



ACADEMIA SNC PHARMA



NEUROLOGÍA

[Enfermedades infecciosas
del sistema nervioso central]

CORTESÍA DE



16/37

Enfermedades infecciosas del sistema nervioso central

S. Martínez-Yélamos, C. Cabellos, T. Fernández, J. J. Zarranz

Introducción

Las enfermedades infecciosas son un grave problema, tanto en los países desarrollados como, y sobre todo, en los países pobres, a pesar del éxito de algunas vacunas y de los antibióticos.

Las enfermedades infecciosas del sistema nervioso central (SNC) tienen peculiaridades clínicas, patológicas y terapéuticas. Su clasificación es difícil por la gran cantidad de microorganismos causales y por la variedad de los cuadros clínicos que producen. Para una exposición sistemática es preferible una clasificación etiológica que una clínica.

El diagnóstico etiológico ha descansado tradicionalmente en la tinción de Gram, los cultivos y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica para cada germen. Un nuevo panel (FilmArray Meningitis/Encephalitis [ME] Panel) dirigido a la detección de 14 agentes patógenos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) —los más frecuentes— proporciona los resultados en alrededor de 1 hora con una sensibilidad y especificidad muy elevada, lo que puede facilitar mucho la precocidad y adecuación del tratamiento antibiótico.

Infecciones bacterianas

Meningitis bacteriana aguda o purulenta

Una meningitis purulenta es la respuesta aguda a la presencia de bacterias en el espacio leptomeníngeo. Los síntomas dependen de la inflamación de las membranas meníngeas y de la irritación de sus terminaciones nerviosas, pero también de la depresión funcional de la corteza cerebral, de la hipertensión intracraneal (HIC) y de posibles complicaciones vasculares.

Etiología

La epidemiología de los microorganismos capaces de producir una supuración meníngea varía mucho de un país a otro, en función de su desarrollo social y sanitario. En Europa se calculan 1-2 casos/100.000 habitantes/año, mientras que en el Sahel pueden ser 1.000 casos/100.000 habitantes/año.

En la frecuencia de los microorganismos influyen factores como los siguientes: *a)* el origen extra- o intrahospitalario de la infección; *b)* la edad del paciente, y *c)* la patología subyacente (diabetes, alcoholismo, inmunodepresión, etc.). En los recién nacidos y los lactantes son más frecuentes los estreptococos del grupo B y los bacilos entéricos gramnegativos. Entre 1 y 15 años, el más frecuente es *Neisseria meningitidis*. La vacuna frente a *Haemophilus influenzae* ha reducido su incidencia. En mayores de 15 años el más frecuente es *Streptococcus pneumoniae*, al que son especialmente sensibles los alcohólicos. En personas mayores de 65 años los dos agentes principales siguen siendo *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, pero un porcentaje importante se debe a *Listeria monocytogenes* y a microorganismos gramnegativos. En nuestro medio, los microorganismos más frecuentes para todas las edades han sido *S. pneumoniae* (20%), *N. meningitidis* (19%) y *L. monocytogenes* (19%). En los pacientes con sida, la variedad de microorganismos posibles es extraordinaria.

Las meningitis hospitalarias son, en general, secundarias a punciones, anestesia intradural, catéteres intraventriculares u otras intervenciones neuroquirúrgicas, y los microorganismos más frecuentes son bacilos gramnegativos, *S. pneumoniae* (en las fistulas del LCR) y *Staphylococcus epidermidis* (y más raramente *S. aureus*).

Profilaxis

Existen vacunas eficaces frente a *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* (serogrupos A, W-135, Y, B y C). La eficacia de la vacuna antimeningococo C glucoconjugada es dependiente de la edad (97% en adolescentes y 92% en niños de 2-3 años); la protección de la vacunación temprana es más fugaz, pero ha reducido el porcentaje de portadores entre los adolescentes. La vacuna conjugada cuadrivalente para los serogrupos ACWY sería ideal en los países en vías de desarrollo y para las personas que viajan a ellos. También existen vacunas frente al serogrupo A, muy útiles en el cinturón de la meningitis africano, donde es el principal microorganismo, y otras combinaciones de serogrupos. Se ha comercializado una vacuna antimeningococo B que parece superar las dificultades previas y se está implantando eficazmente en diversos países de Europa.

