, anaerobias (presentes en tracto genital femenino, colon y cavidad oral) y microaerófilas, cuando crecen a bajas tensiones de O₂.
- ✓ El diagnóstico microbiológico puede realizarse mediante técnicas directas basadas en demostrar la presencia del agente microbiano (visualización o cultivo), sus productos metabólicos o compuestos antigénicos (antigenuria para *Legionella*). Además, las técnicas de biología molecular permiten detectar secuencias de ácidos nucleicos específicos del microorganismo (PCR). Las técnicas indirectas detectan anticuerpos circulantes o una sensibilidad retardada.
- ✓ Las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos permiten orientar el tratamiento antibiótico adecuado. Para ello, la actividad antibiótica se puede determinar mediante la concentración mínima inhibitoria (menor concentración del antibiótico capaz de inhibir la multiplicación bacteriana), concentración mínima bactericida (concentración mínima capaz de matar la misma cepa bacteriana) y la capacidad bactericida del suero (mayor dilución del suero del paciente al que se administra un antibiótico capaz de matar a la bacteria).
- ✓ Durante la gestación los β -lactámicos constituyen, en términos generales, los antibióticos de elección. Como alternativa pueden emplearse los macrólidos.
- ✓ Existe sinergismo antibiótico entre dos antibióticos cuando su combinación ejerce una mayor actividad antimicrobiana respecto a cada uno de ellos por separado (por ejemplo, la asociación de un β -lactámico y un aminoglucósido es sinérgica frente a los bacilos gramnegativos).
- ✓ Los efectos secundarios más típicos de las penicilinas son las reacciones de hipersensibilidad, el exantema cutáneo y las diarreas.
- ✓ En nuestro medio, la cloxacilina es la penicilina de elección frente a las cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles a β -lactámicos. En caso de resistencia a los mismos se puede recurrir a los glucopéptidos (vancomicina o teicoplanina), daptomicina, linezolid o tigeciclina.
- ✓ Con excepción de las cefamicinas (cefotina y cefotetán), las cefalosporinas no cubren gérmenes anaerobios. Moxifloxacino es la única quinolona con actividad anaerobica.
- ✓ Los carbapenem son los antibióticos de mayor espectro y potencia.
- ✓ Aztreonam cubre exclusivamente gramnegativos (incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*). Puede ser útil en sujetos alérgicos a β -lactámicos.
- ✓ Los aminoglucósidos son ototóxicos y nefrotóxicos, y están contraindicados en pacientes con trastorno de la placa motora (*miastenia gravis*).
- ✓ Tanto los glucopéptidos como la daptomicina y el linezolid presentan un espectro de acción limitado exclusivamente a grampositivos. El efecto secundario más típico de la vancomicina es el denominado "síndrome del hombre rojo", si bien la toxicidad más frecuente es la renal.
- ✓ Algunas indicaciones de los macrólidos son la infección por *Mycoplasma*, *Campylobacter* y *Legionella*. No obstante, en el caso de este último, las fluoroquinolonas actualmente constituyen los fármacos de elección.
- ✓ Las tetraciclinas se emplean para el tratamiento de algunas infecciones transmitidas por vectores (rickettsiosis, borreliosis de Lyme), así como en la fiebre Q (*Coxiella burnetii*).
- ✓ La tigeciclina constituye un derivado de las tetraciclinas con un amplio espectro de acción (que no incluye *Pseudomonas*), y es muy empleada en pacientes alérgicos a los β -lactámicos.
- ✓ Las sulfamidas pueden producir importantes anemias hemolíticas en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- ✓ Las quinolonas de segunda generación (norfloxacino o ciprofloxacino) son útiles en infecciones urinarias (incluyendo prostatitis) y gastroenteritis agudas.
- ✓ Las tetraciclinas y quinolonas deben evitarse en niños, porque afectan al hueso y al cartílago de crecimiento, respectivamente.
- ✓ El metronidazol es muy útil para anaerobios, si bien su espectro de acción incluye protozoos (*Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* o *Trychomonas*). Un efecto secundario característico es el "efecto Antabús®" tras la ingesta de alcohol.
- ✓ La fiebre de origen desconocido (FOD) se caracteriza por una temperatura superior a 38,3 °C durante más de tres semanas, y cuyo diagnóstico no se puede establecer, actualmente, tras tres días de estudio hospitalario o tres visitas ambulatorias (fiebre de origen desconocido clásica).



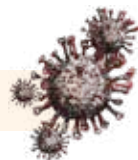
- ✓ Además, según el contexto, existen formas de FOD asociadas al neutropénico, nosocomiales y asociadas al paciente con infección por VIH.
- ✓ Clásicamente, las etiologías habituales de FOD han sido las infecciones (como la tuberculosis); sin embargo, actualmente, las neoplasias y las enfermedades inmunitarias son cada vez etiologías más frecuentes. En el paciente infectado por el VIH con FOD, siempre habrá que sospechar infección por micobacterias.
- ✓ La sepsis constituye una respuesta inflamatoria sistémica en el contexto de una infección o bacteriemia. Por ello, en todo paciente infectado, además de la temperatura, se debe valorar si existe taquicardia, taquipnea y la cifra de leucocitos.
- ✓ En los pacientes sépticos, la presencia de fracaso hemodinámico debe hacer sospechar una sepsis grave, y el fracaso multiorgánico, el desarrollo de un *shock* séptico.
- ✓ Algunas bacterias como el *S. aureus* pueden desarrollar un cuadro de *shock*, sin producir bacteriemia, por mediación de una toxina a partir de una infección local.
- ✓ Aunque clásicamente las bacteriemias, especialmente las adquiridas en la comunidad, han sido por gérmenes gramnegativos, cada vez es más frecuente la presencia de grampositivos, sobre todo en el ámbito hospitalario.
- ✓ El tratamiento de la sepsis se fundamenta en: 1) la utilización de antibioterapia de amplio espectro con cobertura para gérmenes gramnegativos y grampositivos, incluidos los resistentes a meticilina, si nos encontramos en el ámbito hospitalario; y 2) medidas de soporte hemodinámico, ya sean expansores de volumen o fármacos inotrópicos.
- ✓ Las infecciones nosocomiales suelen ser secundarias a infecciones urinarias, de herida quirúrgica, neumonías o bacteriemias, estas últimas en relación con catéteres o dispositivos endovasculares.
 - *S. aureus* es el germen más frecuente.
 - *S. aureus* es el germen más frecuente de la endocarditis aguda.
 - *S. aureus* es el germen más frecuente en pacientes usuarios a drogas por vía parenteral (UDVP).
 - Los estreptococos del grupo *viridans* son los gérmenes más frecuentes de la endocarditis subaguda.
 - *S. epidermidis* es el germen más frecuente de la endocarditis protésica precoz.
 - *S. bovis* se asocia con frecuencia a neoplasia de colon. El crecimiento de *S. bovis* en hemocultivos justifica la realización de colonoscopia.
- ✓ Las embolias son muy frecuentes. Se pueden complicar con infarto, hemorragia o absceso en cualquier órgano. Los infartos, hemorragias o abscesos del sistema nervioso central dan clínica muy evidente, por lo que se describen con frecuencia en el curso de la endocarditis. Estas patologías en un paciente con fiebre sin foco, o con un soplo de insuficiencia valvular, deben hacer sospechar endocarditis.
- ✓ En pacientes UDVP, la válvula afectada con más frecuencia es la tricúspide; en este caso, las embolias sépticas se complican con infiltrados pulmonares (con frecuencia cavitados).
- ✓ En un paciente con fiebre sin foco, lesiones cutáneas tipo hemorragias subungueales en astilla o los nódulos de Osler hay que plantearse la posibilidad de endocarditis.
- ✓ El diagnóstico de endocarditis se basa en los criterios de Durack, cuyos criterios mayores se relacionan con la presencia de hemocultivos positivos y hallazgos ecocardiográficos. Para el diagnóstico de endocarditis, el ecocardiograma transesofágico es mucho más sensible que el transtorácico.
- ✓ Hemocultivos negativos NO descartan endocarditis. Ecocardiograma normal NO descarta endocarditis.
- ✓ No se debe olvidar el antibiótico básico de cada germen: *S. aureus* sensible a meticilina → cloxacilina; *S. aureus* resistente a meticilina → vancomicina; *S. epidermidis* → vancomicina; estreptococos sensibles a penicilina → penicilina/ampicilina; estreptococos resistentes a penicilina → vancomicina; *Enterococcus* sensible a penicilina → ampicilina con gentamicina; *Enterococcus* resistente penicilina → vancomicina con gentamicina; grupo HACEK → ceftriaxona.
- ✓ La detección de antígeno del estreptococo en una faringitis permite establecer el diagnóstico sin necesidad de cultivo e instaurar tratamiento con penicilina benzatina.
- ✓ En el enfoque de una neumonía es muy importante considerar si es comunitaria o nosocomial y en qué tipo de huésped asienta la infección (sano, anciano, inmunodeprimido). En el grupo de pacientes sanos, tiene interés diferenciar si el cuadro clínico es típico o atípico. En los pacientes con disminución del nivel de conciencia o disfagia, debe valorarse la posibilidad de desarrollar una neumonía aspirativa.
- ✓ La mayoría de las neumonías se adquieren por microaspiración desde la orofaringe. La inhalación es menos frecuente (gérmenes atípicos) y más excepcional es la diseminación hematógena (*S. aureus*).
- ✓ La técnica más habitual para el diagnóstico de neumonía por *Legionella* es la determinación del antígeno en orina.

