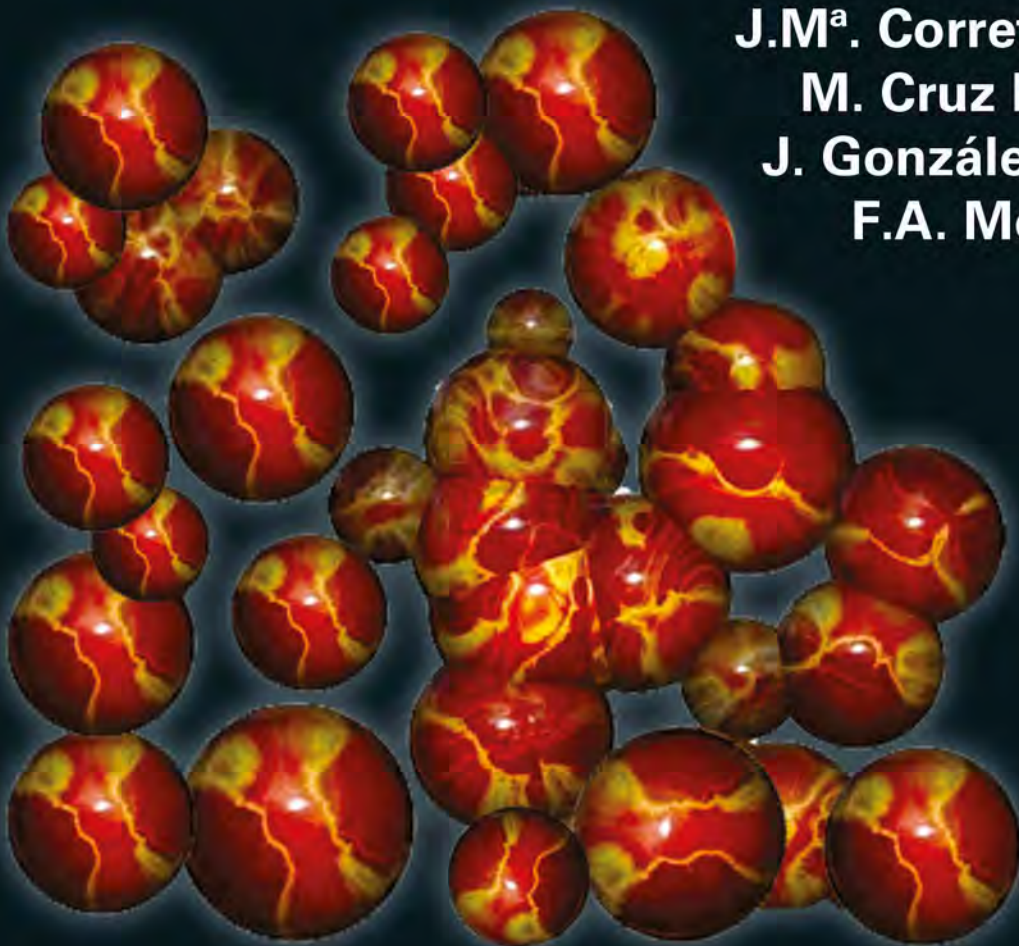


Infectología Pediátrica

Bases diagnósticas y tratamiento

Segunda edición

**J.M^a. Corretger Rauet
M. Cruz Hernández
J. González-Hachero
F.A. Moraga Llop**




AMOLCA

Infectología Pediátrica

Bases diagnósticas y tratamiento
Segunda edición

Editores

Josep María Corretger Rauet

Ex-Jefe de Servicio de Pediatría. Profesor Asociado Hospital Clínic
Universidad de Barcelona. Barcelona

Manuel Cruz Hernández

Catedrático de Pediatría. Profesor Emérito
Universidad de Barcelona. Barcelona

José González Hachero

Catedrático de Pediatría. Jefe de Servicio de Pediatría
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Fernando A. Moraga Llop

Profesor Asociado de Pediatría, Universidad Autónoma de Barcelona.
Consultor Senior de Pediatría, Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias
de Pediatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

2011



Contenido

Prólogo a la segunda edición	13
Presentación	15
Sección 1	
Principios básicos en poidoinfectología	17
<i>M. Cruz-Hernández</i>	
Transformaciones en las enfermedades infecciosas	17
Agentes infecciosos nuevos o de interés renovado	18
Infecciones en la edad neonatal	21
Patomorfosis del síndrome exantemático	24
Enfermedades transmisibles no infecciosas	28
Infecciones recidivantes	33
Microorganismos en patología no infecciosa	33
Progresos diagnósticos	35
Marcadores de infección	38
Medicación antiinfecciosa y yatrogenia	40
Resistencia antibiótica	43
Alergia a los antibióticos	44
Bibliografía	46
Sección 2	
Bases diagnósticas y tratamiento de las enfermedades infecciosas pediátricas	49
<i>J. M. Corretger Rauet, J. González-Hachero, F. A. Moraga Llop</i>	
Actinomicosis (<i>E. Sánchez, E. Tardío</i>)	49
Adenovirus (<i>E. Tardío, E. Sánchez</i>)	52
Anaerobios. Botulismo (<i>J. M. Corretger, F. A. Moraga</i>)	57
Aspergilosis (<i>S. Gartner, L. Rivera, N. Cobos</i>)	65
Babesiosis (<i>J. J. García</i>)	72
Bartonelosis. Enfermedad por arañazo de gato (<i>L. Valdesoiro</i>)	74
Blastomicosis (<i>A. Martínez Roig</i>)	79
Borreliosis. Enfermedad de Lyme (<i>C. Rodrigo</i>)	81
Brucelosis (<i>A. R. Gomá</i>)	84
<i>Campylobacter</i> (<i>D. L. van Esso</i>)	90

Candidiasis (A. Martínez Roig)	92
Carbunco (Ántrax) (F. A. Moraga, J. Roca)	97
Citomegalovirus (J. González-Hachero, A. Alejo, I. Palma)	101
Clamidirosis (J. M. Corretger, E. Tardío-Torío, E. Sánchez)	107
Coccidioidomicosis (E. Sánchez, E. Tardío)	112
Conjuntivitis hemorrágica aguda (E. Sánchez, E. Tardío)	115
Criptococosis (A. Martínez Roig)	117
Dengue. Enfermedades tipo dengue. Fiebre hemorrágica dengue (E. Tardío, E. Sánchez, J. M. Vilanova)	119
Difteria (E. Tardío, E. Sánchez)	123
Enterococos (D. Moreno Pérez, F. J. García Martín)	130
Enterovirus. Poliomielitis (J. López Delgado, J. González-Hachero)	133
<i>Escherichia coli</i> (J. M. Corretger, A. Retana, M. J. Elizari)	139
Esporotricosis (A. Martínez Roig)	141
Estafilococis (J. A. Pérez Quintero, S. M. Encinas, J. González-Hachero)	143
Estreptococis. Escarlatina (J. A. Pérez Quintero, S. M. Encinas, J. González-Hachero)	149
Fiebre amarilla (V. Fumadó)	155
Fiebre Q (<i>Coxiella burnetti</i>) (E. Tardío, E. Sánchez)	157
Fiebre reumática (J. González-Hachero, J. López Delgado)	160
<i>Giardia lamblia</i> y otros parásitos intestinales (D. L. Van Esso)	167
Gripe (A. Retana, N. Rabella)	173
<i>Haemophilus influenzae</i> (J. M. Corretger, F. A. Moraga)	178
<i>Helicobacter pylori</i> (G. Ferrer, M. Hernández)	182
Hepatitis víricas (C. Fortuny, A. Noguera)	185
Herpes simple 1 y 2 (J. A. Pérez Quintero, S. M. Encinas, J. González-Hachero)	194
Herpes virus humano tipo 6 (HVH-6). Exantema súbito (J. López Delgado, J. González-Hachero)	199
Herpes virus humano tipo 7 (HVH-7) (J. M. Bertrán, C. Sánchez Garre)	202
Herpes virus humano tipo 8 (HVH-8) (J. M. Bertrán, C. Sánchez Garre)	204
Herpes zóster (J. A. Pérez Quintero, S. M. Encinas, J. González-Hachero)	206
Histoplasmosis (E. Tardío, E. Sánchez)	208
Legionelosis (E. Tardío, E. Sánchez)	211
Leishmaniasis visceral. Kala-azar (C. Figueras)	215
Leprosia (enfermedad de Hansen) (J. M. Corretger, F. A. Moraga)	218
Leptospirosis (C. Rodrigo)	221
Listeriosis (P. Sala)	224
Meningocócica, enfermedad (V. Pineda)	229
Micobacterias no tuberculosas (M. N. Altet, J. Solsona, M. L. de Souza)	234
Mononucleosis infecciosa. Virus Epstein-Barr (J. A. Pérez Quintero, S. M. Encinas, J. González-Hachero)	243
Mucormicosis (E. Sánchez, E. Tardío)	246
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , otros micoplasmas, ureaplasmas (A. Retana, N. Rabella)	249
Neumococo. Infecciones neumocócicas (C. Rodrigo, A. Moraga)	253
Nocardiosis (J. Roca)	261
Paludismo (malaria) (V. Fumadó)	263
Parainfluenza, virus (A. Retana, N. Rabella)	268
Parotiditis (S. Uriz, E. Barrera)	271
Parvovirus B19 (J. A. Pérez Quintero, S. M. Encinas, J. González-Hachero)	275
Pseudomonas, microorganismos relacionados y otros bacilos aerobios gramnegativos (J. M. Corretger, F. A. Moraga)	278
Rickettsiosis. Anaplasmosis. Ehrlichiosis (J. Carrasco, J. Pou)	286

Rotavirus y otros virus entéricos (<i>E. Román, F. A. Moraga</i>)	299
Rubéola (<i>J. López Delgado, J. González-Hachero</i>)	304
Salmonelosis (<i>J. González-Hachero, A. Alejo, I. Palma</i>)	307
Sarampión (<i>F. A. Moraga, J. M. Corretger</i>)	312
Sepsis, sepsis grave y choque séptico (<i>C. Rodrigo</i>)	316
Shigelosis (<i>A. R. Gomá</i>)	321
Sífilis (<i>J. González-Hachero, A. Alejo, I. Palma</i>)	324
Tétanos (<i>J. Escribano</i>)	331
Tos ferina (<i>E. Tardío, E. Sánchez</i>)	336
Toxoplasmosis (<i>J. J. García García</i>)	341
Transmisión sexual, enfermedades de (<i>O. Vall, Ó. García Algar</i>)	348
Trepanematosis no venéreas (endémicas) (<i>J. A. Pérez Quintero, S.M. Encinas, J. González-Hachero</i>)	354
Tripanosomiasis americana. Enfermedad de Chagas (<i>M. I. González Tomé, L. I. González Granado, J. Ruiz Contreras, P. Rojo</i>)	356
Tuberculosis (<i>N. M. Altet, C. Milá, M. A. Jiménez Fuentes</i>)	360
Tularemia (<i>J. M. Bertrán, C. Sánchez Garre</i>)	379
Varicela (<i>J. González-Hachero, J. Pérez Quintero, S. M. Encinas</i>)	383
VIH-SIDA (<i>C. Fortuny, A. Noguera</i>)	389
Virosis febriles hemorrágicas (<i>J. M. Corretger, J. Brines</i>)	400
Virus lentos y priones (<i>R. Jiménez</i>)	404
Virus respiratorio sincitial (<i>R. Baraibar, J. Caritg</i>)	407
Virus respiratorios: Metapneumovirus, Bocavirus, Coronavirus y Rhinovirus (<i>J. J. García</i>)	419
Yersiniosis. Peste (<i>J. M. Corretger, N. Lambruschini</i>)	422
Sección 3	
Procedimientos preventivos y terapéuticos en paidoinfectología	427
<i>J. M. Corretger, F. A. Moraga Llop</i>	
Aislamiento. Declaración (<i>M. Cruz-Hernández</i>)	427
Innovaciones en antibioticoterapia pediátrica (<i>J. Brines, J. Sala, R. Hernández, F. Núñez</i>)	430
Infecciones nosocomiales. Prevención (<i>M. Campins, F. A. Moraga</i>)	488
Infecciones en el niño portador de dispositivos médicos (<i>F. J. Cambra, A. Palomeque</i>)	497
Inmunización pasiva (<i>M. Oliveras, F. A. Moraga</i>)	507
Quimioprofilaxis (<i>F. A. Moraga, M. Campins, J. M. Corretger</i>)	512
Vacunaciones preventivas (<i>J. M. Corretger, F. A. Moraga, J. de Arístegui</i>)	522
Sección 4	
Sinopsis farmacológica en paidoinfectología	535
<i>M. A. Peiré García, M. Cruz-Hernández</i>	
Farmacocinética básica	536
Parámetros farmacocinéticos	536
Interacciones farmacológicas	537
Reacciones adversas	538
Tablas	540
Bibliografía	566
Índice alfabético de materias	567

Sección 2

Bases diagnósticas y tratamiento de las enfermedades infecciosas pediátricas

J. M. Corretger Rauet • J. González-Hachero • F. A. Moraga Llop

ACTINOMICOSIS

E. Sánchez • E. Tardío

La actinomicosis es una infección bacteriana subaguda o crónica causada por una bacteria grampositiva, anaeróbica y microaerofílica que, por sus características, anteriormente se la consideraba una micosis. La infección causa una inflamación supurativa y granulomatosa que se extiende por contigüidad, con formación de múltiples abscesos y fístulas que descargan pus conteniendo gránulos tipo sulfuro o azufre. Las formas clínicas más frecuentes son la cérvico-facial, la torácica y la abdominal.

Los actinomicetos predominan en la flora normal de la cavidad bucal, y en menor proporción en el tracto gastrointestinal y en el genital femenino. Inicialmente no son virulentos, pero ante lesiones de las membranas mucosas y presencia de tejidos desvitalizados pueden penetrar a estructuras más profundas causando enfermedad.

La infección generalmente es polimicrobiana, las bacterias acompañantes actúan como copatógenas elaborando toxinas o enzimas e inhibiendo las defensas

del huésped, potenciando la relativa baja invasividad de los actinomicetos.

Una vez establecida la infección se produce una intensa respuesta inflamatoria que se extiende por contigüidad. En cualquier estadio de la infección puede ocurrir diseminación hematogena a distancia, siendo rara la diseminación vía linfática.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico. Según su localización, se distinguen distintas formas:

La *actinomicosis cérvico-facial* es la forma de infección más frecuente (50 al 70% de los casos). Se origina tras intervenciones quirúrgicas a nivel bucal o en pacientes con baja higiene dental. Al inicio de la infección aparece tumefacción dolorosa de los tejidos blandos del área perimandibular que se extiende a tejidos adyacentes con adenitis y fistulización con descarga de material purulento de color amarillento (gránulos sulfuro) (figura 2.1). La fiebre es escasa y la evolución, tórpida. La radiología muestra la tumefacción de partes blandas, con posible afectación ósea tardía (figura 2.2). Sin tratamiento puede invadir la cavidad craneal o producir diseminación hematogena.

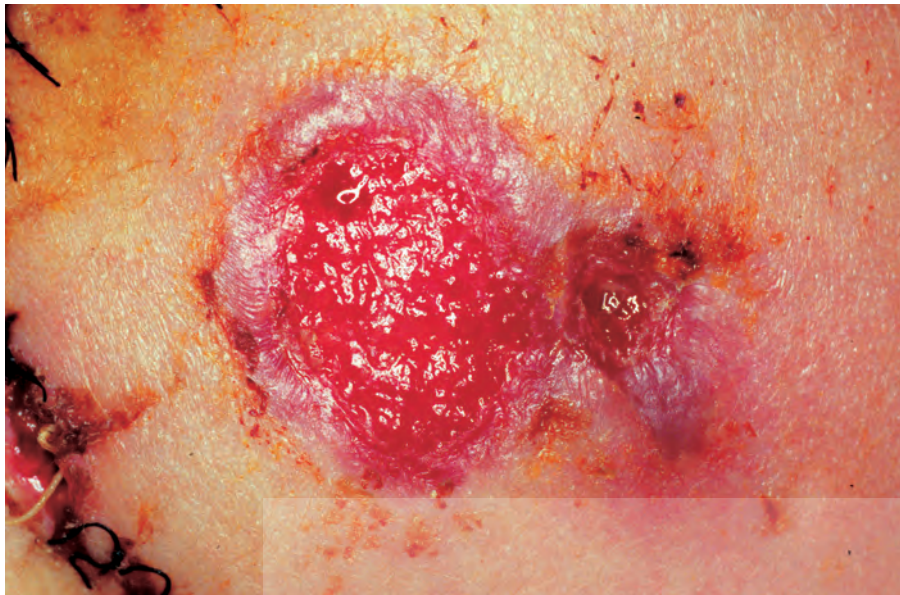


Fig. 2.1. Tumoración cutánea fistulizada por *Actinomyces*.

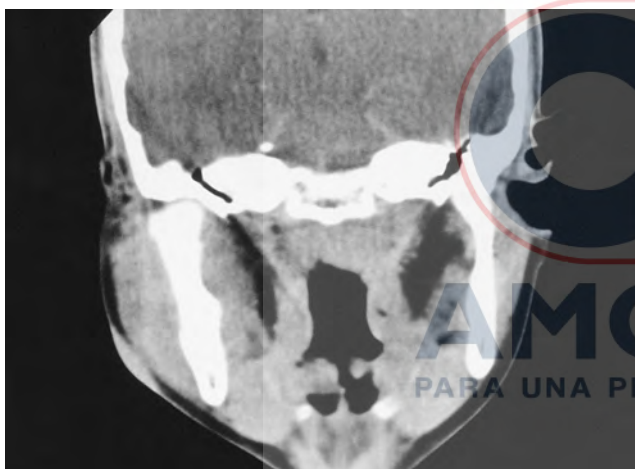


Fig. 2.2. TC craneofacial. Afectación de partes blandas y periostitis por *Actinomyces*.

La *actinomicosis torácica* (15 a 20% de los casos) aparece tras aspiración de secreciones orofaríngeas infectadas, ocasionalmente a través de perforaciones traumáticas a nivel de esófago, por extensión directa de infecciones de cuello o abdomen, o por vía hematógena. Se manifiesta con infiltrados o masas a nivel pulmonar que sin tratamiento se pueden extender a pleura, pericardio y pared torácica con formación de fístulas que descargan los gránulos descritos.