La vacuna anti-*Haemophilus* está incluida en el calendario oficial. *S. pneumoniae* tiene más de 90 serogrupos. Hay vacunas

de polisacáridos, que solo se administran en adultos, y vacunas conjugadas covalentes frente a varios serogrupos (PCV7 y PCV13), que se pueden administrar a los niños y cuya eficacia para uso generalizado se contrarresta por el riesgo de infección por otros serogrupos y por el cambio epidemiológico en el tipo de portadores y de resistencia de los microorganismos a los antibióticos. Los datos recientes concluyen que los beneficios de la vacunación masiva aventajan a los inconvenientes. Los niños portadores de implantes cocleares deben recibir la vacuna antineumocócica.

Patogenia

La puerta de entrada de los microorganismos al SNC puede ser:

- Hematógena, como es el caso de la meningocócica y de la mayoría de las meningitis por *S. pneumoniae* o *H. influenzae*, que tienen su puerta de entrada en las vías respiratorias; de allí pasan a la sangre y alcanzan el LCR a través de los plexos coroideos tras penetrar la barrera hematoencefálica (BHE).
- Por inoculación directa del microorganismo (meningitis postraumáticas, posquirúrgicas o por fístulas de LCR).
- Por contigüidad a partir de focos sépticos craneales (sinusitis, forúnculos, otitis media aguda o crónica).

Los microorganismos desencadenan en el SNC una respuesta inflamatoria cuyos mediadores (interleucinas, factor de necrosis tumoral [TNF]) muy elevados se correlacionan con una mayor gravedad, y su disminución mediante la administración precoz de corticoides mejora el pronóstico.

La lisis masiva y rápida de las bacterias por los antibióticos puede tener consecuencias paradójicas, pues al liberar una gran cantidad de sustancias tóxicas (en particular ácido teicoico y lipopolisacárido), se incrementa la reacción inflamatoria e inmunológica dentro del espacio meníngeo, con la posibilidad de que ello produzca un deterioro grave de la función neuronal.

Anatomía patológica

Todas las meningitis bacterianas tienen rasgos anatomopatológicos comunes: exudado purulento aracnoideo, congestión venosa, edema cerebral y, si ha habido complicaciones, flebitis, infartos, ventriculitis, hidrocefalia o empiemas.

La infección queda confinada al espacio subaracnoideo (salvo que haya una herida quirúrgica o traumática), pues la duramadre es una barrera muy resistente a la supuración. En los primeros días de evolución, la superficie del cerebro y las leptomeninges están congestionadas y con contenido purulento fluido perivascular (fig. e15.1). El peso del cerebro está aumentado, con signos de edema y hernia central del hipocampo o del cerebelo. El exudado celular es de polimorfonucleares intactos o destruidos, y hay pocos fenómenos de participación vascular o del parénquima cerebral en el proceso inflamatorio.

En las meningitis que evolucionan durante más tiempo, las leptomeninges están opacas y fibrosadas (fig. e15.2), se forman tabiques subdurales o intraventriculares con colecciones supuradas, la inflamación de las paredes ventriculares es manifiesta, hay hidrocefalia simétrica o asimétrica por obstrucciones del flujo del LCR, y áreas secundarias de infarto cerebral (arterial o venoso). El exudado celular es más crónico con mononucleares y células plasmáticas. Hay vasculitis que afectan tanto a las venas como a las arteriolas (endoarteritis).