- ✓ En toda neumonía se debe valorar los posibles datos de gravedad (insuficiencia respiratoria, hipotensión, afectación bilateral, derrame, empiema, leucopenia, etc.).
- ✓ En aquellos pacientes sanos y jóvenes que recibirán un tratamiento ambulatorio, se puede utilizar amoxicilina-ácido clavulánico, cefditorén o fluoroquinolonas, si el cuadro clínico parece típico; en caso de neumonía atípica, macrólidos o fluoroquinolonas.
- ✓ En los pacientes que precisen tratamiento hospitalario, es posible emplear levofloxacino o cefalosporinas de tercera generación. En caso de gravedad, se recomienda añadir un macrólido a la cefalosporina de tercera generación.
- ✓ La neumonía nosocomial suele producirse por enterobacterias por *Pseudomonas* y también *S. aureus*, por lo que el tratamiento debería incluir cobertura para estos microorganismos.
- ✓ En caso de aspiración, la amoxicilina-ácido clavulánico es una opción sencilla y adecuada.
- ✓ Tras la infección por el *Mycobacterium tuberculosis*, la mayoría de los pacientes entran en la situación de infección latente, cuyo diagnóstico se establece mediante la obtención de una prueba de Mantoux positiva. Esta prueba significa que se ha adquirido cierta inmunidad frente a la infección, y por tanto, permanece positiva mientras se conserve la inmunidad.
- ✓ La infección latente puede seguirse de un desarrollo de enfermedad tuberculosa activa, para cuyo diagnóstico se debe demostrar la existencia de bacilos ácido-alcohol resistentes, aunque el diagnóstico definitivo exige la obtención de un cultivo positivo.
- ✓ La tuberculosis pulmonar representa la forma más habitual de reactivación tuberculosa y suele cursar con infiltrados y cavitaciones en los lóbulos superiores. La pleuritis suele ser expresión de una primoinfección, por lo que el Mantoux y el cultivo suelen ser negativos, haciendo necesaria la realización de biopsia pleural para obtener un diagnóstico de seguridad.
- ✓ Los sujetos con alteración de la inmunidad pueden presentar formas hematógenas diseminadas (miliares) que generalmente no suelen tener afectación pulmonar y, por tanto, no son contagiosas. En muchos de estos casos, el Mantoux es también negativo, lo que dificulta el diagnóstico.
- ✓ El tratamiento general de la enfermedad tuberculosa activa se fundamenta en la combinación de varios fármacos: isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante dos meses, para continuar cuatro meses más con isoniácida y rifampicina. En los pacientes con infección por el VIH, se recomienda prolongar la segunda fase del tratamiento durante siete meses y completar nueve en total. En la embarazada, podemos reemplazar la pirazinamida por etambutol.
- ✓ La mayor parte de los fármacos utilizados en el tratamiento estándar de la tuberculosis son hepatotóxicos, especialmente la isoniácida, cuya toxicidad aumenta con la edad y la hepatopatía previa. Ante un aumento de cinco veces el valor de las transaminasas, debe suspenderse la medicación, y si la toxicidad persiste, utilizar otras pautas con fármacos de segunda línea.
- ✓ Los sujetos que presenten infección latente y circunstancias de riesgo adicionales como infección reciente, infección por VIH, sífilis, adicción a drogas por vía parenteral, lesiones pulmonares fibronodulares, tratamiento inmunosupresor asociado, enfermedad debilitante o ser trabajadores sanitarios, deben recibir isoniácida durante seis o nueve meses.
- ✓ Ante una exposición a un paciente con tuberculosis bacilífera, se debe realizar un Mantoux. En caso de que este sea positivo, se iniciará isoniácida durante nueve meses. Si el Mantoux es negativo y el contacto es un niño, iniciará la isoniácida, y dos meses después se repetirá un Mantoux para comprobar si existió contagio y, por tanto, completar el tratamiento con isoniácida. Si el contacto es adulto y su primer Mantoux es negativo, esperaremos a los dos meses para valorar si ha existido conversión, y sólo entonces iniciaremos la terapia con isoniácida.
- ✓ *Clostridium difficile*:
 - La diarrea por *C. difficile* se ha relacionado con el uso de prácticamente cualquier antibiótico.
 - *C. difficile* provoca diarrea mediante la producción de enterotoxina A y citotoxina B.
 - El diagnóstico de la diarrea por *C. difficile* se basa en la detección de toxina A o B en heces.
 - El tratamiento de elección para la diarrea por *C. difficile* es metronidazol; como alternativa, se utiliza vancomicina oral.
- ✓ Las gastroenteritis por *Salmonella* NO deben tratarse con antibióticos, excepto en inmunodeprimidos (SIDA, esplenectomía...), ancianos, niños menores de 2 años, portadores de prótesis vasculares.
- ✓ Patogenia y tiempo de incubación:
 - Náuseas y vómitos, con incubación < 6 horas: gérmenes productores de enterotoxinas formadas en el alimento. Considerar *S. aureus*, *B. cereus*. Los cuadros eméticos por *B. cereus* se asocian al consumo de arroz.
 - Diarrea acuosa y dolor abdominal, con incubación de 8-16 horas: gérmenes productores de enterotoxinas formadas *in vivo*. Con este tiempo de incubación, se debe considerar *Clostridium perfringens* y *B. cereus*. Los cuadros diarreicos por *B. cereus* se asocian al consumo de carne y vegetales.