La *actinomicosis abdominal* (10 al 20% de los casos) se relaciona en pediatría con intervenciones quirúrgicas recientes, tras apendicitis complicadas, ingestión de

cuerpos extraños con perforación intestinal, o más raramente tras traumatismos abdominales con lesión de la pared intestinal. Se manifiesta como un tumor de crecimiento lento, absceso o peritonitis localizada que sin tratamiento acabará produciendo fístulas de evolución tórpida y rebelde al tratamiento quirúrgico exclusivo.

En los estudios de laboratorio son frecuentes la anemia y leucocitosis leve; con frecuencia la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva están elevadas.

Diagnóstico diferencial. Debe ser muy amplio, por el polimorfismo sintomatológico. En el cuadro pulmonar

habrá que descartar histoplasmosis y otras infecciones micóticas verdaderas, la tuberculosis, nocardiosis y procesos neoplásicos. En el síndrome abdominal interesa la diferenciación con la enfermedad de Crohn, tuberculosis abdominal y otras complicaciones de la apendicitis. A nivel cérvico-facial hay que descartar diversas infecciones de esta zona, incluidas otitis y sinusitis rebeldes, lo mismo que abscesos tuberculosos, infecciones por micobacterias atípicas y diversas infecciones de curso lento o crónico.

Diagnóstico etiológico. Viene dado por la identificación de los numerosos tipos del género *Actinomyces*: *israeli*, *meyeri*, *naeslundii*, *odontolyticus*, *pyogenes* o *viscosus*, así como el ahora denominado *Propionibacterium propionicum*. El pus, que presenta los típicos gránulos de azufre, al ser cultivado muestra unas bacterias anaeróbicas y grampositivas de forma filamentosa y ramificada. Hay que recordar que los *Actinomyces* son saprofitos endógenos, de poca virulencia, presentes en el tubo digestivo, boca y genitales femeninos. Así mismo, que los cultivos ofrecerán el conocido carácter polimicrobiano de estos cuadros: estreptococos, hemófilus, bacteroides, *Fusobacterium*.

Para el diagnóstico definitivo se precisa la identificación directa o el aislamiento del microorganismo a partir de muestras clínicas obtenidas a partir de las secreciones de las fístulas, o por punción, aspirado o biopsia; también por identificación de los típicos gránulos de azufre en el pus. Los frotis, esputo u orina no son apropiados para el diagnóstico. Los cultivos deben procesarse inmediatamente tras la recogida del material, en medios anaeróbicos, incubados 48 o más horas; la identificación definitiva puede demorarse hasta 2 o 3 semanas. Recientemente se han desarrollado pruebas más rápidas y seguras a partir de los ácidos nucleicos y la reacción de la cadena polimerasa.

Tratamiento

■ **Quirúrgico.** Deben extirparse los abscesos que serán fácilmente abordables, lo mismo que los trayectos fistulosos y las neoformaciones de tejido fibroso. La recidiva de las lesiones en caso de terapia quirúrgica aislada es la regla.

■ **Antibioticoterapia.** Se aplicará en todos los casos, siendo una de las infecciones donde menos cuenta la resistencia a la penicilina, que es el antibacteriano de elección. Después de confirmar la sensibilidad, se comenzará administrando la *penicilina G sódica* por vía endovenosa a dosis elevadas (250.000 U/kg/día) y prolongadas, durante 2 a 6 semanas, según la forma clínica. La dosis se divide en fracciones cada 4 horas. Se pasa a la vía oral con penicilina V a dosis de 100 mg/kg/día, dividida en 4 tomas durante un mínimo de 4 meses y a veces hasta un año (la supresión precoz produce recaídas).

La amoxicilina-ácido clavulánico cubre tanto los actinomicetos como las bacterias acompañantes que frecuentemente son resistentes a la penicilina. Por la misma razón, en casos graves pueden ser útiles la ceftriaxona y el imipenem.

En el caso de alergia a la penicilina se recurre a la eritromicina o similares. También son eficaces: tetraciclinas (si la edad lo permite), cloranfenicol y clindamicina.

No hay que olvidar atender a la posible situación de inmunodeficiencia, que puede haber favorecido la infección, lo mismo que la erradicación de los focos que pueden establecerse o mantenerse: amigdalitis crónica, periodontitis o caries complicada.

Bibliografía

- Cintron JR et al. Abdominal actinimycosis. Dis Colon Rectum, 1996; 39: 105.
- Hall V. Actinomyces-gathering evidence or human colonization and infection. Anaerobe, 2008; 14: 1-7.
- Maxson S, Jacobs R. Actinimycosis. En: Feigin RD, Cherry JD et al (eds). Textbook of pediatric infectious diseases. Filadelfia: Saunders, 1998: 1587- 1590.
- Ramos CP et al. Actinomyces graevenitzii sp Nov. Isolated from human clinical specimens. Int J Syst Bacteriol, 1997; 47: 885.
- Redy L et al. Endocarditis due to Actynomices pyogenes. Clin Infect Dis, 1997; 25: 1476.
- Sudhakar SS, Ross JJ. Short-term treatment of actinomyces: two cases and a review. Clin Infect Dis, 2004; 38: 444-447.

ADENOVIROSIS

E. Tardío • E. Sánchez

Los adenovirus (ADV) fueron aislados por primera vez de tejido adenoideo humano por WP. Rowe y colaboradores, en 1953. Se les denominó adenovirus por su afinidad al tejido linfático. Son responsables de diversos procesos que afectan a casi todos los sistemas del organismo y que tienen una sintomatología común (fiebre, adenopatías, conjuntivitis, faringitis, exantema, manifestaciones respiratorias y otras), dependiendo del órgano o sistema en el que se localizan. Los niños suelen padecer infección por diversos tipos de ADV durante los primeros 5 ó 6 años de vida. La mayoría de ellas son infecciones inaparentes, subclínicas, autolimitadas; más del 60% de los escolares presentan anticuerpos frente a diversos ADV de los denominados tipo respiratorio, sin haber padecido síntomas. Ocasionalmente ocasionan un 5-8% de la enfermedad respiratoria aguda de los lactantes y niños pequeños. También afectan a otros aparatos o sistemas.

Son virus de tamaño intermedio que se clasifican en subgrupos de la A a la G. Actualmente se han identificado 49, todos ellos incluidos en los subgrupos A y E, a excepción de los tipos 40 y 41, que constituyen el grupo F. Crecen en células del riñón embrionario humano y la mayoría lo hacen en células HEP-2 y HeLa. Los tipos 40 y 41 se desarrollan en células 293, una línea de células del riñón embrionario humano en la que se han introducido diversas transformaciones por genes de ADV. En los estudios de aislamiento de ADV se ha observado un virus asociado denominado AAV ("Adeno-Associated Viruses"). No se ha comprobado que tenga relación con la enfermedad por ADV ni con la gravedad de la misma.

Las infecciones por ADV están extendidas por todo el mundo, son endémicas en todas las épocas del año y presentan brotes epidémicos en primavera e inicio del verano. Algunos tipos pueden presentarse durante los meses de invierno. Los tipos 3 y 7 son los que con mayor frecuencia se aíslan en casos de epidemia de enfermedad respiratoria grave. Producen el 3-5% del total de las infecciones respiratorias, aunque en los niños la incidencia varía, según los autores, entre el 2 y

el 24%. Afectan principalmente a lactantes y niños menores de 5 años, a los que están en contacto con otros niños (guarderías, colegios, orfanatos y otros tipos de instituciones cerradas no siendo excepcional el contagio intrahospitalario); la incidencia disminuye con la edad. Algunos recién nacidos presentan anticuerpos séricos fijadores de complemento transmitidos de la madre por vía transplacentaria. Estos anticuerpos neutralizantes a varios tipos de los ADV conocidos, tienen acción defensiva durante los primeros meses de vida. La infección ocasiona formas graves de enfermedad cuanto menor es la edad del niño y tiene peor evolución en los recién nacidos. Con la edad aumenta la tasa de anticuerpos fijadores de complemento, al año de edad se detectan en el 44-50% de los niños.

La propagación de la infección procede por vías aérea y fecal-oral, siendo necesario el contacto extremo para que se transmita de una persona a otra. Los tipos 1, 2, 3, 5 y 7 son los que se transmiten con mayor frecuencia aunque no llegan a los extremos de la varicela. El adenovirus tipo 7 se propaga de forma rápida y el contagio puede ser demostrado en el 80% de los niños ingresados en un centro, si uno de ellos presenta manifestaciones de infección o enfermedad. El contagio se establece por vía aérea, respiratoria, por inhalación de partículas contaminadas expulsadas al estornudar o toser, vía más frecuente en circunstancias de hacinamiento y aglomeración de personas (guarderías, campamentos, etc.). También se propaga la infección por contacto directo, como en las conjuntivitis, lo que se favorece si la conjuntiva está inflamada por acción de los rayos solares o del cloro de las piscinas.

La diseminación se efectúa de forma local o por viremia (aparición de exantema maculopapuloso, morbiliforme y petequial), afectando principalmente estructuras respiratorias y digestivas. Los virus asientan en el epitelio respiratorio y también en el tubo digestivo. La gravedad de las lesiones y sus secuelas están en relación con el tipo de virus. El tipo 7 es el que produce mayores alteraciones estructurales: destruye el manto epitelial, produciendo traqueítis, bronquitis necrosante, bronquiolitis y neumonía, apareciendo infiltrado de células mononucleares, membrana hialina y necrosis.

A los tres días de producirse la infección es posible aislar el virus en la mucosa nasal, comprobándose aumento de anticuerpos y la presencia de IgA-S en las secreciones de la mucosa respiratoria. A los siete días de la infección se detectan en la secreción de la mucosa

nasal anticuerpos específicos tipo IgA e IgG, en sangre aparecen anticuerpos fijadores de complemento, inhibidores de hemaglutinación y neutralizantes séricos. A las 2 - 3 semanas los niveles de anticuerpos fijadores de complemento se elevan a tasas más altas, posteriormente aparece la inmunidad específica para este tipo de infección. La enfermedad evoluciona, por lo general, con leucopenia y linfopenia; en las formas graves se detecta neutropenia.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico. Dentro de la gran variedad de cuadros clínicos causados por ADV en los niños, las afecciones del aparato respiratorio son las más frecuentes y están dominados por la enfermedad respiratoria aguda. Las manifestaciones más frecuentes son: fiebre, irritación faríngea y rinorrea, de 3 a 5 días de duración. El estudio radiológico de la enfermedad respiratoria aguda evidencia zonas infiltradas de forma parcheada e imágenes en “vidrio esmerilado”, requiriendo la diferenciación con las afecciones por *Mycoplasma*.

Catarro común. Un 6,4% de los casos se debe a ADV, siendo los tipos 1, 2, 3, 5 y 7 los más frecuentes. Suele presentar manifestaciones leves, aunque en ocasiones pueden complicarse. Primordialmente cursa con fiebre, síntomas respiratorios inespecíficos, asociados accidentalmente a otitis y gastroenteritis aguda.

Nasofaringitis y faringoamigdalitis. Resulta difícil precisar la topografía en que asienta inicialmente la infección, ya que va extendiéndose por las zonas colindantes, si bien la manifestación clínica favorece la identificación. Los niños pequeños con mayor frecuencia presentan faringitis aguda febril. Se manifiesta con carácter de epidemia en ambientes cerrados y es posible identificar el tipo de adenovirus en el 15-20% de los casos, siendo los tipos 1, 2, 3, 5 y 7 los principales, aunque en determinados casos se han podido aislar los tipos 4, 7a, 9, 14 y 15, entre otros.

Enfermedad respiratoria aguda. La neumonía producida por adenovirus es rara, sólo aparece en 7-9% de los niños que han requerido ser hospitalizados con esta infección (figura 2.3). No se han referido cuadros de epidemias en niños. En general, son casos esporádicos, sobre todo por los tipos 3, 4, 7a y 21. La mortalidad es escasa, pero puede dejar lesiones residuales graves del tipo de bronquiectasias, bronquiolitis obliterante y pulmón hiperclaro. Está comprobado que del 14 al 69% de los niños que presentaron una “enfermedad respiratoria aguda” por adenovirus padecen algún tipo de secuela, desde leves alteraciones de la función pulmonar demostrada con las pruebas funcionales respiratorias a los cuadros graves citados (bronquiectasias y bronquiolitis obliterante). Determinados trabajos relacionan la infección por ADV con cuadros asmáticos que aparecen tras la enfermedad pulmonar, por benigna que sea. Estas formas graves están relaciona-



Fig. 2.3. Neumonía por adenovirus.

das con desnutrición, hacinamiento, déficit higiénico o con antecedentes de infección viral grave (sarampión). La asociación de neumonía con mialgias, rabdomiolisis y mioglobinuria producida por ADV es propia de los adultos.

Síndrome pertusoide. Las infecciones por adenovirus tipo 1, 2, 3, 5, 12 y 19, pueden presentar un cuadro similar a la tos ferina: ataques en forma de crisis, aunque sin predominio nocturno. Se presenta con mayor frecuencia en menores de 36 meses. Este cuadro, considerado en principio como una identidad propia, cada vez está más cuestionado: actualmente se valora como una infección asociada de estos virus con *Bordetella pertussis*.

Fiebre faringoconjuntival. Síndrome clínico con una entidad especial, asociado a adenovirus tipo 3, seguido por el tipo 7 aunque también han sido descritos casos en los que se han aislado 2, 4, 7, 14 y, con menor frecuencia, con los tipos 1, 6, 10, 11, 15, 16, 17, 19, 20, 22 y 37. Como focos de contaminación y diseminación de la enfermedad, han sido consideradas las piscinas y charcas de agua contaminada. Se caracteriza por cuadro de fiebre elevada (39,5°C) reseñada en más del 50% de los casos, tiene una duración de 4-5 días, por afectación de la faringe, manifestada por dolor faríngeo, tos, molestias oculares, conjuntivitis, sensación de cuerpo extraño, quemazón, lagrimeo y fotofobia. Cursa con alteración del estado general (astenia, vómitos, diarreas, dolor de cabeza, etc.). Aparecen lesiones en la conjuntiva de aspecto granuloso, de 2 o 3mm de diámetro, ocasionalmente pueden observarse hemorragias; al inicio la clínica es monocular, extendiéndose posteriormente al ojo contralateral. No es frecuente la sobreinfección bacteriana. La exploración demuestra la existencia de eritema faringoamigdalario y tejido hiperplásico. Estas lesiones foliculares se extienden por el paladar y las papilas linguales, no descienden a bronquio y pulmones. Existe hipertrofia de las adenopatías cervicales y retrauriculares. La intensidad de la alteración del estado general es variable, pero se caracteriza por elevación febril y cefaleas. La enfermedad puede tener una evolución larga, y aunque el estado agudo de la misma suele remitir a los 2-4 días, algunos síntomas persisten de 2 a 3 semanas. La remisión es completa sin dejar, por lo general, secuelas.

Cistitis hemorrágica. Los ADV aislados con mayor frecuencia en estos cuadros son los tipos serológicos 11 y 21, en ocasiones también ha sido aislado el tipo 7. Existe predominio estacional. En los niños es de 2 a 3 veces más frecuente que en las niñas. Cursa con disuria, polaquiuria, hematuria macro o microscópica, con cultivo negativo. La fase aguda dura tres días por término medio, aunque la hematuria microscópica puede detectarse algunos días más. Afecta con mayor frecuencia a pacientes inmunodeprimidos y se observa en el curso de trasplantes renales o de médula ósea.

Queratoconjuntivitis. Producida por casi todos los tipos de ADV. En los brotes epidémicos se ha aislado con mayor frecuencia el tipo 8, aunque también los tipos 2, 3, 4, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 22, 23, 29 y 37, siendo los tipos 19 y 37 los implicados en brotes importantes. Las formas con mayor gravedad corresponden a los tipos 5, 8 y 19. Es más frecuente en adultos que en niños y más en varones que en hembras. El período de incubación es de 4 a 21 días y la duración del proceso de 1 a 4 semanas. El inicio suele ser unilateral, pero posteriormente se extiende a ambos ojos. Cursa con sensación de cuerpo extraño, fotofobia, lagrimeo, eritema conjuntival y ganglio preauricular. Existe una forma infantil, frecuente en menores de 2 años de edad, cursa con fiebre, faringitis, otitis media, diarrea y vómitos. La evolución es más grave, persistiendo la visión borrosa durante años.

Otitis serosa crónica. El porcentaje en el que intervienen los ADV es muy bajo, por lo que su papel en la patogenia de esta frecuente afección se considera nulo.

Gastroenteritis aguda (GEA). Se aíslan en un 5 - 9% de los casos. Los serotipos 40 y 41 son los que predominan. En muchas ocasiones las infecciones gastrointestinales por ADV son asintomáticas, motivo por el cual resulta difícil precisar la verdadera incidencia, lo más frecuente es que curse con deposiciones diarreicas, líquidas, acuosas, acompañadas de fiebre, mal estado general. La sintomatología no persiste más de 2 semanas. La afectación de los ganglios linfáticos del mesenterio causa cuadros de invaginación intestinales, confirmadas por el aislamiento de ADV, los tipos 1, 2, 3 y 5 son los más veces aislados, en mucosa digestiva y ganglios

mesentéricos, algunos pacientes presentan infección respiratoria previa o concomitante. Los ADV también han sido aislados en apéndice extirpado por afectación aguda y crónica.

Hepatopatías. Las formas diseminadas y en inmunodeprimidos pueden presentar afectación inflamatoria hepática. En los niños pequeños afectados de estos cuadros se han aislado ADV de los tipos 1, 2, 3 y 7. Este último tipo también se identifica en formas graves de afectación del aparato respiratorio (neumonías, bronconeumonías) asociadas a hepatitis y manifestaciones neurológicas que simulan un síndrome de Reye.