Clinica

La clínica es, en gran parte, independiente del microorganismo. El comienzo de los síntomas es agudo. Puede haber síntomas generales (malestar general, escalofríos, fiebre) o locales (catarro, destilación nasal, dolor de garganta, otalgia), según la etiopatogenia. El 95% de los adultos con meningitis presentan al menos dos de los siguientes componentes del síndrome meníngeo: cefalea (92%), rigidez de nuca (30%), fiebre (71%), y náuseas y vómitos (70%). La tétada clásica (cefalea, fiebre, rigidez de nuca, alteración del estado mental) solo está presente en la mitad de los casos.

El paciente típico está febril, con importante afectación del estado general, rigidez de nuca, fotofobia, disminución del nivel de consciencia y, en ocasiones, signos positivos de Kernig y Brudzinski (v. cap. 12), paresia del VI par craneal y crisis epilépticas.

En los niños muy pequeños, en los inmunodeprimidos o en los ancianos una meningitis purulenta puede cursar con un simple síndrome febril y torpor mental o delirio, anorexia, vómitos o convulsiones, atribuidos erróneamente a la fiebre. En los recién nacidos y lactantes puede abombar la fontanela a tensión.

Cuando la presentación es fulminante, el paciente puede entrar en coma sin que se aprecie ningún otro síntoma ni signo. Por el contrario, si la evolución se prolonga durante varios días, es más probable que aparezcan papiledema, afectación de nervios craneales (sobre todo del VI, III y VIII pares), síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), hidrocefalia, abscesos e infartos cerebrales.

En alrededor del 50% de las meningitis meningocócicas hay un exantema petequial de piel y mucosas, que predomina en el tronco y las extremidades y que nunca afecta al lecho ungueal, pero sí a palmas y plantas. En todo niño o joven febril hay que buscar activamente las petequias que pueden aparecer antes que los signos meníngeos. No son un hallazgo patognomónico de la meningococemia, y se observan en otras meningitis bacterianas (*H. influenzae*, neumocócica con asplenia) y virales (virus ECHO). Además de los signos y síntomas neurológicos, puede haber los propios de una sepsis, complicada en ocasiones con infecciones de otros órganos (glándulas suprarrenales, riñones), o de una coagulación intravascular diseminada. En la sangre se encuentra una leucocitosis con desviación izquierda, y los trastornos iónicos y de la coagulación correspondientes. Los hemocultivos pueden ser positivos.

Algunos detalles diferenciales de las principales meningitis purulentas son los que se describen a continuación.

Neisseria meningitidis

Es un diplococo gramnegativo. Se rodea de una cápsula de lipopolisacáridos que constituyen la base del serogrupo. El componente lipídico A de la cápsula actúa como endotoxina, y es responsable de la activación de los sistemas que culminan en la coagulación intravascular, el shock séptico y el fallo multiorgánico. Se distinguen 13 serogrupos. Los más comunes son el A, el B, el C, el Y y el W. El serogrupo A sigue siendo frecuente en los países subdesarrollados o en ciertas colectividades. En los países desarrollados el serogrupo B ha sido el más prevalente durante años; después lo fue el serogrupo C y, de nuevo, tras la introducción de la vacuna eficaz contra este grupo, el serogrupo B vuelve a ser el más prevalente. La situación puede variar de

un país o comunidad a otro, en función de las normas o del acceso a la vacunación.

La meningococia es más frecuente en la infancia y en la juventud (70% menores de 15 años). El 5-30% de la población sana es portadora de *N. meningitidis* en la garganta, y el porcentaje asciende casi al 100% durante las epidemias o en los allegados del paciente. La resistencia a la invasión de *N. meningitidis* depende (entre otros factores) de la presencia de anticuerpos bactericidas y de la integridad del sistema del complemento. La infección por el serogrupo B es más frecuente en los individuos con niveles bajos de anticuerpos (como los niños de edades comprendidas entre 6 meses y 2 años de edad) o con hipogammaglobulinemia o asplenia. Los defectos en el complemento (C3) o en las fracciones terminales (C5-C9) predisponen a la infección meningocócica, en particular por los serogrupos Y, A y C. La mayoría de las invasiones por *N. meningitidis* se dan por vía hematógena. En el 20% de los casos cursa con signos de sepsis (más o menos aguda) sin meningitis, pero la inflamación meníngea es la manifestación más frecuente (80% de los casos) por el especial tropismo del microorganismo hacia el SNC.