- Diarrea acuosa y dolor abdominal, con incubación de 16-72 horas: virus entéricos y gérmenes productores de enterotoxinas formadas *in vivo*. Con este tiempo de incubación se debe considerar virus Norwalk, *Escherichia coli* productor de enterotoxina, *Vibrio cholerae* O1 (si proviene de área endémica).
 - Diarrea con productos patológicos, con/sin fiebre, con incubación de 3-8 días: cuadros por citotoxinas tipo *Shiga* formadas *in vivo*. Considerar *Escherichia coli* enterohemorrágico, *Shigella*.
 - Diarrea con fiebre, con/sin productos patológicos, con incubación 16-48 horas: gérmenes enteroinvasivos como *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* enteroinvasivo.
- ✓ Cuadros postinfecciosos:
- Síndrome urémico hemolítico, asociado a *E. coli* enterohemorrágico (con más frecuencia el O157:H7), *Shigella dysenteriae*.
 - Artritis reactiva, asociado a *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Shigella*. La mayoría de los casos en personas con antígeno HLA-B27.
 - Síndrome de Guillain-Barré, asociado a *Campylobacter jejuni*.
 - Infección endovascular: *Salmonella*, *Campylobacter fetus*.
- ✓ *Streptococcus pyogenes* es el agente causal de erisipela y de celulitis superficial. Es una bacteria sensible a penicilinas (incluso de primera generación).
- ✓ *Staphylococcus aureus* produce colecciones purulentas (abscesos) en partes blandas, por ejemplo, en drogodependientes por vía parenteral.
- ✓ Las infecciones necrotizantes profundas (fascitis, miositis) están producidas por bacterias anaerobias (*Clostridium*) o por *Streptococcus pyogenes*. En este tipo de infección, es fundamental el desbridamiento quirúrgico agresivo.
- ✓ *Bartonella henselae* es el agente causal de la enfermedad por arañazo de gato.
- ✓ El Gram del LCR es importante:
- Cocos grampositivos → neumococo, cefalosporina de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona) con vancomicina.
 - Cocos gramnegativos → meningococo, cefalosporina de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona).
 - Bacilos grampositivos → *Listeria*, ampicilina con o sin gentamicina; en caso de alergia a β -lactámicos, podría utilizarse cotrimoxazol.
- ✓ El tratamiento antibiótico de una meningitis bacteriana es una urgencia médica. Si fuese necesario realizar TC de cráneo antes de la punción lumbar, se administraría de forma inmediata la primera dosis de antibiótico y se solicitaría TC de cráneo.
- ✓ Un LCR purulento corresponde habitualmente a una meningitis bacteriana: se debe iniciar, de forma inmediata, tratamiento antibiótico contra los gérmenes más probables.
- ✓ La causa más frecuente de meningitis linfocitaria es viral, en particular enterovirus; pero existen otras etiologías posibles para una meningitis linfocitaria, que deben considerarse por la clínica del paciente. No se debe olvidar: *Listeria*, tuberculosa, fúngica, *Leptospira*.
- ✓ La causa más frecuente de encefalitis es el virus herpes simple (VHS); el diagnóstico se realiza por el hallazgo de una PCR positiva para VHS en LCR. Ante una sospecha de encefalitis viral, se debe iniciar aciclovir de forma empírica.
- ✓ Actualmente es más frecuente, como causa de uretritis, *Chlamydia trachomatis* que gonococo.
- ✓ La uretritis por gonococo se diagnostica por la presencia de diplococos gramnegativos DENTRO de las células inflamatorias.
- ✓ La uretritis por *Chlamydia trachomatis* se sospecha por la presencia de uretritis con células inflamatorias, sin observarse bacterias dentro de ellas, y se confirma mediante técnicas de inmunofluorescencia.
- ✓ Ante el diagnóstico de infección por gonococo, se debe tratar empíricamente gonococo y *Chlamydia trachomatis*.
- ✓ Las pruebas de diagnóstico serológico de la sífilis pueden ser reagínicas (VDRL y RPR) o treponémicas (FTA y TPHA).
- ✓ Las pruebas treponémicas son cualitativas (+/-), son las primeras en positivizarse (incluso en la sífilis primaria) y pueden permanecer positivas toda la vida, aunque el tratamiento sea correcto. Su medición en LCR no es útil para el diagnóstico de neurosífilis.
- ✓ Las pruebas reagínicas son cuantitativas (1/16; 1/32; 1/64; 1/128 ... 1/1024; 1/2048). Se positivizan a partir de la sífilis secundaria. Son útiles para determinar la actividad de la infección y la respuesta al tratamiento. Bajo tratamiento correcto, llegan a negativizarse. Estas son las pruebas que se deben determinar en LCR para el diagnóstico de neurosífilis.
- ✓ Las pruebas reagínicas tienen más posibilidades de obtener falsos positivos. La presencia de una prueba treponémica negativa simultánea es lo que determina el falso positivo de la reagínica.
- ✓ El periodo de latencia se define por la ausencia de cualquier manifestación clínica de sífilis en un sujeto que simultáneamente presenta una prueba reagínica y una prueba treponémica positivas.