Otros procesos relacionados con los ADV. La enfermedad de Kawasaki y las infecciones agudas por ADV presentan algunos síntomas clínicos comunes. Su diagnóstico diferencial a veces sólo es posible con la determinación de anticuerpos para ADV. Los adenovirus asientan en inmunodeprimidos, tanto con déficit de células B como de células T. En los procesos respiratorios graves causados por adenovirus, principalmente el tipo 7, se han detectado alteraciones del miocardio y del pericardio. También se han descrito casos con alteraciones inflamatorias del sistema nervioso central aislándose con mayor frecuencia el serotipo 7, aunque también se ha conseguido aislar en estos enfermos los serotipos 1, 2, 3, 5, 6, 7, 12 y 32. Todos comienzan con manifestaciones respiratorias y desarrollan cuadros de encefalitis y meningoencefalitis.

Diagnóstico diferencial. Es amplio, con diversas entidades que tienen una clínica común y también una etiología diversa. En los casos de fiebre faringoconjuntival el diagnóstico etiológico es sencillo. En cuanto a las demás formas de presentación es difícil establecer la etiología. La faringitis, bronquitis, laringitis, bronquiolitis y neumonía son de variable etiología y no presentan datos clínicos capaces de diferenciarlas.

Diagnóstico etiológico. En todos los casos con sospecha clínica se confirma el diagnóstico específico a base de técnicas de laboratorio. La de mayor sensibilidad y especificidad es el aislamiento del virus en medios de cultivo apropiados o a las técnicas que detectan el antígeno de forma directa, mediante inmunofluorescencia o inmunoensayo enzimático (ELISA), en esputo o lavado

nasofaríngeo; estas técnicas favorecen un diagnóstico rápido. El cultivo de adenovirus se realiza en medios con células embrionarias de riñón y se practica a partir de secreciones faríngeas, heces o exudado conjuntival. La identificación del tipo de virus requiere sueros especiales.

Es posible la identificación de ADV en secreciones de las vías respiratorias. Las técnicas de radioinmunoensayo, inmunofluorescencia y ELISA son las que más se utilizan. Sin embargo, la sensibilidad, en relación con otros virus, es baja y por el contrario la especificidad alta. Con las técnicas DNA, se obtienen buenos y rápidos resultados en las infecciones del aparato respiratorio y gastrointestinal. La reacción en cadena de la polimerasa facilita rápidos resultados, aunque su sensibilidad parece más baja que con los cultivos. En la fase aguda de la infección se puede establecer el diagnóstico etiológico determinando los anticuerpos tipo IgM en suero. La identificación más exacta puede realizarse mediante la fijación del complemento y la de hemaglutinación, pero no existe la posibilidad de establecer un diagnóstico inmediato, ya que entre la primera y segunda muestra debe transcurrir un período de 2-3 semanas y la primera muestra debe ser tomada durante los 5 primeros días de la enfermedad.

Tratamiento

Las infecciones por ADV no suelen producir enfermedades graves, con las excepciones señaladas. En la mayoría de los casos son cuadros banales, que no requieren un tratamiento específico. Por término medio los cuadros clínicos duran una semana y son infecciones autolimitadas en pacientes inmunocompetentes.

El tratamiento sintomático será suficiente, incluyendo el control de la temperatura corporal con antitérmicos o una rehidratación adecuada en los casos que lo requieran.

Los antibióticos no tienen ninguna indicación y las infecciones sobreañadidas o complicaciones bacterianas son poco frecuentes. En casos de extrema gravedad se ha intentado el tratamiento antiviral específico (ribavirina, vidarabina y ciclofovir (ocular)).

En la afectación conjuntival se debe proceder a la higiene ocular y la administración de antibióticos de forma local, pero se evitará la aplicación tópica de

corticoides. En los pacientes inmunodeprimidos está indicada la ribavirina, sin que los resultados sean espectaculares.

Los ensayos de inmunoprofilaxis mediante vacunación han permitido provocar una elevación de anticuerpos específicos y la persistencia de los mismos durante más de un año, pero no se ha traducido en su práctica.

Bibliografía

American Academy of Pediatrics. Adenovirus, Infecciones.

En: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, (eds). Red Book: Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 27ª ed. Madrid: Edit. Médica Panamericana, 2007: 220-222.

Baurin SG. Adenovirus. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas. 6ª ed. Madrid: Elsevier, 2006; 139: 1835-1840.

Barone SR, Pontrelli LR, Krilov Lr. The differentiation of classic Kawasaki disease, atypical Kawasaki disease and acute adenoviral infection: use of clinical features and

a rapid direct fluorescent antigen test. Arch Pediatr & Adolesc Med, 2000; 154: 453-456.

Cherry JD, Chen TK. *Adenovirus*. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6ª ed. Filadelfia: Saunders Elsevier, 2009; 168: 1949-1972.

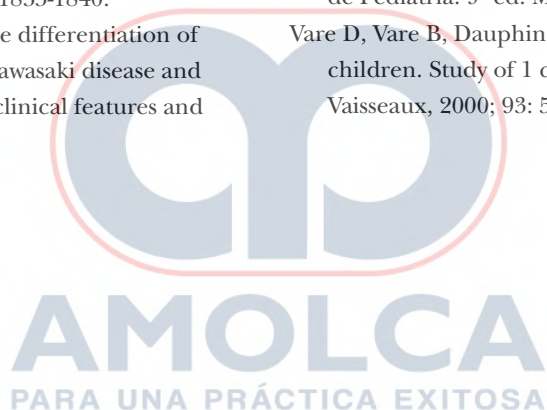
Cherry JD. *Pharyngoconjunctival fever*. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6ª ed. Filadelfia: Saunders Elsevier, 2009; 12: 172-175.

Marin J, Jeler-Kacar D, Levstek V, Macek V. Persistence of virus in upper respiratory tract of children with asthma. J Infection, 2000; 41: 69-72.

Tardío E. Sánchez E. *Adenovirus*. En: Corretger JM, Cruz-Hernández M, González-Hachero J, Moragas FA (eds). Infectología Pediátrica, bases diagnósticas y terapéuticas. Barcelona: Espaxs, 2006: 47-51.

Tardío E. Sánchez E. Adenovirus. En: M. Cruz (ed). Tratado de Pediatría. 9ª ed. Madrid: Ergon, 2006: 475-477.

Vare D, Vare B, Dauphin C et al. Acute myocarditis in children. Study of 1 clinical cases. Arch Maladies Coeur Vaisseaux, 2000; 93: 571-579.



ANAEROBIOS. BOTULISMO

J. M. Corretger • F. A. Moraga

Anaerobios

Durante las últimas décadas se ha apreciado un descenso en la incidencia de las infecciones por anaerobios, por otra parte más infrecuentes en niños que en adultos. Pero sigue siendo obligado recordar aquí algunas formas predominantes o propias de niños y adolescentes. Las principales son expuestas en este capítulo, exceptuando tétanos y actinomicosis.

La patogenicidad de los anaerobios viene condicionada por su imposibilidad de replicarse en presencia de oxígeno (anaerobios estrictos), aunque algunos pueden sobrevivir cierto tiempo en contacto con el aire. Los agentes causales de patología humana son una pequeña proporción de los que forman la flora saprofita normal de piel y mucosas (tabla 2.1). Los principales en patología pediátrica son el *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* y *Clostridium*. En la mayoría de procesos infecciosos por anaerobios, éstos se hallan asociados a otras bacterias, incluidos aerobios conceptuados como apatógenos, con los que pueden actuar sinérgicamente.

Los factores predisponentes tienen gran importancia y pueden ser de índole médica o quirúrgica; el ambiente hospitalario los favorece. Como factores médicos cabe citar las antibioticoterapias agresivas, los propios del período neonatal (rotura precoz de membranas, prematuridad, sufrimiento fetal, distrés respiratorio), infecciones preexistentes (otitis, sinusitis, neumonía, infecciones urinarias o intestinales), procesos

debilitantes (diabetes, malnutrición, inmunodeficiencias, tratamientos prolongados o intensos con corticoides o inmunosupresores), anomalías en la vascularización de tejidos, cromosomopatías. Como factores quirúrgicos destacan las intervenciones o procedimientos invasores, sobre todo abdominales y bucales, pero también cutáneos, trasplantes de órganos, cerebrales (derivaciones en hidrocefalia), traqueotomía o intubaciones prolongadas, traumatismos y heridas.

Hay que considerar en tercer lugar los factores de localización. La responsabilidad etiológica de las infecciones locales por anaerobios viene, en gran parte, condicionada por su situación anatómica, de modo que los organismos responsables suelen ser los que constituyen la flora endógena del huésped contigua o vecina. Así, los causantes de infecciones orofaríngeas y respiratorias son, sobre todo, cocos gramnegativos, *Prevotella melaninogenica* y *Fusobacterium*; en las abdominales, *B. fragilis*, *Peptostreptococcus* y, en menor proporción, *Clostridium*, *B. wadsworthia* y *Fusobacterium*; en los abscesos cerebrales, cocos gramnegativos, *Bacteroides*, *Veillonella* y *Fusobacterium*. Idéntica significación tiene la predominancia de *C. perfringens* y *Bacteroides* en las infecciones neonatales, por ser habitualmente presentes en vagina y tubo intestinal maternos.

En su patogenia se imbrican factores de virulencia de los microorganismos y condicionantes locales del huésped. Entre los primeros destacan: a) producción de exotoxinas proteolíticas y enzimas, que favorecen su acción sinérgica con otros microorganismos y son causa del carácter necrotizante de determinadas formas (neumonía, celulitis), de la permeabilidad vascular del tracto intestinal (*C. difficile*), del bloqueo presináptico de la liberación de acetilcolina en el botulismo y de la aparición de determinadas complicaciones (choque, coagulación intravascular diseminada-CID); b) activación del

Tabla 2.1. Principales bacterias anaerobias estrictas causantes de patología humana

	Gram +	Gram -
Cocos	<i>Peptostreptococcus</i>	<i>Veillonella</i>
Bacilos	<i>Actinomices</i> <i>Clostridium</i> <i>Eubacterium</i> <i>Propionibacterium</i>	<i>Bacteroides fragilis</i> (grupo) <i>Bilophila wadsworthia</i> <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Prevotella ovalis</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Porhpyromonas</i>

factor XII de la coagulación por los lipopolisacáridos de algunos bacteroides, que facilita la aparición de tromboflebitis; c) acción de ciertos polisacáridos capsulares, posiblemente responsables de particulares virulencias y de la producción de abscesos, como en el caso del *B. fragilis*; d) acción de factores de adherencia (polisacáridos capsulares, fimbrias en el *B. fragilis*, lecitina en el *F. nucleatum*); e) eficacia de la encapsulación de la mayoría de especies frente a los mecanismos de fagocitosis del huésped (*B. fragilis*, *Prevotella*, *Porphyromonas*).

Los factores inherentes al propio hospedador suelen constituir los condicionantes principales: a) alteración de las normales barreras cutáneo-mucosas. Puede ser consecutiva a enfermedades previas (por ejemplo, las que fragilizan o perforan la mucosa digestiva) o secundaria a accidentes o maniobras quirúrgicas; b) insuficiencias en los mecanismos de aclaramiento bacteriano (obstrucción de vías excretoras, disfunción ciliar); c) disminución del potencial de óxido-reducción, impidiendo la acción fagocítica bactericida de los granulocitos y favoreciendo el crecimiento bacteriano. La invasión de los distintos sistemas orgánicos suele producirse por contigüidad, a partir de los habitáculos normales de estos organismos, o de infecciones primitivas (otitis, mastoiditis, sinusitis), aunque también es posible por diseminación hematógena (abscesos cerebrales en supuraciones crónicas pulmonares).

Clostridium perfringens y *C. botulinum* causan enfermedades por la acción de sus toxinas. La toxina A de *C.*

perfringens presente en productos cárnicos escasamente cocinados, es responsable de una intoxicación alimentaria condicionada por el microorganismo. El botulismo se comenta aparte.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico. Las infecciones por anaerobios no presentan rasgos clínicos específicos. Pueden presentarse en forma de cuadros clínicos sistémicos o localizados. Estos últimos son posibles a nivel de la mayoría de órganos de la economía, sin limitarse a una sintomatología local, sino acompañados de manifestaciones generales ocasionadas por toxinas.

La bacteriemia por anaerobios representa menos del 2% de los episodios bacteriémicos infantiles; su incidencia es mayor en la época neonatal (1,8 por 1000 nacidos vivos). Entre un 5% y un 8% constituye una septicemia, con la mayor frecuencia asociada a enfermedades malignas (leucemia). Las principales infecciones localizadas se resumen en la tabla 2.2. Las más frecuentes en pediatría son las intraabdominales. Las del sistema nervioso central (SNC) son consecutivas a infecciones de las áreas vecinas o de sistemas derivativos del líquido cefalorraquídeo y (LCR) y a cardiopatías congénitas. La aspiración de secreciones rinofaríngeas o gástricas constituye un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones pleuropulmonares por bacilos anaerobios gramnegativos (figura 2.4).



Fig. 2.4. Pleuroneumonía por *Veillonella*.

Tabla 2.2. Infecciones locales más comunes por microorganismos anaerobios	
Localización	Infectopatía
Cara, cuello	Otitis media crónica Sinusitis subaguda y crónica Parotiditis supurada Linfadenitis cervical
Orofaringe	Angina de Ludwig Síndrome de Lemierre Absceso peritonsilar Celulitis profundas Abscesos odontofaciales
Pulmón, pleura	Neumonía aspirativa Neumonía necrotizante Absceso pulmonar Sobreinfección de bronquiectasias Empiema
Abdomen	Peritonitis secundaria a perforaciones intestinales Apendicitis (<i>B. wadsworthia</i>) Abscesos órganos sólidos Colangitis obstructiva Colitis pseudomembranosa (<i>C. difficile</i>) Enterocolitis necrotizante (<i>Clostridium</i>) GEA Intoxicación alimentaria (<i>C. perfringens</i>)
SNC	Meningitis Abscesos cerebrales
Piel	Sobreinfecciones, úlceras, mordeduras, etc. Onfalitis Mionecrosis: gangrena gaseosa (<i>Clostridium</i>) Fascitis necrotizante (<i>C. difficile</i>) Inserciones de "piercings" (adolescentes)
Genitourinario	Enfermedad inflamatoria pélvica Vaginitis. Endometritis
Osteoarticular	Artritis. Osteomielitis

La orientación clínica de las infecciones por anaerobios puede ser evocada por ciertos indicios: a) supuración pútrida; b) infecciones ligadas a superficies mucosas con una rica flora endógena: boca, tracto gastrointestinal; c) infecciones caracterizadas por necrosis de tejidos, formación de abscesos y producción de gas; d) infección de heridas por mordeduras.

Diagnóstico etiológico. El laboratorio permite la confirmación diagnóstica de la infección mediante cultivos en anaerobiosis del material séptico. Dado que éstos no se realizan rutinariamente, su indicación será consecuencia del grado de sospecha clínica. Una negatividad de los cultivos habituales para aerobios, sobre todo si la tinción de Gram muestra la presencia de bacterias,

tiene un gran valor adicional. La positividad aislada de un cultivo carece con gran frecuencia de significación; sólo será valorable cuando se detecte un mismo agente en distintos focos supurados, en el contexto de un cuadro clínico evocador. Las muestras para cultivo han de ser adecuadas y obtenerse libres de contaminación, siempre que sea posible mediante aspiración con aguja (tabla 2.3). Su transporte al laboratorio debe realizarse en medios idóneos (viales comerciales: jeringa con tapón de caucho previa evacuación de aire) y efectuarse con rapidez.

En caso de diarrea por *Clostridium*, su aislamiento en heces no tiene valor diagnóstico, puesto que son a menudo simples colonizadores. En las diarreas por *C. difficile*, las toxinas pueden detectarse por ELISA. La enterotoxina de *C. perfringens* puede también demostrarse en las deposiciones mediante kits comercializados, pero el diagnóstico de certeza se basa en un recuento de esporas igual o superior a 10 por gramo de heces, obtenidas durante los primeros 2 días de diarrea.

Su pronóstico es muy desigual. Supuesto un tratamiento correcto, depende de: a) localización. Las infecciones orofaríngeas y abdominales suelen cursar favorablemente; los abscesos cerebrales condicionan una mortalidad del 20%; b) aparición de complicaciones. Pueden ser importantes en septicemias o infecciones locales graves (choque en las bacilemias gramnegativas, coagulación intravascular dieminada) y en abscesos

cerebrales (secuelas neurológicas, ruptura en sistema ventricular). Una infección orofaríngea por *Fusobacterium necrophorum* puede originar en adolescentes el síndrome de Lemierre (véase: Principios básicos en paideoinfectología); c) estado inmunitario del paciente. Las bacteriemias son con gran frecuencia transitorias y evolucionan más benignamente que las ocasionadas por aerobios si los mecanismos defensivos del huésped son normales. En el recién nacido condiciona un 4% de mortalidad; d) importancia de enfermedades subyacentes. Procesos malignos o enterocolitis necrotizante comportan por sí mismos un mal pronóstico.

Tratamiento

La dificultad para la demostración de los agentes causales de la mayoría de infecciones atribuibles a microorganismos anaerobios, hace que su tratamiento antibiótico deba basarse en conocimientos generales sobre su probabilidad y los patrones de susceptibilidad antibiótica conocidos. Debe, por otra parte, tenerse en cuenta su frecuente asociación a infecciones aerobias. En la práctica, cabe recordar algunos conceptos:

- La penicilina G es el antibiótico de elección para todas las formas, exceptuando las causadas por *B. fragilis* o por cepas productoras de betalactamasas

Tabla 2.3. Idoneidad de las muestras de material patológico para cultivo en anaerobiosis	
Adecuada	Inadecuada
Sangre	Frotis faríngeo
LCR	Espujo expectorado
Aspirado de senos paranasales	Aspirado por broncoscopia
Aspirado transtraqueal	Orina espontánea
Punción pulmonar	Heces
Líquido pleural	Secreciones vaginales
Líquido peritoneal	Drenaje de abscesos
Orina por punción suprapúbica	Drenaje de senos y mastoides
Líquido articular	
Aspirado de abscesos	
Aspirados profundos de heridas	

de otras bacterias (*F. nucleatum*, *P. melaninogenica*, *Porphyromonas*).