Se recomiendan el aislamiento del paciente las primeras 24 horas y la quimioprofilaxis secundaria de las personas en contacto íntimo con el enfermo, pero no la de grandes colectivos de forma sistemática. La enfermedad es de declaración obligatoria y son los servicios de epidemiología de las comunidades autónomas en España los que deciden la detección de los contactos próximos y la aplicación de la quimioprofilaxis, aunque se puede administrar a la familia conviviente en los servicios de urgencia donde se atiende el caso. Ninguna pauta de quimioprofilaxis es perfecta o está exenta de efectos secundarios. La más aceptada es la de rifampicina en dosis de 600 mg/12 h durante 2 días (para un adulto); en niños menores de 1 mes, 5 mg/kg/12 h durante 2 días; en niños de 1 mes a 12 años, 10 mg/kg/12 h durante 2 días. También es eficaz una sola dosis de ciprofloxacino oral (500 mg). Rifampicina no se puede usar en las mujeres embarazadas, en quienes se recomienda ceftriaxona (250 mg en una sola inyección intramuscular [i.m.]). En niños menores de 2 años se administra ceftriaxona 125 mg/i.m. La vacunación no sustituye a la quimioprofilaxis, ya que se necesitan 1-2 semanas para que se produzcan niveles adecuados de anticuerpos, aunque se recomienda administrarla, especialmente la C y la B, también a los convivientes y al propio paciente tras finalizar el tratamiento.

La mortalidad actual de la meningitis meningocócica es del 5-10% y depende de la gravedad y las complicaciones de la sepsis inicial con shock, fracaso renal y coagulación intravascular. La coagulación intravascular puede evolucionar a infartos hemorrágicos de las suprarrenales, necrosis cortical renal, trombosis microvascular pulmonar, shock y muerte. La mortalidad es mayor en la sepsis aguda sin meningitis, casos en los que no hay signos meníngeos, pues no da tiempo a que se desarrolle la inflamación de las meninges, aun cuando el microorganismo se observa y cultiva de un LCR todavía transparente.

Streptococcus pneumoniae

Es un diplococo grampositivo. Existen 90 serogrupos conocidos. El *S. pneumoniae* coloniza el tracto respiratorio alto del 50-70% de la población sana. La meningitis neumocócica puede ser complicación de otra infección primaria (otitis media aguda, sinusitis aguda, mastoiditis, infección respiratoria) o de una bacteriemia en presencia de una enfermedad subyacente

(asplenia, alcoholismo-cirrosis, mieloma múltiple, trasplante de médula ósea, hemoglobinopatías). Se puede acompañar de una erupción cutánea eritematosa o petequeal similar a la de la meningococia. La asociación de neumonía, meningitis y endocarditis se denomina síndrome de Austrian. *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de las meningitis por fístula de LCR posquirúrgicas o postraumáticas en la fase aguda, y también de los episodios recurrentes si se reabre la fístula. Los portadores de implantes cocleares tienen más riesgo de presentar esta meningitis.

Los signos de lesión focal cerebral son más frecuentes que en la meningitis meningocócica o por *H. influenzae*. La mortalidad es del 20-30%, sobre todo en alcohólicos, personas con mal estado general y de edad avanzada. Son predictores de mal pronóstico un nivel de consciencia muy bajo al ingreso, con parálisis de pares craneales y menos de 1.000 células/ml en el LCR. Hay casos que, tras una primera fase de buena evolución, presentan infartos de tronco o talámicos por una vasculopatía de posible origen inmunológico, con un desenlace fatal.