- ✓ La enfermedad de Lyme está producida por *Borrelia burgdorferi*. Su clínica inicial es una lesión cutánea denominada eritema migratorio; posteriormente se sigue de manifestaciones neurológicas y cardíacas en una fase intermedia. Por último, puede presentar complicaciones tardías, como artritis, encefalitis o lesiones cutáneas como la acrodermatitis crónica atrófica.
- ✓ La leptospirosis presenta una fase inicial, con fiebre, cefalea, enrojecimiento conjuntival y mialgias, que se sigue de una fase inmunitaria con meningitis aséptica.
- ✓ La tularemia es una enfermedad típica de cazadores. Su cuadro habitual es una infección de partes blandas con adenopatía. Para su tratamiento se emplea estreptomycin.
- ✓ El riesgo de infecciones en los pacientes con neutropenia es alto por debajo de los 500 neutrófilos y especialmente alto por debajo de 100 neutrófilos por microlitro.
- ✓ La neutropenia predispone a infecciones por bacterias gramnegativas, cocos grampositivos (en relación con la infección de catéteres) y hongos.
- ✓ En el tratamiento empírico de la neutropenia se debe emplear antibióticos activos frente a una bacteria gramnegativa muy frecuente en este caso, como es *Pseudomonas aeruginosa*. El coco grampositivo que produce infección grave en este caso es *Staphylococcus aureus*. La infección fúngica más importante es la neumonía por *Aspergillus*.
- ✓ En el paciente con déficit de inmunoglobulinas o esplenectomizado aumenta el riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas (neumococo, meningococo y *Haemophilus*).
- ✓ El trastorno de la inmunidad celular (linfocitos T) es característico de la infección por VIH, pero también se produce en otras situaciones como el tratamiento crónico con esteroides, el alcoholismo, el embarazo y el puerperio, la enfermedad de Hodgkin y las edades extremas de la vida.
- ✓ Las infecciones en la inmunosupresión de tipo celular se producen por microorganismos intracelulares: a efectos prácticos, los que se recuerdan como característicos de los sujetos infectados por VIH.
- ✓ En el paciente usuario de drogas por vía parenteral, el agente causante fundamental de las infecciones es *Staphylococcus aureus*.
- ✓ El cuadro típico de brucelosis consiste en fiebre con esplenomegalia y espondilitis.
- ✓ Otras manifestaciones, menos frecuentes, de brucelosis que se deben conocer:
 - Neurobrucelosis: cuadros variados (meningoencefalitis, mielitis, Guillain-Barré, procesos desmielinizantes...); el LCR muestra celularidad linfocitaria.
 - Endocarditis: afecta con más frecuencia a la válvula aórtica.
 - Granulomas hepáticos y en médula ósea.
- ✓ El diagnóstico de brucelosis se realiza por cultivo del germen: hemocultivo en medios especiales, o cultivo del aspirado de médula ósea. En espera del cultivo, la serología sirve como diagnóstico de presunción que permite iniciar tratamiento.
- ✓ El cuadro típico de Nocardia consiste en la concurrencia de absceso cerebral y neumonía cavitada en un paciente inmunodeprimido (enfermedad neoplásica, corticoterapia, trasplante...).
- ✓ La actinomicosis cursa con abscesos orofaríngeos, en pulmón o abdomen, que en su forma más característica fistulizan y drenan un material con "gránulos de azufre". Los "gránulos de azufre" son muy sugestivos de actinomicosis, pero NO son patognomónicos; se pueden observar en otras infecciones. El diagnóstico se realiza por visualización (Gram, tinción de plata metenamina), o cultivo de los *Actinomyces* en el pus.
- ✓ En nuestro medio, la asociación de fiebre, exantema y una escara negra es muy sugestiva de infección por *Rickettsia conorii* (fiebre botonosa mediterránea).
- ✓ La escara negra de la fiebre botonosa aparece en el lugar donde mordió la garrapata. La escara negra es frecuente, pero en ocasiones no aparece.
- ✓ El tratamiento de la fiebre botonosa es doxiciclina, como alternativa ciprofloxacino.
 - *Coxiella burnetii* NO tiene vector, se adquiere por inhalación.
 - Se puede tener neumonía por *Coxiella burnetii* sin vivir en ambiente rural.
 - La asociación de neumonía y afectación hepática sugiere fiebre Q.
 - La fiebre Q NO cursa con exantema.
 - El diagnóstico de fiebre Q se realiza por serología.
 - La angiomatosis bacilar es propia de pacientes con inmunodepresión celular (particularmente infección por VIH...). Pueden causarla *Bartonella henselae* y, menos frecuente, *B. quintana*.
 - *B. quintana* es causa de endocarditis con hemocultivos negativos, descrita en alcohólicos indigentes (transmitida por piojos).
 - *B. bacilliformis* causa, en la fase aguda, fiebre y anemia hemolítica (fiebre de Oroya), y en el periodo de convalecencia, lesiones cutáneas de aspecto vascular (verruca peruana).



- ✓ El síndrome mononucleósico se caracteriza por la presencia de fiebre alta, adenopatías, faringitis con odinofagia intensa y hepatoesplenomegalia. En el hemograma se observa una gran linfocitosis con células "atípicas".
- ✓ En un síndrome mononucleósico, la presencia de anticuerpos heterófilos positivos nos debe hacer pensar en que la etiología es el virus de Epstein-Barr.
- ✓ Si los anticuerpos heterófilos son negativos, la etiología puede seguir siendo el VEB, pero también hay que barajar la posibilidad de otras etiologías como: CMV, primoinfección por VIH, rubéola, toxoplasmosis, infección aguda por virus de hepatitis y debut de enfermedades hematológicas.
- ✓ El virus de la gripe produce una infección que puede complicarse en forma de neumonía por el propio virus o por sobreinfección por neumococo o *Staphylococcus aureus*. El tratamiento con inhibidores de la neuraminidasa puede disminuir el desarrollo de complicaciones, principalmente en pacientes inmunodeprimidos. Para ello, hay que iniciar su administración en las primeras 48 horas del cuadro clínico.
- ✓ VIH es un retrovirus capaz de infectar a aquellas células que en su superficie tienen receptor para el virus (proteína CD4) y coreceptor (CXCR4 y CCR5). La proteína gp120 de la superficie del virus se une simultáneamente al receptor y coreceptor.
- ✓ En el mundo, la vía más frecuente de transmisión del VIH es la heterosexual.
- ✓ La infección por VIH se diagnostica habitualmente mediante serología (detección de anticuerpos frente al virus), pero en el momento de la primoinfección y en el recién nacido de una mujer infectada por el virus, la prueba de elección es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR – carga viral).
- ✓ En las primeras semanas tras la infección se puede producir un síndrome clínico desencadenado por el propio virus (primoinfección clínica) que cursa habitualmente en forma de síndrome mononucleósico (con anticuerpos heterófilos negativos).
- ✓ *Pneumocystis jiroveci* es un hongo que produce neumonía en pacientes con menos de 200 linfocitos T-CD4+/ml. Cursa con tos seca, disnea e infiltrado pulmonar intersticial bilateral.
- ✓ *Pneumocystis jiroveci* se diagnostica mediante visión directa del microorganismo en las secreciones respiratorias (habitualmente obtenidas mediante lavado broncoalveolar). El tratamiento de elección es cotrimoxazol.
- ✓ La tuberculosis en el paciente infectado por VIH requiere tratamiento más prolongado. Según aumenta el grado de inmunosupresión, mayores son las posibilidades de formas extrapulmonares o de tuberculosis miliar. Una prueba de Mantoux negativa no excluye la posibilidad de enfermedad tuberculosa.
- ✓ *Cryptococcus* produce una meningitis subaguda en el paciente infectado por VIH que se puede parecer clínicamente, y por las características del LCR, a la producida por tuberculosis. La detección del antígeno de criptococo en LCR es una prueba más sensible para el diagnóstico que la tinción con tinta china.
- ✓ En una TC cerebral en la que se observa una lesión redondeada que capta contraste en forma de anillo y con edema perilesional, se debe considerar la posibilidad de toxoplasmosis cerebral y de linfoma cerebral primario.
- ✓ El linfoma cerebral primario se asocia a la infección por virus de Epstein-Barr. El virus Herpes humano tipo 8 al sarcoma de Kaposi y a los linfomas primarios de cavidades.
- ✓ La leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus JC produce lesiones desmielinizantes en sustancia blanca en pacientes con menos de 50 linfocitos T+CD4 totales/ml. Para su control, lo más eficaz es el propio tratamiento frente a VIH.
- ✓ Los fármacos activos frente a VIH se clasifican en seis grupos. Estos fármacos actúan inhibiendo diversos enzimas esenciales para la replicación del virus o inhibiendo su entrada en la célula.
- ✓ Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (o de los nucleótidos) pueden producir acidosis láctica. Efavirenz provoca pesadillas durante las primeras semanas de tratamiento. Los inhibidores de la proteasa causan con frecuencia dislipemia. La triple terapia puede producir alteración en la distribución de la grasa corporal (lipodistrofia).
- ✓ En el tratamiento del VIH, se debe emplear triple terapia, para lo que hay tres opciones: a) combinación de dos análogos de los nucleósidos más un inhibidor de proteasa; b) combinación de dos análogos de los nucleósidos (o nucleótidos) más un no análogo; c) combinación de dos análogos de los nucleósidos (o nucleótidos) más un inhibidor de la integrasa.
- ✓ Emtricitabina + tenofovir + efavirenz es la combinación con la que se obtienen en la práctica mejores resultados, ya que los tres fármacos se administran en una sola dosis diaria.
- ✓ Las mujeres embarazadas infectadas por VIH deben recibir triple terapia. Nunca se debe pautar efavirenz, por su acción teratogénica.
- ✓ Los pacientes con infecciones oportunistas (grupo B o C) deben recibir triple terapia.