- En los procesos causados por anaerobios resistentes, así como en caso de alergia a la penicilina, el antimicrobiano electivo es la clindamicina; aunque un creciente número de *Bacteroides* y *C. difficile* muestran resistencia.
- En líneas generales, los antibióticos activos sobre la práctica totalidad de estos gérmenes son: los betalactámicos asociados a inhibidores de las betalactamasas, imipenem, meropenem y cloranfenicol.
- Penicilinas, meropenem, metronidazol y cloranfenicol son especialmente útiles en las infecciones del SNC, por su facilidad en cruzar la barrera hematoencefálica.
- En los abscesos cerebrales es obligado el uso asociado de antibióticos de espectro diverso, como Penicilina G, metronidazol y ceftriaxona; del mismo modo que en las infecciones intraabdominales (ampicilina, clindamicina y gentamicina), aunque puede ser también efectiva una monoterapia con imipenem.
- En las infecciones pulmonares necrotizantes o abscesiformes, la clindamicina ha mostrado una eficacia superior a la penicilina y al metronidazol; pero deben asociarse a penicilina G, amoxicilina-clavulánico o ampicilina-sulbactam.
- En los orificios de inserción de piezas tipo “piercing” pueden originarse infecciones por anaerobios (*Peptostreptococcus*, *Prevotella*), únicas o asociadas a aerobios. La retirada del adorno y un tratamiento tópico pueden conllevar la curación; pero la frecuente presencia de signos sistémicos obliga a una antibiotioterapia general (amoxicilina-clavulánico, clindamicina).
- En la mayoría de infecciones localizadas suele ser suficiente el tratamiento con un único antibiótico.
- En la tabla 2.4 se recuerdan los antimicrobianos más eficaces. Al elegirlos, deberá siempre tenerse presente la posible copatogenicidad de organismos aerobios. Periódicamente, sobre todo en el ámbito nosocomial, deben revisarse los patrones de sensibilidad a los antibióticos.

La antibiotioterapia se prolongará como mínimo 10 días; en abscesos pulmonares, hasta 3 o 4 semanas y en osteoartritis y abscesos cerebrales, de 6 a 8 semanas.

Las recidivas no son infrecuentes. Es imprescindible el drenaje quirúrgico, desbridamiento o extirpación de todo foco supurado. Pueden ser beneficiosos, según distintas localizaciones, el oxígeno hiperbárico, la aplicación de H₂O₂ y la irrigación de focos profundos desbridados con suero salino fisiológico.

La colitis pseudomembranosa será tratada por vía oral durante un mínimo de 10 días con vancomicina (40 mg/kg/día/6horas, máximo 500 mg/día) o metronidazol (30 mg/kg/día/6h, máximo 2g / día). El metronidazol intravenoso puede también ser eficaz. Como terapéutica coadyuvante puede ser útil la resinolectinamina, que neutraliza la citotoxina del *C. difficile* (360 mg/kg/día, máximo 16 g/día en 4 dosis). La intoxicación alimentaria por *C. perfringens* suele exigir únicamente unos adecuados aportes hidroelectrolíticos; los antibióticos no están indicados.

Botulismo

El botulismo es una enfermedad neuroparalítica provocada en los humanos por las neurotoxinas A, B, E o F elaboradas por *Clostridium*, casi exclusivamente por *C. botulinum* aunque también, de forma ocasional, por *C. baratii* y *C. butyricum*. Son bacilos anaerobios grampositivos formadores de esporas, presentes en el polvo de suelos, a través del cual pueden diseminarse y alcanzar productos agrícolas, como vegetales o miel. Las toxinas llegan por vía sanguínea a las sinapsis colinérgicas de nervios craneales y periféricos, se unen irreversiblemente a ellas por mecanismos enzimáticos y bloquean la liberación de acetilcolina. Según su modo de adquisición natural se distinguen 4 tipos; los dos primeros constituyen procesos tóxicos y los dos restantes verdaderas infecciones.

Botulismo alimentario. Por ingestión de alimentos mal cocinados o conservados, en los que se produjo una germinación y multiplicación de esporas productoras de neurotoxinas. Es el botulismo clásico, provocado tradicionalmente por alimentos envasados de elaboración casera, pero también servidos en restaurantes o comercializados. Es raro en niños.

Botulismo de las heridas. Resulta de la producción de toxinas en heridas o tejidos traumatizados, aún en au-

Tabla 2.4. Infecciones anaerobias. Antibioticoterapia			
Antibióticos	Susceptibilidad documentada	Dosis kg/día	Vía (intervalos h)
Betalactámicos			
Penicilina G sódica	Cocos Gram +. <i>Clostridium</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Fusobacterium</i> (no <i>F. nucleatum</i>)	100.000 – 400. 000 U	IV (4)
Ampicilina	Id. penicilina G	200 – 400	IV (6)
Amoxicilina-clavulánico	Cocos Gram + y Gram -. <i>Clostridium</i> . Bacilos Gram -	40 – 45 mg de amoxicilina	VO (8)
Ampicilina-sulbactam	Id	100 – 300 mg de ampicilina 50 mg de ampicilina	IV (6 – 8) VO (8 – 12)
Piperacilina-tazobactam	Id	240 mg de piperacilina	IV (6 – 8)
Cefoxitina	<i>B. fragilis</i> . Resto bacilos Gram -	100 – 200 mg	IV/IM (4 – 6)
Carbapenemes			
Imipenem	<i>Bacteroides</i> . Resto anaerobios (excepto <i>C. difficile</i>)	60 – 100 mg	IV/IM (6)
Meropenem	Id	60 – 120 mg	IV (8)
Lincosaminas			
Clindamicina	<i>Bacteroides</i> . Cocos Gram +. <i>Prevotella</i> . <i>Fusobacterium</i> (excepto <i>F. varium</i>)	20 – 40 mg	IV (6 – 8)
		10 – 20 mg	VO (6 – 8)
Anfenicoles			
Cloranfenicol	<i>Bacteroides</i> . Resto bacilos Gram -. Cocos Gram +	50 – 100 mg	IV (6)
Nitroimidazoles			
Metronidazol	<i>Bacteroides</i> . Resto bacilos Gram -. <i>Enterobacterium</i> . <i>C. difficile</i>	30 mg	IV (6)
		15 – 35 mg	VO (6)
Glicopéptidos			
Vancomicina	<i>C. difficile</i>	40 mg	VO (6)
Macrólidos			
Claritromicina	<i>Actinomyces</i> , <i>Propionobacterium</i>		
	<i>Eubacterium</i> . <i>Fusobacterium</i>	15 mg	VO (12)
	<i>Prevotella</i> . <i>Porphyromonas</i>		
IM. Vía intramuscular; IV: vía intravenosa; VO: vía oral.			

sencia de heridas abiertas, colonizados por esporas. Su presentación es excepcional en la edad infantil, predominando en adolescentes.

Botulismo del lactante. Afecta a niños menores de 12 meses, especialmente en el primer semestre de vida (más del 90% de los casos). Las neurotoxinas implicadas son sobre todo de los tipos A y B. Se producen en el intestino por esporas ingeridas, aunque su procedencia se desconoce en la mayoría de ocasiones; el consumo de miel es el mecanismo más a menudo incriminado (15% de casos), responsabilizándose también a la ingestión de partículas contaminadas con esporas depositadas en el suelo o polvo de la casa. La colonización y germinación intraluminal de esporas podrían verse favorecidas por ciertas características locales transitorias presentes en lactantes, como insuficiencias de la microflora competitiva normal o una hipomotilidad intestinal; el momento del destete tras una lactancia materna exclusiva podría constituir una de estas situaciones, al modificarse la flora intestinal.

Botulismo de origen indeterminado. Afecta a mayores de 1 año sin que sea posible implicar un origen alimentario o traumático. Incluiría formas equivalentes al botulismo del lactante, posibilitadas por ocasionales deficiencias locales de los factores gastrointestinales fisiológicamente encargados de neutralizar el crecimiento de las esporas. Suele asociarse al uso de antibióticos y a enfermedades, anomalías (divertículo de Meckel) o intervenciones quirúrgicas del tracto digestivo; ha sido descrito en postrasplantados de médula ósea.

Al margen de estos mecanismos, deben hoy ser consideradas posibles formas debidas al uso inapropiado de toxina botulínica con fines terapéuticos o a su inhalación aerosolizada en potenciales acciones bioterroristas.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico. El botulismo se caracteriza por la aparición, brusca o gradual, de parálisis flácidas simétricas de progresión descendente. El botulismo del lactante se manifiesta insidiosamente, después de un período de incubación de 3 a 30 días. Suele inaugurarse con un llamativo estreñimiento, de 3 o más días de du-

ración, al que siguen signos de disfunción autonómica: sequedad bucal, midriasis, atonía vesical. A los pocos días o semanas, se añaden letargia, hipotonía y parálisis flácidas simétricas descendentes, con afectación inicial de pares craneales (disminución del reflejo de succión, del llanto y la deglución, parálisis facial), posible insuficiencia respiratoria posterior y, por último, paresia de las extremidades inferiores, con hiporreflexia. No hay fiebre, en ausencia de sobreinfecciones. Un incremento ponderal o la aparición de edemas puede traducir una producción excesiva de hormona antidiurética (ADH). Son posibles formas frustradas, atípicas o rápidamente progresivas con riesgo de muerte súbita.

El botulismo alimentario y el de las heridas se instaura después de un período de incubación de 12 a 48 horas y de 4 a 14 días, respectivamente. Se inicia con cefalea y letargia, sin fiebre, seguidas abruptamente de parálisis flácidas simétricas con el característico patrón descendente, que cuando alcanzan los músculos respiratorios pueden provocar su insuficiencia. Si su origen es alimentario, les preceden a menudo síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos. Si surge de una herida, puede haber supuración local y fiebre.

Diagnóstico etiológico. En el botulismo del lactante, se consigue mediante el aislamiento del *Clostridium* o la detección biológica de la toxina en heces, en las que persisten hasta 4 o 5 meses. En las restantes formas, se basará en la demostración de la neurotoxina en muestras del paciente: aspirado gástrico, heces, secreción de heridas, exudados. En el botulismo alimentario puede reconocerse la toxina en los alimentos implicados y en un suero precoz.

Los exámenes convencionales son normales o negativos. En el botulismo del lactante, el electromiograma puede evidenciar un "patrón BASP" (potenciales de acción de unidad motora muy abundantes, de breve duración y pequeña amplitud) y un incremento de los potenciales evocados musculares tras la estimulación nerviosa a alta frecuencia.

Diagnóstico diferencial. El botulismo del lactante debe distinguirse sobre todo de sepsis, metabopatías y enfermedades neuromusculares primarias; en casos de evolución fulminante, de una muerte súbita verdadera. En los otros tipos, se plantea con la mastemia gravis, el síndrome de Guillain-Barré y ciertas intoxicaciones.

Tratamiento

Se basa en distintas medidas, a aplicar según los diferentes tipos de botulismo.

■ *Medidas de soporte.* Son fundamentales. En especial en la forma del lactante, cuyos trastornos respiratorios pueden exigir una estricta monitorización ante la posible necesidad de intubación endotraqueal, ventilación asistida, alimentación parenteral, etc.; su aplicación precoz suele permitir una recuperación total en 2 a 3 meses.

■ *Antibioticoterapia.* En líneas generales, estará sólo indicada para el tratamiento de infecciones bacterianas secundarias. En el botulismo de las heridas, puede considerarse el uso de antibióticos parenterales, como penicilina G o metronidazol. Los aminoglucósidos están contraindicados en el botulismo del lactante, puesto que podrían potenciar el bloqueo neuromuscular provocado por la toxina.

■ *Antitoxina botulínica equina heptavalente.* Recientemente disponible en los CDC (“Centers for Disease Control and Prevention”), de EE UU, contiene anticuerpos frente a los siete tipos conocidos de toxina botulínica (A-G). Está indicada en los botulismos alimentario y de las heridas. Debe administrarse con la máxima precocidad posible, por vía intravenosa, para neutralizar las toxinas en el suero antes de su irreversible unión neuronal. Al indicarla, deberán tenerse bien presentes posibles reacciones de hipersensibilidad. No es útil en el botulismo del lactante, dada la práctica ausencia de toxina en el suero de los pacientes afectos. Puede obtenerse el producto y las instrucciones para su uso a través del Tlf. 770-488-7100 o en <http://www.bt.cdc.gov/agent/botulism>

■ *Inmunoglobulina antibotulínica humana (Baby BIG).* Es específica para el tratamiento del botulismo del lactante causado por las toxinas A y B de *C. botulinum*. Se administra en dosis única endovenosa, lo antes posible para prevenir el bloqueo neuromuscular. Está disponible en el Departamento de Salud Pública de California (Tlf. 510-231-7600 o <http://www.infantbotulism.org/>).

■ *Cirugía.* Es imperativo el desbridamiento e irrigación de las heridas sospechosas de albergar esporas.

Profilaxis. Se basa en impedir la entrada de esporas y toxinas en el organismo. Esto incluye una adecuada preparación y cocción de los alimentos y un buen tratamiento de las heridas. Se desaconsejará la ingestión de miel cruda antes de los 12 meses de edad; la lactancia materna sigue ofreciendo más beneficios que riesgos en este caso, previniendo las formas precoces y graves de botulismo del lactante.

Bibliografía

- Arnon SR. Infant Botulism. En: Feigin RD, Cherry SD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6ª ed. Filadelfia: Saunders, 2009: 1862-1870.
- American Academy of Pediatrics. Clostridium infections. En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (eds). Red Book: 2009. Report of the Committee on Infectious Diseases. 28ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009: 259-266.
- Buckingham SC. Other anaerobic infections. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6ª ed. Filadelfia: Saunders, 2009: 1885-1894.
- CDC. Investigational Heptavalent Botulinum Antitoxin (HBAT) to Replace Licensed Botulinum Antitoxin AB and Investigational Botulinum Antitoxin E. MMWR, 2010; 59: 299.
- Fisher MC. Pseudomembranous colitis (*Clostridium difficile*). Other anaerobic infections. En: Nelson Textbook of Pediatrics. 18ª ed. Filadelfia: Saunders Elsevier, 2007: 1230-1235.
- Long SS. Clostridium botulinum (Botulism). En: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Pediatric Infectious Diseases. 2ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2003: 984-991.
- Ogle JW, Anderson MS. Infections: Bacterial & Spirochetal. En: Hay WW, Levin MJ, Sondheimer JM (eds). Current Pediatric Diagnosis & Treatment. 17ª ed. Nueva York: Lange Medical Books / Mc Graw-Hill, 2005: 1186-1194.
- Oventurf GD. Clostridium intoxication and infection. En: Feigin RD, Cherry JJD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6ª ed. Filadelfia: Saunders, 2009: 1853-1861.

ASPERGILOSIS. ASPERGILOSIS PULMONAR

S. Gartner • L. Rivera • N. Cobos

La aspergilosis pulmonar comprende un grupo de enfermedades cuyo agente etiológico implica a las especies del género *Aspergillus*. Las principales entidades son:

- 1) Aspergiloma pulmonar (saprofítica)
- 2) aspergilosis invasora pulmonar
- 3) aspergilosis broncopulmonar alérgica
- 4) asma aspergilar
- 5) alveolitis alérgica extrínseca.

Las especies de *Aspergillus* se caracterizan por tener hifas septadas hialinas. Se encuentran ampliamente distribuidas en todo el medio ambiente y durante todo el año, con altas concentraciones en otoño, por la eficiente dispersión de las conidias (unidades de reproducción sexual) y su gran poder de adaptación a diferentes sustratos (suelos, tierra de mesetas, graneros, excrementos de animales, construcciones, humedad, polvo, etc.). Son hongos oportunistas y patógenos accidentales. Han sido reconocidas más de 300 especies. Las entidades infecciosas son producidas por *A. fumigatus* y *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus* que han emergido como patógenos en pacientes inmunocomprometidos.

La inhalación de las conidias o esporas que son de diámetro pequeño (2-3 µm), pueden invadir la mucosa nasal, los senos paranasales, oídos, e incluso alcanzar las vías aéreas terminales y espacios alveolares, colonizando así el tracto respiratorio tanto superior como inferior y, en consecuencia, desarrollar la enfermedad infecciosa según el estado inmunológico local o general del huésped y de la arquitectura del pulmón, entre otros factores, y no a la intensa exposición al hongo. La colonización broncopulmonar ocurre con mayor frecuencia en niños afectados de asma, bronquiectasias, fibrosis quística y discinesia ciliar primaria.

Pacientes con cavidades preexistentes pueden desarrollar el aspergiloma, los inmunocomprometidos y con alteración en sus neutrófilos o macrófagos son altamente susceptibles a la aspergilosis invasiva; los pacien-

tes inmunocomprometidos o con alteraciones de las defensas locales del pulmón pueden desarrollar una aspergilosis semiinvasora, los trasplantados pueden presentar una traqueobronquitis aspergilar, y los pacientes con asma crónica y fibrosis quística, que reaccionan ante el poder alérgico del hongo, pueden producir una forma grave de alergia conocida como Aspergilosis broncopulmonar alérgica. Algunos pacientes atópicos asmáticos IgE dependientes responden inmunológicamente a la exposición de antígenos de *Aspergillus*, presentando el asma aspergilar, y algunos pacientes atópicos o no, expuestos a la inhalación masiva de esporas, pueden desarrollar una alveolitis alérgica extrínseca.