Haemophilus influenzae

Es un bacilo gramnegativo. Existen seis serogrupos conocidos; la mayoría de las meningitis están producidas por el tipo B. Su frecuencia ha disminuido drásticamente con la introducción de la vacuna. En los adultos suele ser una complicación de una enfermedad subyacente: infección del oído o senos paranasales, fractura abierta de cráneo, fístula de LCR, alcoholismo, diabetes mellitus, hipogammaglobulinemia, asplenia, epiglotitis y neumonía. En ocasiones tiene un curso agudo-subagudo, y las secuelas secundarias a una aracnoiditis crónica son más frecuentes. En la infancia puede producir una efusión subdural; esta complicación debe considerarse cuando el niño continúa febril, con dilatación de las fontanelas, y aparecen síntomas focales. El seguimiento por ecografía permite un diagnóstico precoz. La mortalidad en los adultos es de alrededor del 10-20%. La profilaxis de los casos secundarios entre las personas en íntimo contacto con un paciente se hace con rifampicina (pauta similar a la de *N. meningitidis*), pero durante 4 días en vez de 2.

Listeria monocytogenes

Es un bacilo grampositivo aerobio intracelular facultativo, un microorganismo muy ubicuo en el suelo y el agua, y portado por un gran número de animales. La vía de contagio puede ser aérea o digestiva. Se ha considerado una enfermedad de los recién nacidos y de los inmunodeprimidos, principalmente por defecto de la inmunidad celular, pero se observa en personas de mediana edad aparentemente sanas (10% de los casos). La infección se manifiesta como una sepsis en algo más de la mitad de los pacientes, y en casi el 50% como una meningoencefalitis. De estos casos, el cuadro clínico es primariamente una meningitis en el 90% de los pacientes y una encefalitis en los restantes; es especialmente característica la lesión del tronco cerebral (protuberancia) (fig. 15.1). La evolución puede ser subaguda o aguda en sujetos muy inmunodeprimidos. La mortalidad varía en relación con la enfermedad subyacente. Ampicilina es el antibiótico de elección.

Meningitis por microorganismo desconocido

En el 20% de los casos no se aísla el microorganismo causal, lo que se debe a la administración del antibiótico antes de tomar la muestra para el cultivo o a un procesamiento incorrecto