- ✓ Los infectados por VIH asintomáticos, con menos de 350 linfocitos T-CD4 +/ml, deben recibir triple terapia. La carga viral, como parámetro aislado, no es un criterio para el inicio de triple terapia en un sujeto asintomático.
- ✓ En caso de exposición accidental al VIH en personal sanitario, se debe iniciar triple terapia lo antes posible (en menos de 72 horas, tras la exposición accidental sanguínea en el personal sanitario).
- ✓ Si, bajo tratamiento antirretroviral, mejora la situación inmunológica, se pueden suspender tanto las profilaxis primarias como las secundarias de las diferentes infecciones oportunistas.
- ✓ *Aspergillus* es un hongo filamentoso que produce infección en pacientes inmunodeprimidos, especialmente neutropénicos.
- ✓ La infección más importante que produce es neumonía cavitada; también puede producir sinusitis y, más raramente, afectación de otras localizaciones.
- ✓ El diagnóstico definitivo de la infección se establece demostrando la invasión tisular por parte del hongo. El tratamiento de elección en el momento actual es el voriconazol, siendo igualmente útiles la anfotericina B y las equinocandinas.
- ✓ *Aspergillus* puede producir también un cuadro de colonización de cavidades tuberculosas residuales (aspergiloma) y un cuadro mediado por un mecanismo inmunológico (aspergilosis broncopulmonar alérgica).
- ✓ Los hongos del orden de los mucorales producen cuadros de zigomicosis o mucormicosis rinocerebral en pacientes con cetoacidosis diabética y en neutropénicos.
- ✓ *Candida albicans* produce infección de catéteres intravenosos en pacientes con tratamiento antibiótico prolongado o con nutrición parenteral.
- ✓ *Cryptococcus neoformans* es una causa importante de meningitis en el paciente infectado por VIH con menos de 100 linfocitos T-CD4+ totales por microlitro T-CD4+/ml.
- ✓ Los protozoos intestinales no se asocian a eosinofilia; sólo se ha descrito con *Isospora belli*, y de forma esporádica, con *Dientamoeba fragilis*.
- ✓ La eosinofilia es habitual en las infecciones por helmintos tisulares, o en la fase tisular de helmintos intestinales: *Ascaris*, *Ancylostoma*, *Strongyloides*, *Toxocara*, *Trichinella*, *Filaria*, *Echinococcus*, *Cisticercosis*, *Schistosoma*, *Fasciola* y otras duelas. En los helmintos intestinales, la eosinofilia no es tan frecuente.
- ✓ Fiebre al regreso de un área palúdica: se debe sospechar paludismo y realizar examen de sangre periférica (gota gruesa); si no fuese posible realizarlo y el paciente tuviese datos de gravedad (afectación cerebral, cardíaca...), se debe iniciar tratamiento empírico de paludismo, tras realizar extracción para un posterior examen de gota gruesa.
- ✓ La leishmaniasis visceral cursa con fiebre, esplenomegalia y afectación de médula ósea (citopenias hematológicas); es habitual la presencia de hipergammaglobulinemia policlonal.
- ✓ Protozoos relacionados con el agua: *Giardia*, amebas (*Entamoeba histolytica*, *Naegleria*, *Acanthamoeba*, *Balamuthia*), Isospora, *Cyclospora*, *Cryptosporidium*, microsporidios, (*Encephalitozoon*, *Enterocytozoon*, *Septata*, *Pleistophora*, *Vittaforma*, *Microsporidium*).
- ✓ Pocos helmintos intestinales se asocian con anemia. Se debe conocer:
 - *Diphyllobothrium latum*, asociado con anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂.
 - *Ancylostoma* y *Necator*, asociados con anemia ferropénica.
- ✓ La infección por el virus del dengue se transmite con la picadura del mosquito *Aedes aegypti*, por lo que (al carecer de vacuna) las medidas preventivas más importantes son el uso de repelentes y mosquiteras.
- ✓ El cuadro clínico del dengue se caracteriza por fiebre, cefalea, dolor retroocular artromialgias, pudiendo aparecer un exantema característico. Analíticamente es frecuente la hemoconcentración y la trombocitopenia.
- ✓ Las formas más graves de dengue cursan con diátesis hemorrágica (dengue hemorrágico) y son más frecuentes en reinfecciones que en la primoinfección.



Preguntas ENURM 21, 22 y 23

2021.68c.- Son bacterias grampositivas esféricas u ovoideas que, de modo característico, forman cadenas cuando crecen en medios líquidos. La mayor son anaerobios facultativos, aunque se conocen algunos anaerobios estrictos.

- a) Estafilococos
- b) Streptococos
- c) Bacilos
- d) Espiroquetas

2021.98c.- Los microorganismos patogénicos que se inoculan con más frecuencia de los dispositivos colocados a un paciente son:

- a) *Candida Albicans*
- b) *Streptococo B- hemolítico del grupo A*
- c) *Estafilococo coagulasa negativo*
- d) *Klebsiella*

2021.31B.- Una de las siguientes es la causa bacteriana más frecuente de neumonía en niños, usted como médico general del Sistema Nacional de Salud, ¿Cual considera usted?

- a) *Haemophilus influenzae* tipo B
- b) *Estafilococo*
- c) *Neumococo*
- d) *Streptococo beta hemolítico del grupo A*

2021.64b.- Es un proceso infeccioso que se produce a nivel pulmonar cuando hay cavitación y necrosis a nivel del pulmón:

- a) Tuberculosis
- b) Absceso
- c) Enfisema
- d) Neumonía

2021.76c.- Es un proceso infeccioso que se produce a nivel pulmonar cuando hay cavitación y necrosis a nivel del pulmón:

- a) Tuberculosis
- b) Absceso
- c) Enfisema
- d) Neumonía

2021.44a. El tratamiento inicial recomendado para la tuberculosis activa en pacientes embarazadas constituye un esquema de cuatro fármacos junto a la piridoxina. Luego en la fase de continuación se administran dos fármacos durante cuatro meses. ¿Cuáles son?

- a) Etambutol y pirazinamida
- b) Isoniazida y rifampicina

- c) Etambutol y rifampicina
- d) Pirazinamida e isoniazida

2021.32c.- La segunda causa de muerte por una enfermedad infecciosa en el mundo se estima que es por:

- a) VIH
- b) Tuberculosis
- c) Diarrea
- d) Desnutrición

2021.64c.- ¿Es la causa más común de foliculitis localizada?

- a) *Estafilococos piógenos*
- b) *Estafilococos áureos*
- c) *Clostridium difficile*
- d) *Nocardia*

2021.65c.- Patología que se caracteriza por un inicio súbito de inflamación color rojo encendido en el rostro o las extremidades. Cuyas características distintivas son márgenes indurados bien definidos rápida progresión y dolor intenso.