Aspergilosis saprofítica o por colonización (aspergiloma)

La colonización por *Aspergillus* de las vías aéreas en pacientes con cavidades preexistentes como consecuencia de quistes congénitos pulmonares, tuberculosis, fibrosis quística, cualquier enfermedad que produzca una cavitación pulmonar, representa un factor de riesgo para formar un aspergiloma (bola de hongo). La ausencia de defensas locales, sobre todo los macrófagos, como consecuencia de la reepitelización de la cavidad residual permite la germinación de las esporas. Crece el hongo y realiza su ciclo evolutivo, sin invadir ni dañar el parénquima subyacente y sin diseminación por vía hemática. Esta entidad difiere de las lesiones cavitadas observadas en la aspergilosis necrotizante crónica o la pulmonar invasora, en donde el *Aspergillus* participa en el proceso inflamatorio, con formación de cavidades por necrosis hística local e invasión del tejido adyacente necrótico. Las especies más frecuentes aisladas son *A. fumigatus*, seguido del *A. flavus*, *A. nidulans* y *A. niger*.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico. El síntoma principal es la hemoptisis, que puede ser leve, recurrente o comprometer la vida del paciente, como resultado de la invasión local de los vasos sanguíneos, por fricción mecánica o por una toxina liberada por el hongo. Síntomas inespecíficos como la tos crónica, el malestar general, la fiebre e hiporexia. En la radiografía de tórax se observa una masa opaca redonda u oval, rodeada de un halo aéreo

en forma de semiluna (signo de Monod), la mayoría de las veces se localiza en los lóbulos superiores o segmentos superiores de los lóbulos inferiores. Es común el engrosamiento de la pleura adyacente, y menos frecuentes los niveles hidroaéreos que denotan hemorragia, infección bacteriana concomitante o licuefacción de la masa micótica.

El aspergiloma puede permanecer estable, cursar de forma asintomática, aumentar de tamaño o resolverse espontáneamente en años.

Diagnóstico diferencial. Incluye abscesos pulmonares bacterianos o tuberculosos, quistes hidatídicos complicados o micetomas debidos a otros hongos.

Diagnóstico etiológico. El cultivo de esputo es útil pero sólo da positivo en la mitad de los pacientes. Además se debe interpretar con precaución debido a la concentración de especies de *Aspergillus* en el ambiente. Los test serológicos demuestran anticuerpos IgG precipitantes contra antígenos de *Aspergillus* en el 100% de los casos de aspergiloma. La prueba cutánea con antígenos de *Aspergillus* tiene poca utilidad diagnóstica. Solo alrededor del 50% de los casos muestran una reacción positiva de tipo inmediata, y puede aparecer respuesta tardía de manera esporádica.

En cuanto a las pruebas diagnósticas en base a la detección de antígenos, la del galactomanano es relativamente la más específica, 89%, con una sensibilidad del 71%.

Tratamiento

El tratamiento con anfotericina B es discutible, debido a que la penetración del fármaco en la masa micótica es escasa. El itraconazol por vía oral ha dado resultados esperanzadores con lisis del hongo, negativización de las precipitinas sanguíneas y pocos efectos secundarios. El voriconazol, de la 2ª generación de azoles, ha demostrado mayor eficacia que el itraconazol en ensayos clínicos.

La resección quirúrgica es el tratamiento definitivo, pero tiene un alto índice de complicaciones tales como hemorragias, fístulas broncopleurales e incluso mortalidad. Debe ser considerada cuando no hay respuesta a la terapéutica médica antifúngica o en pacien-

tes con enfermedades pulmonares subyacentes e inmunocomprometidos sintomáticos o hemoptisis masivas.

Las posibles terapias adicionales incluyen la radioterapia, la administración de agentes antifúngicos intracavitarios o endobronquiales y antifúngicos nebulizados.

En definitiva, en muchos de los casos, la observación y conducta expectante sin intervención es lo adecuado. A veces se produce la muerte espontánea del hongo y lisis subsiguiente del micetoma.

Aspergilosis pulmonar invasora (API)

Es una infección oportunista devastadora y potencialmente letal que afecta usualmente a pacientes inmunocomprometidos, con neutropenia, disfunción de neutrófilos y/o macrófagos, sometidos a quimioterapia citotóxica o tratamiento crónico con altas dosis de corticoides, trasplantados de médula ósea u otros órganos, o inmunodeficiencia adquirida o congénita, así como los que tienen una enfermedad pulmonar crónica preexistente. El *A. fumigatus* es el responsable de más de la mitad de los casos, seguido por el *A. flavus*. Frecuentemente se considera una enfermedad nosocomial, la inhalación de esporas presentes en el aire por un huésped susceptible, puede deberse a materiales o sistemas de ventilación contaminados o la demolición y construcción, aunque los recuentos de esporas en las salas hospitalarias varía sin razón aparente o en respuesta a brotes esporádicos de actividad en el medio ambiente, como la limpieza con aspirador o por otros medios.

El órgano comúnmente afectado es el pulmón, seguido del tracto respiratorio superior (senos paranasales y mucosa nasal). La traqueobronquitis ulcerativa ha sido recientemente reconocida como una entidad clínica producida por *Aspergillus* en pacientes con sida o trasplantados de pulmón.

Una vez que las esporas de *Aspergillus* llegan al tracto respiratorio inferior germinan y se transforman en hifas invasivas. Esto ocurre si las condiciones locales (macrófagos alveolares, leucocitos mononucleares y monocitos) lo permiten. La función de los macrófagos alveolares es ingerir y destruir las esporas, mientras los leucocitos y monocitos destruyen a las hifas. Inmunológicamente, la neutropenia es el factor de riesgo más importante para la infección invasora, tanto su intensidad como su duración.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico. La clínica es muy variable e inespecífica, y puede atribuirse a la infección por otros patógenos. El compromiso pulmonar es rápido y progresivo. La presentación usual es la fiebre persistente e infiltrados pulmonares que no responden a la terapia antibiótica convencional. Puede haber disnea y tos no productiva. El dolor torácico es un síntoma que puede indicar hemorragia o infarto pulmonar, producto de la invasión del hongo a los vasos sanguíneos, aunque la hemoptisis no es frecuente. En más de la mitad de los casos las infecciones bacterianas simultáneas y por otros hongos están asociadas a la neumonía por *Aspergillus*. El patógeno asociado más común es la *Candida*, seguida de especies de enterobacteria y *Pseudomonas*. La diseminación ocurre por vía hematológica por la capacidad del hongo de invadir los vasos sanguíneos, con formación de trombos.

Los hallazgos radiológicos no son específicos, ya que otras infecciones o condiciones pueden producir imágenes similares. Frecuentemente se describen infiltrados parcheados, ubicados en cualquier lóbulo del pulmón. Si progresa la enfermedad, se producen infartos con densidades bien definidas en forma de cuña. A la hora de valorar la afectación pulmonar, la tomografía computarizada (TC) de tórax es el método de imagen de elección. Los hallazgos en la TC incluyen el signo del halo o de la media luna de aire (área clara alrededor de la lesión nodular), causada por el edema o hemorragia alrededor de la zona isquémica. En etapas más avanzadas se aprecia el signo crescente (zona crescente en la periferia del nódulo pulmonar, como causa de la contracción del tejido infartado). Cuando la neutropenia se resuelve, el área puede cavitarse y dejar la apariencia de bola de hongo.

Diagnóstico etiológico. El diagnóstico requiere la identificación histopatológica del hongo. El cultivo de esputo es poco sensible y específico, porque se ve la colonización en el tracto respiratorio sin haber enfermedad invasora. Para mejorar la especificidad y sensibilidad de los cultivos, se usan cultivos de la mucosa nasal que son moderadamente sensibles y específicos. En el lavado broncoalveolar (BAL) tanto la citología como el cultivo y la detección de antígenos son de primera línea para el diagnóstico. A veces, se requerirá la biopsia a cielo abierto.

La detección de anticuerpos contra *Aspergillus* es de valor limitado, probablemente por el estado de afectación inmune de los enfermos comprometidos. En cuanto a la detección de antígenos, la determinación del galactomanano (componente de la pared celular fúngica) es relativamente la más específica, 89%, con una sensibilidad del 71%. Hay situaciones que pueden dar falsos positivos como son el uso de antibióticos como la piperacilina-tazobactam o los betalactámicos, entre otros. La detección de galactomanano en el lavado broncoalveolar (BAL) parece ser más sensible que la detección en suero.

La reacción de cadena polimerasa (PCR) también se utiliza para el reconocimiento del *A. fumigatus* aunque está en fase de investigación. Entre las ventajas está la rapidez y entre las limitaciones podemos mencionar la falta de métodos estandarizados y la dificultad para discernir entre colonización y enfermedad en algunos casos, por lo que se están realizando estudios más profundos.

Tratamiento

El tratamiento y su duración no han sido claramente definidos, y dependerán de la extensión de la enfermedad, del estado inmune del paciente y de la evolución. Como la enfermedad tiene un curso rápido, especialmente en niños leucémicos inmunocomprometidos, se aconseja empezar la terapia prontamente, aún de manera empírica, si la clínica así lo sugiere. Se deben instaurar altas dosis de anfotericina B (1-1,5 mg/kg/ día) por vía endovenosa, hasta alcanzar por lo menos la dosis mínima total que es de 30 mg/kg, con especial cuidado con los efectos secundarios que se describen como son la nefrotoxicidad en primer lugar, la flebitis, la hipopotasemia, la hipomagnesemia y la anemia. Como terapia adyuvante se indica el uso de transfusiones de granulocitos, factores estimuladores de crecimiento de colonias, o interferon-g, para compensar la neutropenia.

El uso de nuevos agentes antifúngicos como la anfotericina B liposomal, fluconazol e itraconazol oral representa una alternativa valiosa, sobre todo en los pacientes con alteración de la función renal. En la actualidad el voriconazol es más eficaz que la anfotericina B y es el tratamiento de elección en la aspergilosis invasora. La dosis recomendada es de 6 mg/kg/ cada 12 horas las 2 primeras dosis y después 4 mg/kg cada 12

horas, endovenoso. Dosis orales en niños de 2-11 años de 7 mg/kg dos veces al día sin dosis de carga. En los mayores de 11 años usar dosis de adultos, o sea 200 mg dos veces al día. Se recomienda monitorizar niveles en sangre para evitar toxicidad del fármaco y asegurarse niveles en rango terapéuticos. En caso de resistencia al voriconazol se puede utilizar la anfotericina liposomal (menos nefrotóxica que la B), la caspofungina y nuevos fármacos antifúngicos como las equinocandinas. En la actualidad hay datos clínicos que avalan el tratamiento combinado de voriconazol con caspofungina, y se están realizando estudios con la anidulafungina (una equinocandina), pero no se dispone de datos fiables en pediatría en estos momentos.

En cuanto a los efectos adversos, los azoles tienen reacciones cruzadas con las enzimas del citocromo P-450 y podrían explicar las interacciones farmacológicas. Todos los azoles pueden causar hepatotoxicidad que incluye alteraciones de las enzimas hepáticas, e hiperbilirrubinemia, reversibles con la suspensión del tratamiento. Las equinocandinas son mejor toleradas.

La duración del tratamiento es controvertida. Muchos autores coinciden en que el tratamiento debe continuar hasta que la neutropenia se recupere, los cultivos sean negativos, y la clínica y anomalías radiológicas se resuelvan. La resección quirúrgica no está indicada en pacientes seriamente enfermos. Se considera en aquellos donde la lesión se localiza cerca del mediastino, por el riesgo tan alto de hemorragia pulmonar fatal, en los que tienen un foco residual después de una terapia antifúngica inicial, y en los que tienen una lesión cavitaria que produzca una hemorragia masiva.

En el huésped susceptible es muy importante la prevención, reduciendo en lo posible la duración del defecto en sus defensas, evitando la exposición a las esporas y mejorando los sistemas de filtración de aire de los hospitales, aunque la instalación de sistemas de flujo de aire laminar es una solución costosa. La quimioterapia profiláctica antimicótica se está basando en el uso de aerosol nasal con anfotericina B. Por ahora la estrategia más razonable es la terapéutica precoz empírica con anfotericina B, ante la sospecha clínica.

Aspergilosis pulmonar semiinvasora

Llamada también aspergilosis necrotizante crónica, es un proceso en el cual la inhalación del *Aspergillus*

provoca una invasión local del pulmón que lleva a su destrucción, pero no hay diseminación a otros órganos. Al igual que la invasora, afecta a pacientes con inmunosupresión o alteraciones de los mecanismos defensivos locales pulmonares. Algunos autores opinan que la aspergilosis necrotizante crónica o semiinvasora y la aspergilosis pulmonar invasora pueden ser la evolución del mismo proceso patológico.

Diagnóstico clínico. La clínica se presenta de forma lenta con tos, expectoración y disnea. Además son frecuentes la pérdida de peso, la fiebre y la leucocitosis. En la radiografía se pueden observar infiltrados a predominio apicales y posteriormente puede aparecer una cavidad con la imagen del hongo en su interior.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante el aislamiento del hongo en las muestras de BAL o de los aspirados de secreciones bronquiales obtenidos por broncoscopia. El análisis histológico del tejido pulmonar pone en evidencia la destrucción del tejido pulmonar por la presencia invasiva del *Aspergillus*.

Tratamiento

El tratamiento con anfotericina B es bueno, pero en la actualidad el voriconazol o el itraconazol son de elección.

Traqueobronquitis aspergilar

La traqueobronquitis aspergilar es una enfermedad casi exclusiva de los pacientes con trasplantes de órganos sólidos (fundamentalmente de pulmón y corazón) y de los pacientes con sida. La presencia de hifas de *Aspergillus* en la membrana basal de la vía aérea provoca intensa inflamación, úlceras con producción excesiva de moco y de seudomembranas que se sitúan preferentemente en la suturas del órgano trasplantado.

Diagnóstico clínico. La clínica se inicia de forma insidiosa y posteriormente el paciente presenta fiebre, tos productiva y raramente expectoración hemoptoica o disnea. La radiografía puede ser normal o demostrar la presencia de áreas de aumento de densidad peribronquial. El diagnóstico se realiza mediante la visua-

lización broncoscópica de las lesiones y los hallazgos anatomopatológicos.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante el aislamiento del hongo de las lesiones necróticas traqueo-bronquiales.

Tratamiento

El tratamiento incluye anfotericina B endovenosa y nebulizada. Se puede utilizar la combinación de voriconazol y caspofungina.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

Es una enfermedad de reacción de hipersensibilidad pulmonar, aguda, crónica o recurrente, descrita como una forma grave de alergia inducida por *Aspergillus*. La ABPA es relativamente rara en niños. Se presenta generalmente en pacientes asmáticos o con fibrosis quística. El agente causal es el *Aspergillus fumigatus*.

Se origina por la colonización del árbol traqueo-bronquial con conidias de *Aspergillus* y por la respuesta inmunológica local, desencadenada por el huésped. No está claro si las esporas micóticas permanecen atrapadas dentro de la luz bronquial debido a moco anormalmente espeso o si son los hechos inmunológicos locales los que contribuyen al atrapamiento de las esporas. Al germinar las conidias liberan gran cantidad de antígenos, estimulando la producción de anticuerpos IgE, IgG e IgA. La respuesta inflamatoria es debida a la IgE que provoca una reacción de hipersensibilidad tipo I inmediata, y a la IgG que conduce a la formación de inmunocomplejos y reacción tipo III de Arthus. Los mediadores inflamatorios de los mastocitos sensibilizados causan edema bronquial, broncoespasmo y acumulación de eosinófilos. La reacción intensa inflamatoria produce lesión bronquial, bronquiectasias y, si progresa, fibrosis pulmonar.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico. La mayoría de los pacientes tienen sibilancias, usualmente refractarias a la terapéutica con broncodilatadores, tos crónica, anorexia, malestar

general, fiebre y expectoración de tapones de moco manchados con sangre. En los pacientes con fibrosis quística aparece un empeoramiento de su función pulmonar; la capacidad total pulmonar, la capacidad vital, el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad de difusión del monóxido de carbono disminuyen. Al examen físico muestran signos de enfermedad pulmonar crónica de la fibrosis quística o del asma como son la hiperaireación pulmonar, los sibilantes espiratorios, la tos productiva y los estertores localizados sobre las vías aéreas de consolidación. Los criterios clínicos para el diagnóstico de ABPA los podemos dividir en primarios y secundarios (tabla 2.5), aunque en los niños con fibrosis quística muchos de estos criterios ya están presentes por su enfermedad de base.

Tabla 2.5. Diagnóstico de la aspergilosis broncopulmonar alérgica

Criterios primarios

1. Eosinofilia sanguínea periférica (> 400 totales)
2. Test cutáneo inmediato positivo (+) para *Aspergillus fumigatus*
3. IgE sérica total elevada (>800 U/mL)
4. IgE específica contra *Aspergillus* elevada (> 3 U/mL)
5. IgG específica elevada (> 0,450)

Criterios secundarios

1. Cultivo de esputo positivo (+) a *Aspergillus*
2. Enfermedad bronquial obstructiva
3. Test cutáneo tardío positivo (+) a *Aspergillus*
4. Rx de tórax: bronquiectasias centrales en lóbulos superiores e infiltrados o atelectasias nuevas
5. Deterioro de las pruebas funcionales respiratorias

Con la presencia de 4 ó más criterios primarios, más uno o más criterios secundarios, se establece el diagnóstico de ABPA.

Diagnóstico diferencial. Diversas entidades se pueden confundir con la ABPA: incluyen las neumonías virales o bacterianas, el paciente asmático atópico con atelec-

tasia y taponos de moco con un control inapropiado, la aspiración de cuerpo extraño, la fibrosis quística sin ABPA, el síndrome de cilios inmóviles, la tuberculosis con eosinofilia y la alveolitis alérgica extrínseca.

Patterson y colaboradores sugieren su clasificación en 5 estadios clínicos. El estadio I o fase aguda se caracteriza por la presencia de broncoespasmo, eosinofilia, infiltrados pulmonares, reacción cutánea inmediata y tardía con antígenos de *Aspergillus* positivo y un aumento de la IgE sérica total. Se debe instaurar la terapéutica con corticoides y broncodilatadores. Después de la terapéutica correcta, los infiltrados se aclaran, los síntomas se reducen, mejora la función pulmonar, y los valores de IgE sérica total disminuyen. El paciente entra en el estadio II o de remisión, la dosis de los corticoides debe reducirse progresivamente en esta fase, el paciente puede permanecer en una remisión prolongada o puede entrar en una fase de exacerbación de los síntomas, con el empeoramiento de la función pulmonar y aumento de los niveles de IgE séricos totales, siendo el estadio III o de exacerbación de la enfermedad. El estadio IV se alcanza cuando el paciente se hace corticodependiente para controlar y prevenir las exacerbaciones. El estadio V es la fase de enfermedad fibrótica, y del panal de abeja, donde la respuesta a la corticoterapia es escasa o nula y la fibrosis pulmonar puede progresar hacia el *cor* pulmonar e hipertensión pulmonar.