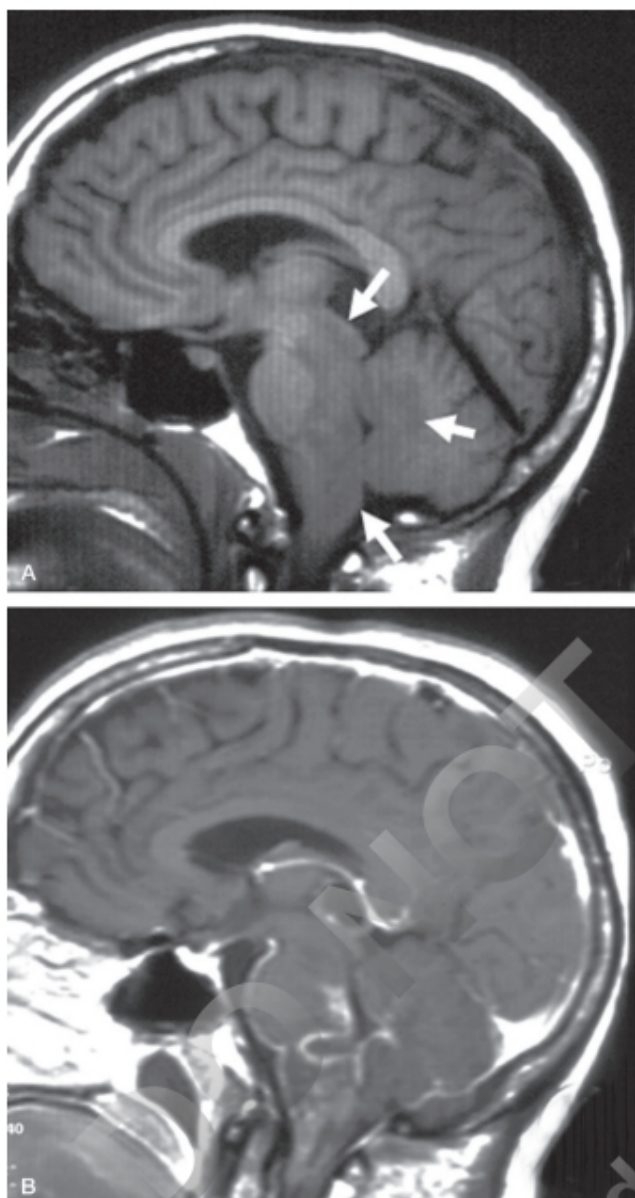


Figura 15.1 A. Imágenes de hiposeñal en el tronco cerebral y el cerebelo en una meningoencefalitis por *Listeria monocytogenes*. B. Las lesiones captan contraste.

(tardío) del LCR. Las técnicas de PCR disminuirán el número de meningitis por microorganismo desconocido. El tratamiento es empírico.

Meningitis purulenta de repetición

Son secundarias a una comunicación del LCR con una cavidad nasal, sinusal, del oído o con la piel, o bien a un trastorno inmunitario del paciente. Las fístulas del LCR suelen ser postraumáticas y el microorganismo más frecuente es el *S. pneumoniae*. Otras causas son los tumores de la base del cráneo, como adenomas de hipófisis, cordomas, epidermoides, sarcomas, metástasis y la silla turca vacía. Las comunicaciones del LCR con la piel ocurren en quistes o senos dermoides o mielomeningoceles, y en estos casos los microorganismos más

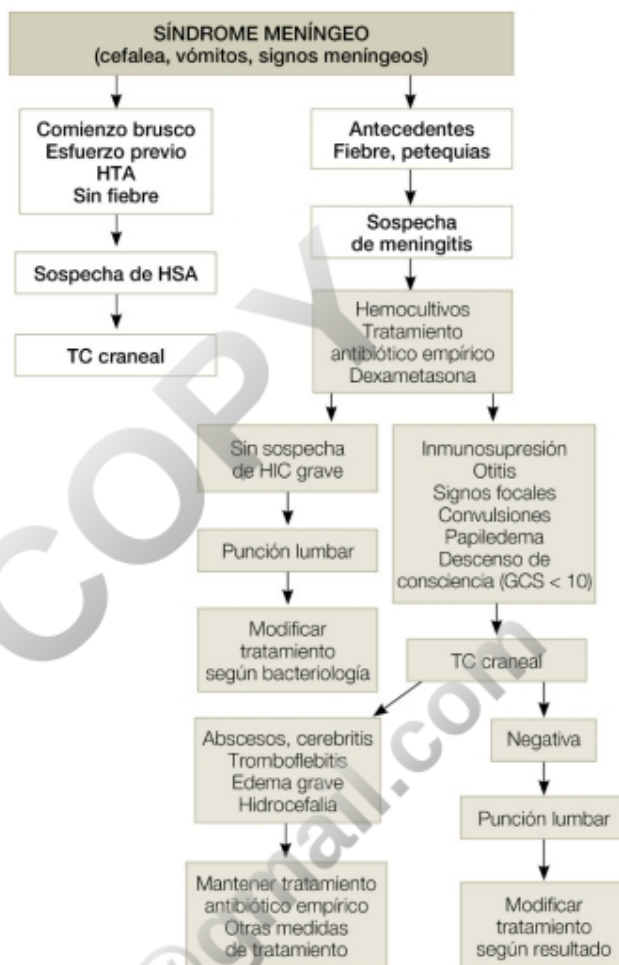


Figura 15.2 Diagrama de decisiones principales en un síndrome meníngeo. GCS, escala de coma de Glasgow; HIC, hipertensión intracraneal; HSA, hemorragia subaracnoidea; HTA, hipertensión arterial.

habituales son gramnegativos. Los defectos inmunológicos que dan lugar a meningitis recurrente son hipogammaglobulinemia, esplenectomía, linfomas, leucemias y defectos del sistema del complemento. Estos últimos facilitan las meningitis por *N. meningitidis*.