- a) Celulitis
- b) Erisipela
- c) Impétigo
- d) Piodermia

2021.66c.- Afección inflamatoria aguda de la piel, caracterizada por dolor, eritema, inflamación y calor circunscritos. Puede ser causada por la flora autóctona que coloniza la piel y los anexos.

- a) Celulitis
- b) Erisipela
- c) Impétigo
- d) Piodermia

2021.32a.- La tinción de Gram del L.C.R. es un resultado positivo en la mayoría de los pacientes:

- a) Meningitis viral
- b) Sepsis neonatal
- c) Infección de los núcleos basales
- d) Meningitis bacteriana

Enfermedad aguda manifestada por espasmo del músculo estriado y disfunción del sistema nervioso autónomo.

2021.69c.- ¿Lo ocasiona una potente neurotoxina generada por la bacteria *Clostridium tetani* y puede prevenirse por completo con la vacunación?

- a) Botulismo
- b) Tétanos
- c) Meningitis
- d) Acromegalia

Niño de 9 años llega a emergencias con historial de presentar fiebre de comienzo bruscos malestar general, vómitos, cefalea, anorexia y tos. Petequias diseminadas en la frente y las extremidades, equimosis, y hemorragias en los sitios de punción venosa. A la exploración física se palpa el hígado de 4-6 cm por debajo del reborde costal derecho, presión diastólica aumentada.

2021.21c.- ¿Usted cómo médico general, en que diagnóstico pensaría?

- a) Fiebre dengue
- b) Infección por chikungunya
- c) Malaria
- d) Fiebre hemorrágica y dengue

2021.93a.- Pablo de 30 años de edad oriundo de una zona rural de Monte Plata quien llega vía consulta a la emergencia presentando un cuadro de dolor abdominal más acentuado en el hipocondrio derecho acompañado de fiebre. Al examen físico presenta hepatomegalia y en los análisis y estudios para clínicos nos trae un hemograma con una leucocitosis de 20,000 por $10^3/\text{mm}^3$, además ALT y AST están dentro de parámetros normales con una fosfatasa alcalina en 800 UI/L, un hemocultivo que reporta no crecimiento en 48 horas y una TAC abdominal en la cual se visualiza una imagen tabicada con zona de contraste en el lóbulo derecho. ¿Cuál sería su diagnóstico?

- a) Enfermedad Hidatídica
- b) Absceso Hepático Piógeno
- c) Esquistosomiasis Hepática
- d) Absceso Hepático Amebiano

2021. 94a.- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado para éste?

- a) Drenaje quirúrgico por laparoscopia
- b) Resección quirúrgica por vía laparoscópica
- c) Metronidazol 750 mg cada 8 horas por 10 días
- d) Prazicuantel 75 mg por kg en dosis única

Se trata de paciente masculino de 60 años de edad proveniente de Azua el cual es referido a consulta de neurología por presentar convulsiones, en los exámenes no se encuentran datos relevantes salvo proglótidos correspondientes a taenia solium con estas características.

2021.75b.- ¿Cuál es la enfermedad que cursa este paciente?

- a) Uncinariasis
- b) Estrongiloidiasis
- c) Neurocisticercosis
- d) Neuro toxoplasmosis

2021.76b.- De todos estos fármacos: Señale el utilizado en el tratamiento de la infección por taenia solium

- a) Albendazol 400 mg dosis única
- b) Piperazina dosis única
- c) Mebendazol
- d) Prazicuantel (10 mg/kg) dosis única

2021.78b.- Es la filaria humana más extendida, afecta a unos 110 millones de personas y se distribuye por las regiones tropicales y subtropicales de Asia y las islas del Pacífico, África, Zonas de Sudamérica y la Cuenca del Caribe.

- a) Áscaris lumbricoides
- b) Taenia saginata
- c) Taenia solium
- d) Wuechereria bancrofti

2021.27c.- Los únicos huéspedes conocidos del cólera son:

- a) Son seres humanos
- b) Los mamíferos
- c) Edades entre 15-20 años
- d) Los animales domésticos

2021.28c.- Un niño de 6 años es recibido en la emergencia de pediatría por cuadro de febrículas, al examen físico se encuentra faringitis y placas pseudomembranosas alojadas en cavidad nasal o faríngea.

- a) Leucoplasia vellosa
- b) Difteria
- c) Amigdalitis
- d) Candidiasis

Masculino, 52 años estando ingresado en un hospital de Monte Cristi, inicia con un cuadro de diarrea acuosa, sin presencia de sangre en número de 7-10/día.

2021.63c.- ¿Cuál es el patógeno probable que está produciendo la enfermedad diarreica?

- a) Clostridium difficile
- b) Shigella
- c) Echerichia Coli
- d) Rotavirus

2022.3b.- Para el tratamiento de los abscesos cerebrales, pulmonares, y tejidos blandos, luego de la disponibilidad de los antibióticos, la medicina basada en evidencia se demuestra la relación de estos con microorganismos anaerobios que producen betalactamasa. ¿El tratamiento a utilizar es?

- a) Amoxicilina y clavulánico



- b) Penicilina y eritromicina
- c) Clindamicina y metronidazol
- d) Levofloxacina y clindamicina

2022.68b.- Enfermedad multiorgánica causada por una reacción autoinmunitaria a la infección por estreptococos del grupo A que se acompaña de carditis, artritis nódulos subcutáneos eritema y corea menor

- a) Lupus
- b) Artritis reumatoide
- c) Síndrome antifosfolípidos
- d) Fiebre reumática

2022.71a.- ¿Cuál de los siguientes microorganismos causantes de neumonía se considera un germen "atípico"?

- a) *Mycoplasma pneumoniae*
- b) *Streptococcus pneumoniae*
- c) *Staphylococcus aureus*
- d) *Haemophilus influenzae*

2022.77a.- ¿Cuál de las siguientes variantes del virus SARS CoV2 es considerada la más agresiva en la infección de Covid 19?

- a) Variante original
- b) Variante Delta
- c) Variante Ómicron
- d) Variante B

2022.8c.- ¿Cuál es la causa primaria de absceso pulmonar?

- a) Neumonía necrosante
- b) Obstrucción bronquial
- c) Infección sistémica
- d) Complicaciones de traumatismos pulmonares

2022.67a.- Localización más frecuente de tuberculosis extrapulmonar:

- a) Pleura
- b) Meninges
- c) Aparato genitourinario
- d) Ganglios linfáticos

2022.14b.- Patología que se caracteriza por un inicio súbito de inflamación color rojo encendido en el rostro o las extremidades. Cuyas características distintivas son márgenes indurados bien definidos rápida progresión y dolor intenso.

- a) Celulitis
- b) Erisipela

- c) Impétigo
- d) Piodermia

2022.15b.- Afección inflamatoria aguda de la piel, caracterizada por dolor, eritema, inflamación y calor circunscritos. Puede ser causada por la flora autóctona que coloniza la piel y los anexos

- a) Celulitis
- b) Erisipela
- c) Impétigo
- d) Piodermia

2022.67c.- Enfermedad aguda manifestada por espasmo del músculo estriado y disfunción del sistema nervioso autónomo. Lo ocasiona una potente neurotoxina generada por la bacteria *Clostridium tetani* y puede prevenirse por completo con la vacunación.

- a) Botulismo
- b) Tétanos
- c) Meningitis
- d) Acromegalia

Paciente embarazada, 23 años, cursando el segundo trimestre, presenta en el área genital, específicamente en uno de los labios mayores, una lesión eritematosa, de borde elevado, de base firme, lisa e indolora, además de una linfadenopatía no purulenta; ambas manifestaciones clínicas no fueron identificadas por el equipo de salud.