La radiología evidencia infiltrados pulmonares triangulares o parcheados, homogéneos, ubicados comúnmente en los lóbulos superiores. La impactación de moco e inflamación de las vías aéreas puede causar obstrucción completa del bronquio y conducir a atelectasias. El bronquio impactado e inflamado puede aparecer en la radiografía de tórax como una sombra en racimo de uvas, dedo de guante o V invertida. Las reacciones inflamatorias dentro de las vías aéreas causan dilatación bronquial y engrosamiento de las paredes bronquiales que se ven como líneas paralelas, raíles de tren o anillos que representan bronquiectasias. Las bronquiectasias saculares proximales o centrales son bastante específicas de la ABPA.

Diagnóstico etiológico. Las precipitinas o anticuerpos contra el *Aspergillus* son débilmente positivas. Uno de los exámenes más útiles son los niveles de IgE séricos totales. El valor generalmente es mayor de 1000 U/mL, y es importante para el control del paciente y su

pronóstico, aunque hay que recordar que muchos pacientes con fibrosis quística sin ABPA tienen niveles elevados de IgE, probablemente por ser también pacientes atópicos. La presencia de eosinofilia en sangre periférica y esputo sugiere ABPA y es uno de los criterios primarios de diagnóstico. El cultivo de *A. fumigatus* en el esputo es un criterio secundario debido al alto porcentaje de individuos con fibrosis quística sin ABPA con cultivos positivos de sus esputos por colonización del *Aspergillus*, aunque el cultivo negativo no descarta el ABPA. Se han descrito dos tipos de reacciones cutáneas a los antígenos de *Aspergillus*, la inmediata o tipo I que ocurre dentro de los 15-30 minutos y es altamente sensible, y la reacción tardía (reacción de Arthus), descrita como una lesión hemorrágica que ocurre 4 a 10 horas después de la provocación.

Tratamiento

La terapéutica a elegir son los corticoides por vía oral, la forma inhalada es ineficaz, aunque existen trabajos que apoyan las altas dosis de corticoides inhalados asociados con los corticoides por vía oral. La dosis de prednisona es de 1 a 2 mg/kg/día cada mañana. La dosis se mantiene hasta que se presente la mejoría clínica inicial, radiológica o de las pruebas respiratorias funcionales de la fase aguda, que representa alrededor de 2 a 4 semanas. El objetivo es controlar la respuesta inflamatoria del huésped. Después, se mantiene la dosis a días alternos durante 3 meses y se disminuye progresivamente a lo largo de 3 meses más. Los niveles séricos totales de IgE y la radiología proporcionan una guía útil para controlar el tratamiento. Los niveles de IgE séricos totales empiezan a disminuir a lo largo de los primeros 2 meses del tratamiento. Si se evidencia aumento de los niveles de IgE sin empeoramiento clínico en 2 oportunidades (control mensual), se debe aumentar la dosis de corticoides, así como si se evidencia empeoramiento de las imágenes radiológicas, o pruebas pulmonares funcionales. El control radiológico debe realizarse cada 3 meses el primer año, una vez se haya alcanzado la fase de remisión, y después cada 6 meses. Las complicaciones de la terapia con corticoides orales son el cambio de peso, labilidad emocional, diabetes, estancamiento de la talla, osteoporosis, cataratas subcapsulares, etc. Pueden presentarse y parece relevante con las dosis por encima de 40 mg/día por dos meses.

El itraconazol, por vía oral a dosis de 5-10 mg/kg/día, durante 1 a 6 meses, ha dado buenos resultados como terapia coadyuvante y con pocos efectos secundarios. La vigilancia estricta es muy importante. Las exacerbaciones, tanto sintomáticas como asintomáticas deben ser tratadas de la misma forma que la fase aguda. Con el itraconazol se han descrito algunos efectos secundarios: dolor de cabeza, prurito, dolor abdominal, alteración de las enzimas hepáticas, hipokalemia y diarrea.

Recientemente se han publicado trabajos sobre la eficacia del voriconazol en el tratamiento de la ABPA en pacientes con fibrosis quística. Se deben tener muy presentes sus efectos adversos y sus interacciones de toxicidad con otras medicaciones, como por ejemplo la rifampicina o el omeprazol.

Asma aspergilar

Se presenta en pacientes con asma IgE dependiente, atópicos, con reacción inmediata cutánea positiva para *Aspergillus*.

Diagnóstico clínico. La clínica de asma y la alteración en las pruebas funcionales respiratorias están relacionadas con la inhalación del *Aspergillus*, que se comporta como neuroalergeno, provocando así la respuesta inflamatoria que se traduce clínicamente en broncoespasmo, con edema y eosinofilia bronquial. Las precipitinas de *Aspergillus* suelen ser negativas.

Tratamiento

El tratamiento es el propio de cualquier paciente asmático alérgico: broncodilatadores y corticoides.

Alveolitis alérgica extrínseca

Se produce en pacientes, atópicos o no, expuestos continuamente a antígenos de *Aspergillus*, con inhalación masiva de sus esporas, que producen una respuesta inflamatoria aguda o crónica en el alvéolo, desarrollando una neumonía por hipersensibilidad conocida como pulmón del granjero.

Diagnóstico clínico. El cuadro clínico puede ser agudo (en las primeras 6 a 8 horas de la exposición) o crónico. Se caracteriza por fiebre, escalofríos, mialgias, tos y disnea. En la TC de tórax aparecen infiltrados alveolointersticiales difusos y un patrón intersticial fibroso en la forma crónica. No existen signos de asma ni eosinofilia sanguínea, y la IgE sérica es normal. La presencia de precipitinas séricas específicas de IgG, capaz de activar el complemento y la reacción cutánea tardía positiva, es producto de las respuestas de tipo III y IV implicadas en la patogenia de la enfermedad.

Tratamiento

El tratamiento consiste en evitar la exposición al antígeno y la administración de corticoides por vía oral para evitar la fase de fibrosis irreversible.

Bibliografía

- Benjamin DK, Driscoll T, Seibel NL et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006; 50: 632-638.
- Fitzsimons EJ, Aris R, Patterson R. Recurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in the posttransplant lungs of a cystic fibrosis patient. *Chest*, 1997; 112: 281-282.
- Franquet T, Muller NL, Jiménez A, Guembe P. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical and radiologic findings. *RadioGraphics*, 2001; 21: 825-837.
- Irwin RS. Different chest imaging patterns in three patients are caused by one microbe. *Chest*, 2001; 119: 1253-1254.
- Klont RR, Meis JF, Verweij PE. Critical assessment of issues in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Infect*, 2001; 7: 32-37.
- Leigh M, Vaughan. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Pharm*, 1993; 12: 24-28.
- Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA. The impact of culture isolation of aspergillus species; a hospital-based survey of aspergillosis. *CID*, 2001; 33: 1824-1833.
- Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay; a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1417-1427.

- Rodríguez CA, Cristian C. Patrick. Current approach to invasive aspergillosis. *PIDJ*, 2001; 20: 312-314.
- Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ. Clinical and Immunologic Criteria for the Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *An Intern Med*, 1977; 86: 405-414.
- Salman Mroueh, Alexander Spock. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patient with cystic fibrosis. *Chest*, 1994; 105: 33-36.
- Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med*, 2009; 360:1870-1884.
- Steinbach WJ. Pediatric Invasive Aspergillosis. *PIDJ*, 2010; 29: 964-965.
- Stevens DA, Kam VL, Judson MA, Morrison VA. Practice guidelines for diseases caused by aspergillus. *CID*, 2000; 30: 696-709.
- Stevens DA. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *NEJM* 2000; 342: 756-762.
- Taussing y Landau. *Pediatric Respiratory Medicine*. San Luis: Mosby, 1999; 811-817.
- Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005; 49: 4536-4545.

variado, desde la falta de síntomas hasta la muerte. En las personas sanas suele ser una enfermedad benigna. Sin embargo, cambia su pronóstico en el inmunodeficiente y en el esplenectomizado.

La larva de garrapata es infectada por la *Babesia* después de alimentarse de un ratón infectado. La ninfa infectada busca alimentarse de sangre e infecta a otro roedor o a un ser humano. La penetración e infección de los eritrocitos se produce después del paso de esporozoitos desde las glándulas salivales a la circulación sanguínea. A medida que los trofozoitos maduros se van dividiendo, y salen del eritrocito, dañan la membrana. No obstante no se conoce con exactitud el mecanismo por el que provoca hemólisis.

El período de incubación de la ninfa suele ser de mayo a septiembre y la infección clínica ocurre en general de 1 a 3 semanas más tarde. Ha sido descrita una transmisión transplacentaria-perinatal pero con escasa frecuencia, lo mismo que mediante transfusiones.

La inmunidad postinfecciosa es incompleta. El bazo juega un papel importante en la protección frente a este tipo de infecciones, de aquí su gravedad en los esplenectomizados.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico. Después de un período de incubación de 1 a 3 semanas a partir de las picaduras y de 6 a 9 tras una transfusión, pueden aparecer las distintas manifestaciones clínicas. La mayoría de pacientes no recuerdan la picadura de la garrapata, ya que la ninfa ingurgitada que pica mide sólo 2 mm de diámetro. Varían desde infecciones subclínicas a formas fulminantes. La sintomatología es inespecífica y suele comenzar de forma gradual: astenia, anorexia, artralgias, náuseas, vómitos, cefalea, dolor abdominal, junto a fiebre intermitente o continua. Con menor frecuencia se presenta labilidad emocional, depresión, hiperestesia, hipermia conjuntival, odinofagia y tos.

La exploración demuestra mínimas alteraciones, a veces representadas sólo por la fiebre. En ocasiones existe aumento del tamaño del hígado o bazo o incluso hepatoesplenomegalia, enrojecimiento faríngeo, ictericia y hemorragias retinianas. Se ha descrito la presencia de un exantema similar al del eritema crónico migratorio, que se debe atribuir a la *Borrelia burgdorferi* más que a la *Babesia*, ya que utilizan el mismo vector.

BABESIOSIS

J. J. García

La babesiosis es una enfermedad producida por un protozoo del género *Babesia*, que parasita los eritrocitos de animales salvajes y domésticos y se transmite por una garrapata, *Ixodes*, ubicada en roedores, la misma que transmite la *Borrelia burgdorferi*, agente de la enfermedad de Lyme. Cuenta con más de 100 especies. Relacionadas con el hombre sólo hay las especies *B. microti*, propia de los EE UU y *B. divergens*, junto con *B. bovis*, propia de Europa. Durante muchos años se consideró como una enfermedad del ganado y ha sido en los últimos 30 cuando se ha valorado como patógeno humano ocasional. El espectro clínico de la enfermedad es muy

Las anomalías analíticas son la presencia de anemia hemolítica, con niveles disminuidos de hemoglobina sérica y elevación de reticulocitos. La cifra leucocitaria suele ser normal o disminuida, con presencia de linfocitos atípicos. Existe trombocitopenia. En la mitad de casos puede aparecer una elevación de las transaminasas. Proteinuria, hemoglobinuria y elevación de las cifras de urea son hallazgos relacionados con una función renal alterada.

La edad condiciona la gravedad de las manifestaciones clínicas y en general suele ser más benigna en el niño, lo que no excluye la presentación de cuadros graves durante la infancia. Son grupos de riesgo los esplenectomizados y los coinfectados por *B. burgdorferi*. Estas formas presentan hemólisis, afectación hepática, manifestaciones hemorrágicas cutáneas, fallo renal, síndrome de distrés respiratorio del adulto y coma.

La duración suele ser de pocas semanas a varios meses, con parasitemia que puede persistir incluso tras la curación clínica. A veces al cabo de casi 2 años o más puede reaparecer.

Diagnóstico etiológico. Mediante el examen microscópico de la gota gruesa o mediante frotis con tinción de Giemsa o Wright. Las formas predominantes se asemejan mucho a las formas en anillo del *Plasmodium falciparum*. Puede existir uno, dos o más puntos cromáticos. Las formas con cuatro, o la llamada cruz de Malta, son patognomónicas de la enfermedad. La presencia de merozoitos extracelulares y la ausencia de gránulos intraeritrocitarios sirven para su diferenciación de los *Plasmodium*. Los anillos más grandes pueden tener una vacuola central blanca.

Existe la posibilidad de diagnóstico serológico por inmunofluorescencia indirecta. La confirmación de la sospecha de la infección puede hacerse mediante la inoculación intraperitoneal de sangre en hámsters dorados. La reacción en cadena de la polimerasa se prevé como un buen método diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento de la infección leve por *B. microti* es la combinación de atovaquona a 40 mg/kg/día admi-

nistrada cada 12 horas (máximo 750 mg/dosis), junto con azitromicina a 10 mg/kg/día (máximo 500 mg) el primer día y 5 mg/kg/día los siguientes (máximo 250 mg), durante 7 días. La infección asintomática no suele requerir tratamiento excepto en casos de parasitemia prolongada (más de tres meses). Los casos de infección grave por *B. microti* es preferible tratarlos con clindamicina (30 mg/kg/día administrada cada 8 horas) junto con quinina (25 mg/kg/día administrada cada 8 horas).

La infección por *B. divergens* suele ser siempre grave por lo que se recomienda la combinación de clindamicina y quinina.

En los casos graves la exsanguinotransfusión puede ser útil con rápida disminución de la parasitemia.

En general, tratamientos de 7 a 10 días suelen ser suficientes si bien los pacientes inmunodeprimidos, o los que presentan recurrencias, requieren tratamientos más prolongados (6 semanas o más).

Bibliografía

- CDC. Clindamycin and quinine treatment for Babesia microti infections. MMWR, 1983; 32: 65-72.
- Essernio-Jenssen D, Scimeca PG, Benach JM, Tenenbaum MJ. Transplacental/Perinatal babesiosis. J Pediatr, 1987; 110: 570-572.
- Herwaldt BL, Kjemtrup AM, Conrad PA et al. Transfusion transmitted babesiosis in Washington State: first reported case caused by a WAI-type parasite. J Infect Dis, 1997; 175: 1259-1262.
- Krause PJ. Babesiosis. Sem Pediatr Infect Dis, 2000; 11: 182-188.
- Krause PJ, Lepore T, Sikand VK et al. Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. NEJM, 2000; 343: 1454-1458.
- Krause PJ, Ryan R, Tedford SR. Efficacy of an IgM serodiagnostic test for the rapid diagnosis of acute babesiosis. J Clin Microbiol, 1996; 34: 2014-2016.
- Lee BP. Apnea, Bradycardia and Thrombocytopenia in a premature infant. PIDJ, 2001; 20: 816-20.
- Vannier E, Gewurz BE, Krause PJ. Human babesiosis. Infect Dis Clin N Am, 2008; 22: 469-488.

BARTONELOSIS. ENFERMEDAD POR ARAÑAZO DE GATO

L. Valdesoiro

El género *Bartonella* forma parte del subgrupo alfa 2 de las proteobacterias, bacilos gramnegativos. La bartonelosis es clásicamente la infección causada por *B. bacilliformis*, considerada la única especie de este género hasta 1993 cuando cuatro especies pertenecientes al género *Rochalimea* fueron incluidas en el género *Bartonella* (*B. henselae*, *B. elizabethae*, *B. visonii*, *B. quintana*). En la actualidad el género *Bartonella* incluye 13 especies, de las cuales sólo cuatro están reconocidas como patógenos humanos.

Las especies más frecuentemente aisladas como patógenos humanos son *B. henselae*, *B. bacilliformis* y *B. quintana*. La especie *B. elizabethae* se ha descrito en una ocasión en un paciente afecto de endocarditis (tabla 2.6).

Los microorganismos del género *Bartonella* fueron aislados inicialmente (1980) en pacientes inmunocomprometidos por la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y afectos de angiomatosis bacilar (AB) o peliosis hepática (PH). Posteriormente ha ido aumentando el espectro clínico que se les atribuye: desde una adenopatía aislada, forma típica de la enfermedad por arañazo de gato, o bacteriemias asintomáticas, hasta manifestaciones sistémicas graves como la fiebre de Oroya, fiebre de las trincheras o la forma atípica de la enfermedad por arañazo de gato. En los pacientes inmunocomprometidos las formas de presentación más características, aunque descritas también con menor frecuencia en inmunocompetentes, son la angiomatosis bacilar, peliosis hepática, bacteriemia con fiebre prolongada e infecciones localizadas como endocarditis, abscesos hepáticos, en bazo o riñón y osteomielitis.

Se tratará aquí con más detenimiento la infección por *B. henselae* por ser una patología cada vez más frecuente, descrita tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunodeficientes, con distribución mundial y un variado número de manifestaciones clínicas.

Tabla 2.6. Especies del género *Bartonella* patógenas en humanos

Bartonella, especies	Reservorio	Vector	Distribución	Patología en inmunocompetentes*	Patología en inmunodeprimidos**
<i>Bartonella bacilliformis</i>	Humano	<i>Flebotomus sanfly</i>	Perú Ecuador Colombia 1000-3000 m	Bartonelosis: Fiebre de Oroya (aguda) Verruga peruana (crónica)	**
<i>Bartonella quintana</i>	Humano	Piojo	Mundial	Fiebre de las trincheras Endocarditis Bacteriemia	Angiomatosis bacilar Peliosis hepática Bacteriemia
<i>Bartonella henselae</i>	Gato Perro	Arañazo <i>Icterocepholides felis</i> (pulga del gato)	Mundial	Enfermedad por arañazo de gato: -Típica -Atípica	Angiomatosis bacilar Peliosis hepática Bacteriemia Endocarditis
<i>Bartonella elizabethae</i>	¿?	¿?	¿?	Endocarditis	¿?

*Estas formas clínicas pueden manifestarse también en pacientes inmunocomprometidos y probablemente con mayor gravedad.

**A pesar de ser más frecuente su presentación en pacientes inmunocomprometidos, también se presentan en menor frecuencia en inmunocompetentes.

Enfermedad por arañazo de gato

La enfermedad por arañazo de gato (EAG) es probablemente la bartonelosis más frecuente. Es una antropozoonosis causada por la especie *B. henselae*. Esta entidad es causa común de adenitis regional crónica o subaguda en niños y adolescentes, tras una inoculación cutánea, el arañazo.