2022.50c.- ¿Cuál es el diagnóstico de mayor probabilidad?

- a) Sífilis primaria
- b) Sífilis secundaria
- c) Sífilis latente temprana
- d) Sífilis latente tardía

Seis semanas más tarde la paciente acude nuevamente a la consulta externa, presentando en esta ocasión un cuadro clínico compatible con un secundarismo luético. La lesión anterior se resolvió de forma espontánea.

2022.51c.- Identifique la manifestación clínica que corresponde a la sífilis secundaria.

- a) Chancro
- b) Exantema macular difuso
- c) Tabes dorsal
- d) Lesiones gomosas

Dado que, en las pacientes sífilíticas, sobre todo en las asintomáticas, las pruebas serológicas además de ser un recurso diagnóstico, sirven para la detección. En el caso anterior, se le realizó una prueba treponémica.

2022.52c.- ¿Cuál de las siguientes corresponde a una prueba treponémica?

- a) VDRL
- b) RPR
- c) FTA-ABS
- d) PCR

Con el propósito de evaluar el estado fetal en dicha paciente, el equipo de salud le realizó una sonografía, resultando normal. A pesar de dicho resultado, se decidió estudiar el líquido amniótico a los fines de detectar *treponema pallidum*.

2022.53c.- ¿Cuál de las pruebas es específica para dicha detección?

- a) RPR
- b) FTA-ABS
- c) MHA-TP
- d) PCR

Para el tratamiento de la paciente se consideró un esquema de antibiótico correspondiente a una categoría de sífilis inicial,

2022.54c.- ¿Cuál es el antibiótico a aplicar?

- a) Penicilina cristalina
- b) Penicilina procaínica
- c) Penicilina G. benzatínica
- d) Azitromicina

Manuel, 26 años, diabético tipo 1 acude a la consulta por un cuadro de vómitos, evacuaciones diarreicas y acuosas acompañadas de fiebre de 39 grados y deshidratación moderada.

2022.61c.- ¿Cuál podría ser el patógeno que este causando el cuadro clínico en este paciente?

- a) Rotavirus
- b) Astrovirus
- c) Giardia lamblia
- d) Salmonella typhi

2022.4b.- El agente etiológico causante de la pandemia del VIH-SIDA es uno de los siguientes virus

- a) Retrovirus
- b) Papiloma virus
- c) Rinovirus
- d) Coronavirus

Un masculino proveniente de la zona rural de Azua de ocupación agricultor, el paciente al examen físico luce pálido taquicárdico, a la auscultación pulmonar presenta, sibilancias acompañadas de hemoptisis, se realiza hemograma que revela una leucocitosis con predominio de eosinófilos, y anemia microcítica hipocrómica, se realiza coprológico en el cual se encuentran larvas de *Ancylostoma duodenale* con los datos expuestos

2022.70a.- ¿Cuál sería su diagnóstico?

- a) Asma bronquial
- b) Síndrome de Löffler
- c) Síndrome de vena cava
- d) Covid-19

Paciente proveniente de La Vega, que presenta al coprológico una parasitosis por uncinarias, además de una anemia crónica.

2022.9c.- ¿Cuál de estas manifestaciones es la principal de la infección crónica por uncinarias:

- a) Diarrea esteatorreica
- b) Síndrome de mala absorción
- c) Deficiencia de hierro
- d) Pérdida de peso

En una paciente embarazada que se le realiza un coprológico por un cuadro sugestivo de una enfermedad diarreica aguda, se diagnostica una infección por *Giardia lamblia*.

2022.44c.- ¿Cuál de los siguientes fármacos sería la terapia ideal para tratar esta paciente:

- a) Paromomicina
- b) Albendazol
- c) Metronidazol
- d) Tinidazol

2022.62c.- ¿Cuál de las siguientes causas o etiologías infecciosas es la que más se asocia a miocarditis en países pertenecientes a Centroamérica y Sudamérica?

- a) Virus de inmunodeficiencia humana
- b) Virus de hepatitis
- c) *Tripanosoma cruzi*
- d) Shiguela

Femenina de 52 años quien está siendo sometida a diálisis peritoneal por insuficiencia renal que llega por presentar dolor a la palpación y contractura abdominal difusa in dato localizado, presencia de neumoperitoneo en radiografía simple de abdomen de pie. Presencia de más de 100 leucocitos/ml y bacteria gram positiva en el líquido obtenido mediante paracentesis.

2022.18b.- Esta paciente presenta un cuadro de:

- a) Infección del puerto de abordaje
- b) Peritonitis primaria
- c) Peritonitis secundaria
- d) Apendicitis aguda

2023.62.- ¿Cuál de los siguientes estudios es el de preferencia para el diagnóstico de endocarditis infecciosa?

- a) Coronariografía percutánea



- b) Ecocardiograma transtorácico
- c) Angiotomografía cardiaca
- d) Ecocardiograma transesofágico

2023.76.- ¿Cuál de estas enfermedades es la causa más común de hemoptisis a nivel mundial

- a) Bronquiectasia
- b) Tuberculosis pulmonar
- c) Neoplasia de vías aéreas
- d) Neumonías

2023.68.- Lugar en el que con mayor frecuencia se localiza la tuberculosis extrapulmonar:

- a) Pericardio
- b) Ganglios linfáticos
- c) Meninges
- d) Articulaciones

2023.63.- ¿Cuál de estas manifestaciones corresponde a la triada clásica de la meningitis?

- a) Fiebre, alteración de la conciencia y leucocitosis
- b) Rigidez de nuca, alteración de la conciencia y cefalea
- c) Fiebre, cefalea y rigidez de nuca
- d) Cefalea, Artralgias y leucocitosis

2023.71.- Terapia de elección para el tratamiento de la sífilis temprana:

- a) Ceftriaxona 2g al día por 21 días
- b) Penicilina VK 500 mg cada 6 horas por 14 días
- c) Penicilina G benzatínica 2.4 millones de unidades dosis única
- d) Azitromicina 1g dosis única

2023.73.- Un paciente de 35 años llega a la emergencia del Hospital Central de las fuerzas armada con el siguiente cuadro clínico: Fiebre elevada, sudoración, cefalea, mialgia, escalofríos, fatiga. Al examen físico presenta palidez y a la palpación del abdomen presenta esplenomegalia; refiere además que vive en una zona rural; ¿Cuál de los siguientes sería su diagnóstico?