Un contacto con gatos se objetiva hasta en el 99% de los casos, aunque no siempre se detecta un arañazo o lesión. Se ha especulado con el posible papel de las pulgas como vector para la transmisión entre gatos y del gato al humano, lo que podría explicar las ocasiones en que no hay el antecedente de mordisco o arañazo. La transmisión a través del vector entre humanos no se ha podido demostrar. Aunque el gato es el reservorio más conocido y constatado, se piensa que también otros animales (perros y monos) e incluso objetos inanimados pueden actuar como transmisores. Cabe destacar que la afectación por *B. henselae* no parece tener relación con el estado inmunológico del paciente, aunque en el paciente inmunocomprometido podría tener mayor gravedad. Puede presentarse a cualquier edad, pero aproximadamente el 80% de los casos descritos son pacientes menores de 21 años.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico. La EAG fue descrita por primera vez por Debré y colaboradores, en 1932, como un proceso infeccioso caracterizado por un chancro de inoculación y linfadenitis regional, que evoluciona de forma lenta hacia la supuración y posterior curación. Puede afectar a pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos, dependiendo sus manifestaciones clínicas del estado inmunológico. En algunas ocasiones puede haber complicaciones graves si se trata de pacientes inmunocomprometidos. Se manifiesta de un modo típico o atípico.

■ **Forma típica.** En la mayoría de los casos existen antecedentes de arañazo, mordisco o contacto con gato. A los 3-10 días aparece una pápula que persiste entre unos días y 2-3 semanas. En las 2 ó 3 semanas posteriores se desarrollan adenopatías regionales que se mantienen 15-21 días, algunas pueden persistir meses.

Muchos pacientes no presentan ninguna otra manifestación, no teniendo sensación de enfermedad y hasta 49% presentan únicamente una adenopatía aislada.

■ **Forma atípica.** Puede involucrar a cualquier órgano, abarcando manifestaciones propias de otras enfermedades infecciosas: síndrome de Parinaud, encefalitis, meningitis aséptica, neurorretinitis, adenitis mesentérica, uretritis, abscesos hepáticos o esplénicos (figura 2.5), neumonías, púrpura trombocitopénica, osteomielitis, exantema máculo-papular transitorio, eritema nudoso, enfermedad de Gianotti-Crosti, síndrome mononucleósico o fiebre prolongada de origen desconocido. Tener presente esta posibilidad permite evitar técnicas diagnósticas complicadas en pacientes afectados de EAG atípica.

Diagnóstico etiológico. Se basa en el aislamiento de la bacteria, otras técnicas de laboratorio y los hallazgos histológicos. El microorganismo crece en medios de cultivo habituales, pero tiene la desventaja de ser de crecimiento lento - más de un mes de incubación- y la necesidad de muestras obtenidas por métodos cruentos. La técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) -que se encuentra ya al alcance de muchos laboratorios- tiene la ventaja de la rapidez, pero precisa también de muestras tisulares, al igual que la histología. En muchos de los casos publicados inicialmente se hace el diagnóstico a través de la biopsia, incluso hepática, con la tinción de Whartin-Starry; pero con la experiencia actual la práctica de estas exploraciones invasivas es innecesaria.

Entre los métodos disponibles la serología es la que parece aportar más ventajas; la más utilizada es la inmunofluorescencia indirecta (IFI), para la detección de los anticuerpos séricos contra los antígenos de las especies de *Bartonella*, con una alta sensibilidad y especificidad. El 88% de los pacientes con sospecha de EAG tienen IgG 3 de 64 mediante IFI. Se ha desarrollado un enzoinmunoensayo sensible (95%) y específico, aunque esta técnica no ha sido muy evaluada y algunos estudios concluyen que no es tan sensible como IFI.

El diagnóstico clínico de las formas atípicas de EAG es difícil, en especial cuando no presenta adenopatías periféricas o no se refiere el antecedente de contacto con gatos u otros animales domésticos que pueden transmitir típicamente la enfermedad.

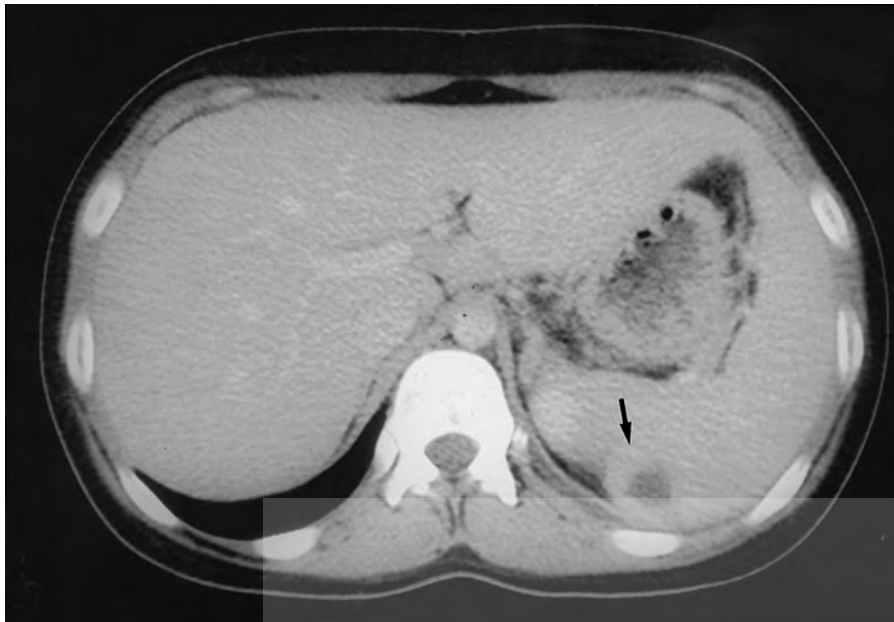


Fig. 2.5. Absceso esplénico por *Bartonella henselae*. TC con contraste donde puede observarse una lesión redondeada de baja densidad y tenue captación periférica en la porción posterior del bazo.

Tratamiento

En la forma típica debería ser inicialmente sintomático dado que esta entidad es habitualmente autolimitada, resolviéndose espontáneamente en 2 ó 6 meses, aunque puede prolongarse hasta 1 ó 2 años.

Su tratamiento antibiótico es discutido en pacientes inmunocompetentes con manifestaciones típicas, aunque parece ser que la azitromicina durante 5 días a las dosis habituales acorta el tiempo de duración de la adenopatía. En pacientes con manifestaciones agudas graves o con sintomatología general, especialmente en aquellos que presentan hepatoesplenomegalia o adenopatías muy dolorosas y en inmunocomprometidos, como los pacientes con sida, se ha demostrado efectiva una antibioticoterapia sistémica. En general se prefiere el uso de antibióticos por vía oral: rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol, o ciprofloxacino. La gentamicina parenteral ha demostrado eficacia, aunque no está respaldada por suficientes estudios.

Fiebre de las trincheras

Es una enfermedad ocasionada por *B. quintana*, cuyo único reservorio conocido es el ser humano y su vector el *Corporis pediculus humanus*. Tras la picadura, el

piojo defeca y con el rascado el niño se autoinocula el microorganismo. *B. quintana* y *B. henselae* son las dos especies que causan infecciones en pacientes inmunocomprometidos.

Diagnóstico clínico. Sus manifestaciones pueden ser muy diversas: desde angiomas bacilar, peliosis hepática o bacteriemia, hasta lesiones focales como endocarditis, osteomielitis o afectación del sistema nervioso central. También se han descrito estas alteraciones, aunque con escasa frecuencia, en pacientes inmunocompetentes.

La fiebre de las trincheras causó epidemias con elevada morbilidad entre las tropas durante la Primera Guerra Mundial. Posteriormente se han detectado casos aislados en Europa y Méjico. La clínica consiste en fiebre elevada, mialgias, cefalea y esplenomegalia con una duración de 10 a 12 semanas.

Tratamiento

El microorganismo causal tiene un espectro de sensibilidad *in vitro* similar a la de *B. henselae* (tabla 2.7): tetraciclinas, beta-lactámicos, macrólidos, fluoroquinolonas, vancomicina, trimetoprima-sulfametoxazol. Sin embargo, a diferencia de aquella, es resistente a los

Tabla 2.7. Tratamiento antibiótico de la enfermedad por arañazo de gato y otras bartonelosis

Forma clínica	Fármacos de elección	Dosis
Forma típica	Sintomático	
	Azitromicina	10 mg/kg /día oral en 1 dosis (5 días)
Forma atípica y / o pacientes inmunocomprometidos	Rifampicina	10-20 mg/kg/día oral. Máximo 600 mg
	Ciprofloxacino	20-30 mg/kg/día oral en 2 dosis
	Gentamicina	10-15 mg/kg/día e.v en 2 dosis 3-7 mg/kg/día e.v en 1-3 dosis
	Trimetropin-sulfametoxazol	6-12 mg de trimetropima/kg/día oral o e.v en 2 dosis
	Azitromicina	10 mg/kg /día oral en 1 dosis
Angiomatosis bacilar Peliosis Bacilar	Eritromicina	30-50 mg/ kg /día oral en 3-4 dosis 20-40 mg/kg/día e.v en 4 dosis
	Doxiciclina	2-4 mg/kg/día oral en 1-2 dosis
	Minociclina	4 mg /kg /día oral en 2 dosis
		No se recomienda en menores de 8 años

NOTA. Dado que no hay suficientes estudios, las dosis aquí indicadas son las habituales para estos antibióticos.

aminoglicósidos. El tratamiento de elección es la doxiciclina, asociada a rifampicina en casos graves.

Angiomatosis bacilar y peliosis hepática

Angiomatosis bacilar

Como para la peliosis hepática, se ha descrito con preferencia en pacientes inmunodeprimidos, pero puede ocurrir en ausencia de alteraciones inmunológicas aparentes. Angiomatosis bacilar y peliosis hepática están causadas por *B. henselae* y *B. quintana*, que se han aislado en tejidos afectados mediante cultivo directo y técnicas de amplificación de secuencias específicas de DNA. La angiomatosis bacilar consiste en una proliferación neovascular, inicialmente descrita en pacientes infectados por VIH. Afecta a piel, ganglios linfáticos y también a otros órganos internos incluidos hígado, bazo, hueso, cerebro, pulmón, intestino y cuello uterino. Pueden presentarse lesiones cutáneas: las subcutáneas están causadas con mayor frecuencia por *B. quintana* y las lesiones hepáticas sólo por *B. henselae*.

Diagnóstico clínico. Se caracteriza por la presentación de placas cutáneas de color rojo intenso, que recuerdan a ulceraciones o nódulos subcutáneos. Su número es variable. El diagnóstico diferencial debe hacerse con el sarcoma de Kaposi y el granuloma piogénico, a través del examen histológico.

Tratamiento

Exige una antibioticoterapia precoz. La eritromicina es el tratamiento de elección.

Peliosis hepática o peliosis bacilar

Es un proceso vasoproliferativo, descrito en pacientes infectados por VIH, con la producción de abscesos hepáticos y esplénicos. Los síntomas acompañantes son fiebre, molestias abdominales y pérdida de peso.

Diagnóstico. Es histológico y microbiológico. En estas lesiones se ha aislado sólo la especie *B. henselae*, y se ha

relacionado con la forma atípica de la enfermedad por arañazo de gato.

Tratamiento

Ver tabla 2.7.

Enfermedad de Carrión

Se trata de una infección producida por la *B. bacilliformis*, propia de una zona geográfica específica, a grandes altitudes entre 1000 y 3000 metros, en los Andes (Perú, Ecuador y Colombia) donde vive el vector. El único reservorio conocido es el ser humano. Se transmite de persona a persona mediante la picadura de *Phlebotomus sandfly*.

Diagnóstico

Comprende una forma aguda y una forma crónica.

■ **Forma aguda: fiebre de Oroya.** Se manifiesta con fiebre, escalofríos y una anemia hemolítica aguda que desencadena un síndrome hemorrágico. Sin tratamiento tiene una mortalidad del 40% y los pacientes que sobreviven sin terapéutica desarrollan con frecuencia infecciones por patógenos intracelulares como *Salmonella* o *Mycobacterium tuberculosis*.

■ **Forma crónica: verruga peruana.** Aparece meses después de la resolución de la fase aguda. Se caracteriza por la aparición de unos elementos cutáneos de aspecto verrucoso (angioqueratomas), no dolorosos y clínicamente indistinguibles de las lesiones de la angiomatosis bacilar producidas por *B. henselae* o *B. quintana*. Estas lesiones se localizan preferentemente en áreas descubiertas de la piel. Evolucionan favorablemente hasta su resolución en 4 ó 5 meses.

Diagnóstico etiológico. En la forma aguda, la tinción de Giemsa evidencia la existencia de hematíes parasitados por cocobacilos. El hemocultivo es frecuentemente positivo.

En la forma crónica, en las muestras obtenidas por punción, es detectable la bartonela.

Tratamiento. El cloranfenicol es muy eficaz en la fase aguda y se considera el tratamiento de elección. Los casos graves pueden tratarse con doxiciclina asociada a rifampicina, igual que la fiebre de las trincheras. A pesar de que la verruga peruana evoluciona espontáneamente a la curación, el tratamiento con tetraciclinas parece abreviar el tiempo de duración.

Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. Cat scratch disease. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (eds). *Red Book: 2009. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009; 249-250.
- Bass J, Vincent J, Person D. The expanding spectrum of Bartonella infections. *Cat-Scratch Disease, Pediatr Infect Dis J*, 1997; 16: 163-179.
- Bass JW, Freitas AD et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azitromycin for treatment of cat scratch disease. *PIDJ*, 1998; 17: 447-455.
- Batts JW, Demers DM. Spectrum and treatment of cat-scratch disease. *PIDJ*, 2004; 23: 1161-1162.
- Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB. Beyond Cat Scratch Disease: Widening Spectrum of Bartonella henselae Infection. *Pediatrics* 2008; 121: e1413-e1425.
- Guptill L, Slater L, Wu Ch-Ch, Lin T-L, Glickman LT, Welch DF, Hogensch H. Experimental infection of young specific pathogen-free cats with Bartonella henselae. *J Infect Dis*, 1997; 176: 206-216.
- Margileth AM. Recent advances in diagnosis and treatment of cat scratch disease. *Dis Resp*, 2000; 2: 141-146.
- Margolis B, Kuzu I, Hermann M et al. Rapid polymerase chain reaction-based confirmation of cat-scratch disease and Bartonella henselae infection. *Arch Pathol Lab Med*, 2003; 127: 706-710.
- Rolain JM, Gouriet F, Enea M et al. Detection by immunofluorescence assay of Bartonella henselae in lymph nodes from patients with cat-scratch-disease. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2003; 10: 686-691.
- Romero DS, Ortigosa L, Gaspar MA et al. Enfermedad por arañazo de gato con afectación hepato-esplénica. *An Esp Pediatr (Barc)*, 2004; 61: 450-451.
- Salehi N, Custodio H, Rathore MH. Renal microabscesses due to bartonella infection. *PIDJ*, 2010; 29: 1-2.
- Valdesoiro L, Pineda V, Sanfeliu I, Cabezas RM, Sánchez M. Abscesos esplénicos y enfermedad por arañazo de gato. *An Esp Ped (Barc)*, 2001; 55: 365-368.

BLASTOMICOSIS

A. Martínez-Roig

Es una micosis sistémica granulomatosa y supurativa, que produce lesiones en los pulmones, piel, huesos, articulaciones y aparato genitourinario. Su agente causal es un hongo difásico, el *Blastomyces dermatitidis*. Si bien se describen cinco formas de transmisión, la inhalación, la inoculación accidental, las mordeduras de perros, la transmisión conyugal o la intrauterina, la más frecuente es la inhalatoria pulmonar. La enfermedad ocurre cuando las esporas son inhaladas hacia el pulmón, donde se transforman en levaduras, fase en la que, según la respuesta inmunitaria, pueden originar manifestaciones pulmonares, los más habituales, o provocar una diseminación.

Aunque es una enfermedad de alta prevalencia en América del Norte, con endemia en zonas que bordean a los grandes lagos, también ocurre en otras partes del mundo, como África o la India. En Europa suele ser esporádica. Se desconoce la incidencia de la infección entre las personas de las zonas endémicas.

Los residuos son el hábitat natural, en especial los orgánicos o los putrefactos. No se han identificado factores de riesgo ni suele existir transmisión humana, a pesar de que se ha hablado de dos posibles mecanismos de contagio.

Aunque es una enfermedad que puede ocurrir en inmunodeprimidos, ha sido infrecuentemente relacionada con infección por el virus de la inmunodeficiencia.

La infancia no suele ser una edad preferente de incidencia. No suele sobrepasar el 15% de los casos, si bien puede aumentar cuando existen pequeñas epidemias.

El período de incubación sucede aproximadamente entre 30-45 días.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico. Aproximadamente el 50% de los infectados desarrollarán enfermedad y en la gran mayoría será pulmonar.

Enfermedad pulmonar. Suele dar, en casi todos los casos, una clínica similar a la de las neumonías bacterianas, con tos productiva y una sintomatología que inicialmente podría responder al tratamiento antibacteriano habitualmente establecido, pero posteriormente reaparecerán las manifestaciones. A diferencia del adulto que puede cronificar las manifestaciones pulmonares, en el niño no suele sobrepasar los 6 meses.

Las imágenes radiológicas propias y más frecuentes de la infancia son las consolidaciones lobares, que pueden ser múltiples y bilaterales, pero también pueden presentarse adenopatías hiliares, nódulos o pleuritis discreta. Las diferencias con las masas propias del adulto se atribuyen a que en el niño no existen las formas cronificadas.

Enfermedad diseminada. Parece que ocurre entre el 50 y el 80% de los niños afectados. La localización más frecuente es la ósea: los huesos largos, costillas o vértebras son los lugares más habituales, si bien puede estar en cualquier parte. Las lesiones cutáneas acostumbran a ubicarse en las partes descubiertas. Se trata de pápulas o nódulos que posteriormente se ulceran y supuran, sin olvidar la posibilidad de lesiones verrucosas.

La localización hepática, esplénica, renal, cardíaca, linfática o neurológica han sido descritas.