- a) Malaria
- b) Dengue hemorrágico
- c) Leptospirosis
- d) Neumonía

2023.37.- El cólera es una de las enfermedades que tiene mayor propensión a producir:

- a) Deshidratación
- b) Anemia
- c) Brotes
- d) Anorexia

2023.38.- Los principales pilares en el control del cólera son:

- a) Suministro de agua segura y mejora de la higiene
- b) Uso de vacunas
- c) Manejo apropiado de los casos
- d) Dieta balanceada

2023.72.- Paciente masculino de 18 años que llega a la emergencia del Hospital Jose María Cabral y Báez presentando: fiebre de comienzo súbito, cefalea, dolor de espalda, mialgias intensas y adenopatías en el cuello; varios días después cede la fiebre y aparece un exantema mácula papuloso en el tronco se debe pensar en:

- a) Chikungunya
- b) Dengue
- c) Zika
- d) Proceso de influenza

2023.39. Muchos de los fallecimientos ocurridos en los pacientes con fiebre hemorrágica por dengue se deben a:

- a) Diagnóstico tardío
- b) Retraso en el tratamiento
- c) Anemia
- d) Sobrehidratación

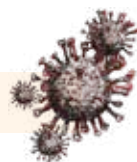
Respuestas ENARM 21, 22 y 23

Pregunta 2021.68c.- RC: b
Pregunta 2021.98c.- RC: c
Pregunta 2021.31B.- RC: c
Pregunta 2021.64b.- RC: b
Pregunta 2021.76c.- RC: b
Pregunta 2021.44a.- RC: b
Pregunta 2021.32c.- RC: b
Pregunta 2021.64c.- RC: b
Pregunta 2021.65c.- RC: b
Pregunta 2021.66c.- RC: a
Pregunta 2021.32a.- RC: d
Pregunta 2021.69c.- RC: b
Pregunta 2021.21c.- RC: d

Pregunta 2021.93^a.- RC: d
Pregunta 2021. 94a.- RC: c
Pregunta 2021.75b.- RC: c
Pregunta 2021.76b.- RC: d
Pregunta 2021.78b.- RC: d
Pregunta 2021.27c.- RC: a
Pregunta 2021.28c.- RC: b
Pregunta 2021.63c.- RC: a
Pregunta 2022.3b.- RC: c
Pregunta 2022.68b.- RC: d
Pregunta 2022.71a.- RC: a
Pregunta 2022.77a.- RC: b
Pregunta 2022.8c.- RC: a

Pregunta 2022.67a.- RC: d
Pregunta 2022.14b.- RC: b
Pregunta 2022.15b.- RC: a
Pregunta 2022.67c.- RC: b
Pregunta 2022.50c.- RC: a
Pregunta 2022.51c.- RC: b
Pregunta 2022.52c.- RC: c
Pregunta 2022.53c.- RC: d
Pregunta 2022.54c.- RC: c
Pregunta 2022.61c.- RC: a
Pregunta 2022.4b.- RC: a
Pregunta 2022.70a.- RC: b
Pregunta 2022.9c.- RC: c

Pregunta 2022.44c.- RC: a
Pregunta 2022.62c.- RC: c
Pregunta 2022.18b.- RC: b
Pregunta 2023.62.- RC: d
Pregunta 2023.76.- RC: b
Pregunta 2023.68.- RC: b
Pregunta 2023.63.- RC: c
Pregunta 2023.71.- RC: c
Pregunta 2023.73.- RC: a
Pregunta 2023.37.- RC: c
Pregunta 2023.38.- RC: a
Pregunta 2023.72.- RC: b
Pregunta 2023.39.- RC: d



Bibliografía

- Adamantia Liapikou, Miquel Ferrer, Eva Polverino, Valentina Balasso, Mariano Esperatti, Raquel Piñer, Jose Mensa, Nestor Luque, Santiago Ewig, Rosario Menendez, Michael S. Niederman, Antoni Torres, Servei de Pneumologia, Severe Community-Acquired Pneumonia: Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Guidelines to Predict an Intensive Care Unit Admission, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 48, Issue 4, 15 February 2009, Pages 377-385.
- Alejandria M: Dengue haemorrhagic fever or dengue shock syndrome in children. *Clinical evidence*. 2009; 01.917: 3-11.
- Amin K, Kauffman C. Fever of unknown origin: a strategic approach to this diagnostic dilemma. *Postgrad Med*. 2003; 114: p. 69-75.
- Angus DC, van-der-Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013; 369: p. 840-5.
- Baddour, L. M., Wilson, W. R., Bayer, A. S., Fowler, V. G., Tleyjeh, I. M., Rybak, M. J., Taubert, K. A. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. *Circulation*, 2015; 132 (15), 1435-1486.
- Beynon RP, Bahl VK, Predergast BD. Infective endocarditis. *BMJ*. 2006; (333): p. 334-339.
- Bonifaz, A. Micología médica básica. 5a edición. McGraw-Hill, 2015.
- Calvo J, Cantón R, Cuenca-Fernández F, Mirelis B, Navarro F. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gram-negativos. *Procedimientos en Microbiología Clínica: Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología*. 2011.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2015 Junio; 64 (3).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2019; 424. Available from: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
- Deeks, S., Overbaugh, J., Phillips, A. et al. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15035 (2015).
- Dorsett M, Liang SY. Diagnosis and Treatment of Central Nervous System Infections in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am*. 2016 Nov; 34 (4): 917-942.
- Fooks AR, Cliquet F, Finke S, Freuling C, Hemachudha T, Mani RS, et al. Rabies. *Nat Rev Dis Prim*. 2017; 3.
- Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet*. 2019; 393(10181): 1642-56.
- Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J (directores). Guía práctica del Sida. Clínica, diagnóstico y tratamiento (10.ª edición). Barcelona. Editorial Antares, 2010.
- Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, Autran B, Katlama C. Seminar HIV. *Lancet* [Internet]. 2018; 392 (18): 685-97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736>
- González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2010; 46(5):255-274.
- Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27(2):105-115.
- Guzman MG, Harris E. Dengue. *Lancet*. 2015; 385(9966): p. 453-65.
- Infectious Diseases Society of America. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. 2015
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016.
- Knockaert DC, Vanderschueren S, Blockmans D. Fever of unknown origin in adults: 40. *J Intern Med*. 2003; 253: p. 263-75.
- Mandell, Douglas, and Bennett's - Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica - 8o (2016).pdf.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (editores). Enfermedades infecciosas: principios y práctica (6.ª edición). Madrid. Elsevier, 2006.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 2:S27-72.
- Medicine N, Grazia M, France JC, Del F, El G, Anna P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery. 2015. 3075-3123 p.
- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang W, López-Suñé E (editores). Guía de terapéutica antimicrobiana (20.ª edición). Barcelona. Editorial Antares, 2010.
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. American Thoracic Society Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia an Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. 2019; 200.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. Octava ed.: Elsevier; 2015.
- Nahid P, Dorman S, Alipanah N, Et a. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(7).
- Navarro F, Miro E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(9): p. 638-645.

- Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Publicación científica No. 548.1995. 21.
- Organización Panamericana de la Salud. DENGUE. Guías de atención para enfermos en la región de las Américas. La Paz: OPS/OMS, 2010.
- Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2016; 2.
- Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización Febrero de 2009). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27(4):222-235.
- Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(6):356-379.
- Ross JT, Matthay MA, Harris HW. Secondary peritonitis: Principles of diagnosis and intervention. *BMJ*. 2018; 361.
- Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2017; 12(1): 1–34.
- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(775).
- Sigfrid L, Perfect C, Rojek A, Longuere KS, Lipworth S, Harriss E, et al. A systematic review of clinical guidelines on the management of acute, community-acquired CNS infections. *BMC Med*. 2019; 17(1): 170.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. Definiciones del Tercer Consenso Internacional para Sepsis y Choque Séptico (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–810. doi: 10.1001 / jama.2016.0287.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50(2):133-164.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41(10): 1373-1406.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious disease's society of America. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(2).
- Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing soft-tissue infections. *N Engl J Med*. 2017; 377(23): 2253–65.
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(9):1267-1284.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020; 2019: 1-13.
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116(15):1736-1754.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva; 2019.