En el niño inmunodeprimido, la diseminación a diversas localizaciones es más habitual, sin que sea la causa de su muerte. Pueden existir manifestaciones neonatales con evolución infausta consecuente, con afectación materna previa.

Diagnóstico etiológico. Se realiza en materiales como esputo, lavado bronquial y broncoalveolar, pus de abscesos, biopsia de lesiones cutáneas u óseas, de orina recogida por punción suprapúbica o incluso biopsia pulmonar. Con hidróxido potásico al 10% se observan elementos levaduriformes esféricos, con pared celular gruesa y refringente, y un solo brote, unido a la célula madre por un pedículo ancho. Una variante es montar la preparación con calcoflúor y observar con microscopio de fluorescencia. Después de la técnica en fresco se pueden teñir con PAS.

El cultivo se realiza con el medio clásico de Sabouraud a 28°C o enriquecido con agar-infusión de corazón y cerebro a 37°C, observándolo durante 4 semanas.

Tabla 2.8. Tratamiento de la blastomicosis

Forma clínica	Gravedad	Tratamiento
Pulmonar aguda		
Asintomática leve	Autolimitada	Observación
Sintomática moderada	Poco grave	Itraconazol
Grave	Peligro vida	Anfotericina + secuencial Itraconazol
Diseminada		
Aguda o subaguda	Grave	Anfotericina + secuencial Itraconazol
Afectación sistema nervioso	Meningitis crónica severa	Anfotericina
Inmunodeprimido	Posible diseminación	Anfotericina + secuencial

Los estudios serológicos no son útiles para el diagnóstico por su reactividad cruzada con otros hongos, sin embargo pueden ser útiles para estudios epidemiológicos. La prueba de ELISA posee una sensibilidad del 80% pero su especificidad sigue siendo discutida. Las pruebas cutáneas con blastomicina no son sensibles ni específicas ni se dispone de reactivo estandarizado.

El estudio anatomopatológico demuestra una respuesta inflamatoria de tipo mixto, supurativa y granulomatosa. El *B. dermatitidis* aparece libre en las zonas supuradas o fagocitado en el interior de las células gigantes.

Diagnóstico diferencial. Las lesiones pulmonares agudas deben diferenciarse de las neumonías y en las formas cronicadas con la tuberculosis o neoplasias; las lesiones cutáneas, de las leishmaniasis y la esporotricosis y las lesiones óseas, de la tuberculosis y la actinomicosis.

Tratamiento

En inmunocompetentes y en casos de infecciones de moderada o escasa gravedad se utilizará itraconazol 5-10 mg/kg/día solo o en forma secuencial después de una corta aplicación de anfotericina B (tabla 2.8). La duración mínima es de 6 meses. Algunos expertos recomiendan prolongarla en las afectaciones óseas, así como prolongar 3 meses más cuando no se ha resuelto a los 6. Si no existe una respuesta favorable se puede intentar incrementar la dosis del itraconazol. Fármacos alternativos pueden ser ketoconazol y fluconazol.

En los casos graves, en las formas iniciales en inmunodeprimidos o cuando existe diseminación en sistema nervioso, se utilizará anfotericina B 1 mg/kg diario con una dosis total de 30-35 mg/kg por un período de 6 semanas. A continuación o tras la respuesta inicial se secuenciará con itraconazol hasta completar los 6 meses. En los casos de osteomielitis algunos expertos recomiendan 1 año de tratamiento.

En los casos en los que se utilice drenaje quirúrgico de los abscesos, no se debe considerar como medida curativa y debe mantenerse el tratamiento antibiótico idéntico.

Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. Blastomycosis. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberling DW, Long SS (eds). Red Book 2009. Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009; 234-235.
- Negróni-Briz N. Blastomycosis. En: Torres Rodríguez JM (ed). Micología Médica. Barcelona: Mason SA, 1993; 275-283.
- Richardson MD, Johnson EM. The pocket guide to fungal infection. Oxford: Blackwell Sc. 2000; 54-57.
- Schutze GE. Antifungal agents for the treatment of systemic mycoses. Sem Pediatr Infect Dis, 2001; 246-253.
- Stovall SH, Schutze GE. Blastomycosis. En: Feigin RD, Cherry JD et al (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed. Filadelfia: Saunders Elsevier 2009; 2732-2740.

BORRELIOSIS. ENFERMEDAD DE LYME

C. Rodrigo

Enfermedades producidas por diferentes especies de *Borrelia*, espiroquetas que tienen en común su transmisión al ser humano a través de vectores desde diferentes reservorios. *Borrelia burgdorferi* tiene como reservorio diversos animales salvajes y se transmite mediante la picadura de garrapatas del género *Ixodes*: *Borrelia duttoni* y *Borrelia hispanica* tienen su reservorio en diferentes roedores y se transmiten a través de la picadura de garrapatas del género *Ornithodoros*; *Borrelia recurrentis* tiene por reservorio al ser humano enfermo y se transmite a través de piojos (*Pediculus humanus*). Las únicas enfermedades producidas por borrelias que existen actualmente en España son la enfermedad de Lyme y la fiebre recurrente transmitida por garrapatas.

Enfermedad de Lyme

Las primeras descripciones datan de 1975, a raíz de un brote de "artritis crónica" que afectó predominantemente

a niños y adolescentes en la población norteamericana de Lyme (Connecticut). El agente etiológico es la espiroqueta denominada *Borrelia burgdorferi*, la cual se transmite a través de garrapatas *Ixodes ricinus*. Existen algunas diferencias entre las cepas de *B. burgdorferi* identificadas en Europa y las americanas, lo cual podría explicar que existan variaciones en las manifestaciones clínicas entre unas y otras áreas geográficas.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico. La enfermedad presenta tres estadios: inicial localizado, temprano diseminado y tardío. El período de incubación hasta la aparición de las primeras manifestaciones de la fase inicial localizada es de 1 a 2 semanas (límites entre 3 días y un mes). En el lugar donde picó la garrapata surge una erupción característica, el eritema migratorio, que comienza como una máculo-pápula roja y crece a lo largo de días o semanas hasta formar una lesión anular eritematosa de entre 5 y 20 cm de diámetro; la zona central puede quedar blanquecina, ampollosa o necrótica (figura 2.6). En ocasiones se asocian síntomas generales como fiebre, malestar, cefalea, artralgias y meningismo (sin pleocitosis ni déficit neurológico) que, en ausencia de tratamiento, evolucionan de forma intermitente durante varias semanas y acaban por remitir.

AMOLCA
PARA UNA PRÁCTICA EXITOSA



Fig. 2.6. Eritema migratorio en la enfermedad de Lyme (cortesía del Dr. J. Vidal).

La manifestación más frecuente de la fase temprana diseminada consiste en la aparición de múltiples eritemas migratorios secundarios, similares pero más pequeños que el primero; se observan a las 3-5 semanas de la picadura y son consecuencia de la espiroquetemia con diseminación dérmica. Otro tipo de lesión cutánea, exclusiva de las formas europeas de infección por *B. burgdorferi*, es la "linfadenosis benigna cutis". Durante esta fase diseminada a menudo hay fiebre, cefalea, fatiga, artralgias y mialgias. También son manifestaciones típicas de este segundo estadio las neurológicas -que pueden ocurrir con o sin la presencia de las lesiones cutáneas- en forma de parálisis del séptimo par craneal (parálisis de Bell), meningitis linfocitaria o radiculoneuritis; mucho más raras son las parálisis de otros pares craneales, la neuropatía periférica y la encefalomielitis. La asociación de dolor radicular intenso, meningitis linfocitaria, paresia periférica de extremidades y parálisis de pares craneales se conocía en Europa central desde muchos años antes de identificarla con la *B. burgdorferi*, con el nombre de síndrome de Bannwarth. Menos frecuentes son conjuntivitis, carditis, adenopatías, esplenomegalia, hepatitis y orquitis; la afectación cardíaca suele consistir en bloqueo aurículo-ventricular de diversos tipos.

La fase tardía, o forma persistente de la infección, tiene como manifestación más característica la artritis crónica oligoarticular de grandes articulaciones; habitualmente afecta a la rodilla y dura semanas o meses, con recurrencias. La artritis suele aparecer tras unos seis meses de evolución de la infección; en ocasiones se presenta de forma aislada, sin que hayan existido manifestaciones de los estadios previos de la enfermedad y ello puede dificultar el diagnóstico si no se tiene un alto índice de sospecha. Otras manifestaciones correspondientes a este tercer estadio son la acrodermatitis crónica atrófica y la afectación neurológica crónica. Ésta abarca una gran variedad de signos y síntomas, tanto referidos al sistema nervioso central como al periférico, pero excepcionales en niños.

Diagnóstico etiológico. Es fácil aislar la *B. burgdorferi* de muestras de la periferia de la lesión de eritema migratorio si se cultiva en un medio especial (BSK). El diagnóstico de confirmación en otros estadios de la enfermedad se ve dificultado por la falta de estandarización de las pruebas serológicas específicas, que ocasiona deficiencias de sensibilidad y especificidad en la detección de an-

ticuerpos frente a *B. burgdorferi* en muchas ocasiones. Las IgM específicas empiezan a aumentar entre las 2 y las 4 semanas después del inicio de la infección, y la respuesta de tipo IgG no aparece hasta las 6-8 semanas. Es necesario corroborar, mediante una prueba estandarizada de "Western immunoblot", los resultados serológicos positivos o dudosos obtenidos por técnicas de inmunofluorescencia indirecta o ELISA. Los resultados negativos de estos métodos, si se han realizado en un laboratorio de confianza, no requieren confirmación. La mayoría de pruebas serológicas positivas en pacientes con sintomatología inespecífica o no bien estudiados desde el punto de vista clínico son, en realidad, falsos positivos. Se han utilizado técnicas de amplificación de DNA (como la reacción en cadena de la polimerasa-PCR) en muestras cutáneas, de sangre y de líquido cefalorraquídeo y sinovial, pero estas pruebas aún no están suficientemente estandarizadas ni validadas.

Diagnóstico diferencial. Se ha de establecer según el estadio y las manifestaciones clínicas. El eritema migratorio con celulitis, erisipela, eritema multiforme y otras lesiones cutáneas similares; la artritis con artritis idiopática juvenil (forma oligoarticular), artritis psoriásica, artritis reactiva, fiebre reumática y artritis vírica; la meningitis con meningitis por enterovirus y tuberculosa, y en las formas de meningitis crónica o recidivante con la enfermedad de Behçet y las causas de meningitis de Mollaret.

Tratamiento

Depende del estadio clínico de la enfermedad y de la edad del niño. En la fase inicial localizada, el antibiótico de elección en los niños mayores de 8 años es la doxiciclina oral (100 mg/12 horas), y en los menores de esa edad la amoxicilina (30-50 mg/kg/día), en ambos casos durante 14-21 días. En los estadios más avanzados se utilizan los mismos antibióticos, pero durante un tiempo más prolongado en el eritema migratorio múltiple (21 días), la parálisis facial aislada (21-28 días) y la artritis no cronificada (28 días); cuando hay artritis persistente o recurrente, carditis o meningitis, se recomienda administrar tratamiento por vía parenteral con ceftriaxona o penicilina G, durante 14-21 días.

Durante unos años se dispuso en Estados Unidos de una vacuna para prevenir la enfermedad de Lyme

en personas con alto riesgo de contraer la infección, pero se ha retirado por su escasa eficacia.

Fiebre recurrente

Enfermedad ocasionada por espiroquetas del género *Borrelia*, cuya característica clínica fundamental es la recurrencia de los episodios febriles, que tienen varios días de duración, y están separados por intervalos de apirexia. En España es muy baja la incidencia y, como en todo el Mediterráneo Occidental, el agente etiológico predominante es la *Borrelia hispanica*, transmitida por la garrapata *Ornithodoros erraticus*. Se presenta de forma esporádica o en pequeños brotes, con predominio en zonas rurales y durante el verano. El período de incubación es de alrededor de una semana.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico. Las manifestaciones se inician bruscamente con fiebre elevada, escalofríos, sudoración, cefalea intensa, artromialgias en extremidades y debilidad progresiva. Puede haber un exantema macular en el tronco y petequias en piel y mucosas. A menudo se asocia dolor abdominal, hepatoesplenomegalia, ictericia, epistaxis, tos con dolor pleurítico y, en casos graves, neumonitis, meningitis y miocarditis. El episodio inicial dura de 4 a 7 días y termina espontáneamente por crisis. Tras unos días o semanas de apirexia se produce un nuevo brote. Las recurrencias tienen características semejantes a las del primer episodio, aunque, a medida que se repiten los brotes, se hacen más suaves, breves y espaciadas. El número de recurrencias es variable entre una y más de diez.

Diagnóstico etiológico. Se confirma por la identificación de las espiroquetas en el examen de un frotis de sangre durante el período febril, con microscopio de campo oscuro o mediante tinción de Giemsa, Wright o naranja de acridina. El aislamiento se puede hacer mediante cultivo en el medio BSK. Sin embargo, cada vez es más habitual emplear la amplificación de ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa) que, además, permite identificar la especie.

Tratamiento

En los niños menores de 8 años los antibióticos de elección son la penicilina o la eritromicina; por encima de esa edad se suele recomendar una tetraciclina. Se administran durante 5 días. Al iniciar el tratamiento es posible una reacción de Jarisch-Herxheimer, habitualmente leve.

Bibliografía

- American Academy of Pediatrics. *Borrelia* infections (Relapsing fever). En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SJ (eds). Reed Book 2009: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009; 235-237.
- American Academy of Pediatrics. Lyme Disease (Lyme Borreliosis, *Borrelia burgdorferi* infection). En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SJ (eds). Reed Book 2009: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009; 430-435.
- Boyer KM. *Borrelia* (relapsing fever). En: Feigin & Cherry: Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (eds). Filadelfia: Saunders Elsevier, 2009; 1797-1802.
- Rodrigo Gonzalo de Liria C. *Borreliosis*. Enfermedad de Lyme. En: Cruz M (ed). Tratado de Pediatría. 9ª ed. Madrid: Ergon, 2006; 582-583.
- Rodrigo C. *Borreliosis*. Enfermedad de Lyme. En: Corretger-Rauet JM, Cruz-Hernández M, González Hachero J, Moraga-Llop FA (eds). Infectología pediátrica: bases diagnósticas y tratamiento. Barcelona: Espaxs, 2006; 74-77.
- Shapiro ED. *Borrelia burgdorferi* (Lyme Disease). En: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 2003; 965-969.
- Stechenberger BW. *Borrelia* (Lyme disease). En: Feigin RD, Cherry JD, Demier GJ, Kaplan SL (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5ª ed. Filadelfia: Saunders, 2004; 1700-1706.

BRUCELOSIS

A. R. Gomá

La brucelosis es una zoonosis causada por microorganismos del género *Brucella*. Su amplia distribución a nivel mundial, la convierten en un problema de salud pública de primera magnitud. La brucelosis humana es consecuencia de la brucelosis animal. El animal enfermo o infectado es la única fuente de infección del hombre.

La brucelosis es más frecuente en el adulto, que la adquiere a través del contacto con los animales infectados, con sus despojos, o al consumir productos de aquellos. En el niño es menor su incidencia (<10%), y se infecta preferentemente a través del consumo de alimentos que provienen de animales infectados. Clásicamente cursa con fiebre ondulante y variada sintomatología; en el niño la sintomatología es más atípica con fiebre discontinua e irregular.

Las brucelas son cocobacilos gramnegativos, aerobios, inmóviles y no esporulados. Son organismos intracelulares facultativos, que pueden burlar las defensas del huésped y sobrevivir dentro de las células durante períodos prolongados de tiempo. Precisan de medios de cultivo especiales, son sensibles a temperaturas elevadas, pero sobreviven durante tiempo prolongado (meses) en el medio ambiente (suelo, agua, y alimentos hasta 2 meses; leche 2 ó 3 semanas; queso 2 meses y mantequilla hasta 5 meses).

Existen diversas variedades de brucelas con varios biotipos (tabla 2.9). Cada una de ellas tiene un reservorio animal, y producen distintos grados de infección en el hombre. *Brucella melitensis* (cabras, ovejas), *Brucella abortus* (bóvidos) y *Brucella suis* (cerdos, liebres y renos), son las especies que producen con más frecuencia infección en el hombre; de éstas las más virulentas son las producidas por *Brucella melitensis* y *Brucella abortus*. Otros tipos de brucelas como *B. canis* (caninos), *B. ovis* (ovejas) y *B. neotomae* (roedores), raramente son causa de infección humana, al igual que *B. pinnipediae* y *B. cetaceae* (animales marinos).

Se ha obtenido la secuencia completa del genoma de *B. melitensis* en 2002 y posteriormente de *B. abortus* y *B. suis*.

La epidemiología de la brucelosis ha cambiado en los últimos años debido a factores sociosanitarios, políticos y la evolución de viajes internacionales. Áreas de países tradicionalmente endémicos como Francia, Israel y muchos latinoamericanos, han conseguido el control de la enfermedad. Han emergido nuevos focos de brucelosis humana en Asia central y en otros países como Siria; la situación ha empeorado en países como Turquía, Irán, Arabia Saudí y Emiratos Árabes considerados actualmente áreas endémicas con tendencias variables. Los datos sobre incidencia y prevalencia en el área subsahariana son inciertos. Actualmente es una infección infrecuente en países industrializados.

En Europa, Albania y Macedonia tienen la incidencia más elevada, seguidos de Grecia y Bosnia; en el área mediterránea, Argelia, Túnez y Marruecos; en el continente americano, Méjico y Perú; y en los Estados Unidos, la incidencia es baja, aunque en zonas de

Tabla 2.9. Género *Brucella*: biotipos / huéspedes / virulencia en humanos.

Especie	Biotipos	Huésped(es)	Virulencia en humanos
<i>B. abortus</i>	1-6,9	Bóvidos	Moderada
<i>B. melitensis</i>	1-3	Cabras/ovejas	Alta
<i>B. suis</i>	1,2,3,4,5	Cerdos/liebres/renos	Alta/moderada/baja
<i>B. canis</i>	-	Perros	Baja
<i>B. ovis</i>	-	Ovejas	Ninguna
<i>B. neotomae</i>	-	Roedores	Ninguna