Diagnóstico

El diagnóstico positivo requiere la identificación del microorganismo en el LCR, en el hemocultivo o en las lesiones cutáneas. También se puede determinar la etiología con cultivos positivos de otra fuente en casos especiales, como el pus de una herida operatoria o la punta de un catéter intraventricular.

Ante la sospecha de una meningitis, debe realizarse una punción lumbar (PL) (fig. 15.2; v. también cap. 2). La PL se debe demorar hasta obtener una tomografía computarizada (TC) cerebral si hay motivos para sospechar una HIC grave o un absceso, tales como una evolución subaguda, signos focales diferentes del déficit de pares craneales en la exploración o papiledema; antecedentes de otitis crónica, sinusitis crónica, supuración pulmonar o cardiopatía congénita; inmunodepresión o bajo nivel de consciencia. Si en la TC se observan

abscesos, granulomas, edema grave, sospecha de tromboflebitis o cerebritis, la PL está contraindicada por el riesgo de herniación cerebral. El riesgo natural de herniación en una meningitis purulenta es del 6-8%. En las meningitis ordinarias, no complicadas, no se requiere una resonancia magnética (RM).

En la PL el LCR está a presión elevada. El mandril de la aguja se debe retirar suavemente para no producir una descompresión brusca. El LCR es turbio (> 1.000 leucocitos/ml, la mayoría polimorfonucleares). La glucorraquia está por debajo del 40% de la glucemia, a menudo muy baja, próxima a 10 mg/100 ml; las proteínas están elevadas, por encima de 40 mg/dl y casi siempre superiores a 150 mg/dl. En pacientes con cáncer o neutropénicos, la pleocitosis puede ser mínima o inexistente. En algunos casos de sepsis meningocócica o neumocócica, el LCR puede ser acelular, aunque el microorganismo ya esté presente en el espacio subaracnoideo. Un LCR extremadamente espeso y con recuentos celulares por encima de los 20.000 leucocitos/ml suele deberse a la rotura de un absceso al espacio meníngeo o ventricular.

La tinción de Gram en el LCR puede ser positiva en el 60% de los casos y orienta sobre el agente etiológico. La tinción de Gram es positiva en el 80-90% de los casos de *N. meningitidis* si no ha habido tratamiento antibiótico previo, en cuyo caso desciende al 60%. El tratamiento antibiótico previo, sobre todo si ha ocurrido más de 12 horas antes de la punción, aumenta la tasa de glucosa y desciende la de proteínas, aunque no modifica la cifra total de células ni el porcentaje de polinucleares. La positividad de los cultivos varía en función del microorganismo. Suelen ser positivos en el caso de microorganismos gramnegativos e infecciones hospitalarias, y en el 85% de los *S. pneumoniae*, pero no llegan al 50% en la infección por *N. meningitidis*.

La PCR de amplio rango detecta la presencia de microorganismos viables y no viables, y se utiliza después la PCR específica para detectar ADN de los principales microorganismos. No obstante, la sensibilidad de estas pruebas está por determinar y su disponibilidad en los diferentes hospitales es muy variable. La concentración de lactato en el LCR o la de procalcitonina en suero están elevadas en las meningitis bacterianas. La concentración de lactato en el LCR, si no ha habido tratamiento antibiótico previo a la PL, permite distinguir entre una meningitis bacteriana y una viral. Pero esas pruebas no se han incorporado al diagnóstico ordinario en la mayoría de los hospitales.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial se deben tener en cuenta otras causas de síndrome meníngeo agudo:

- La hemorragia subaracnoidea se diagnostica por TC y, si esta es negativa, por el aspecto del LCR (v. cap. 2).
- Las meningitis químicas suelen producir una pleocitosis mixta y el LCR es aséptico. Sus causas son la liberación de parte del contenido de un quiste dermoide intratecal, la introducción de sustancias químicas al espacio subaracnoideo (fármacos, contrastes radiológicos) y la administración de diversos fármacos por vía sistémica, capaces de generar reacción inflamatoria, en especial antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antibióticos e inmunoglobulinas (Ig) (v. cap. 29).
- Las meningoencefalitis virales (especialmente herpéticas) pueden, a veces, producir una pleocitosis de predominio polimorfonuclear y una glucosa algo baja; ninguno de

ambos parámetros alcanza las cifras de las meningitis purulentas.

- Las meningitis bacterianas parcialmente tratadas pueden tener una presentación clínica y del LCR indefinida en las primeras horas. En estos casos es de gran utilidad vigilar la evolución del LCR repitiendo la PL al cabo de 4-6 horas.
- El *meningismo* es un síndrome de cefalea, vómitos y moderada rigidez de nuca que acompaña a infecciones generales (neumonía, fiebre tifoidea, pielonefritis), y en el cual el LCR está a presión elevada, pero no contiene células y su cultivo es negativo; se atribuye a edema del espacio meníngeo por SIADH.
- El delirio o estado confusional en una persona mayor con fiebre de otro origen obliga a practicar una PL de seguridad en muchos casos.

Tratamiento

El tratamiento antibiótico debe ser precoz, pues la muerte se puede producir en horas. Es importante tomar muestras de sangre u otras para guiar el tratamiento antibiótico, que se debe empezar antes de remitir al paciente para la realización de la TC (si está indicada).

El tratamiento inicial es empírico, orientado por el origen extrahospitalario o nosocomial de la infección y por la edad del paciente (tabla 15.1).

Cuando se dispone de los resultados del laboratorio se pueden aplicar los criterios de la tabla 15.2, pero es conveniente tener en cuenta algunas situaciones específicas o las políticas de antibióticos concretas de cada hospital. En infecciones por *L. monocytogenes*, la gentamicina se añade en los pacientes graves durante 5-7 días. En pacientes que evolucionan mal la vancomicina se puede inyectar intratecal (1-2 mg en niños y 5-10 mg en adultos). Linezolid (600 mg/12 h) es eficaz frente a todos los cocos grampositivos, pero no contra los bacilos gramnegativos, y está indicado en casos de infección por *S. aureus* y estafilococos coagulasa negativos.

La duración del tratamiento en el caso de meningitis por *S. pneumoniae* y *H. influenzae* es de 10 días. En los casos debidos a *N. meningitidis* está demostrada la eficacia de los tratamientos cortos, entre 3 y 5 días, aunque la mayoría de las guías siguen recomendando 7 días. En otros casos (estafilococos, *L. monocytogenes*, bacilos gramnegativos) debe ser más prolongado (3-4 semanas). Si la evolución es buena no se requieren PL de control ni antes del alta. En los casos debidos a *S. pneumoniae* con

Tabla 15.1 Tratamiento empírico inicial ante la sospecha de meningitis purulenta, según la edad o la procedencia del paciente

Tipo de paciente	Primera opción
Neonatos	Ampicilina más cefotaxima
Niños, jóvenes y adultos (≤ 50 años)	Cefotaxima, 300 mg/kg/día
Adultos > 50 años	Cefotaxima, 300 mg/kg/día, más ampicilina, 12 g/día
Paciente neuroquirúrgico	Vancomicina más meropenem, 6 g/día

Tabla 15.2 Tratamiento de las meningitis purulentas por el germen más probable, según la clínica y el resultado del laboratorio

Datos clínicos y de laboratorio (tinción de Gram, PCR, cultivo)	Microorganismo (probable o confirmado)	Tratamiento (dosis en adultos)
Diplococo gramnegativo Paciente joven sano Exantema (rash) petequeal Brote epidémico	<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina G, 4 MU/4 h (CMI de la penicilina < 0,1 µg/ml), o ceftriaxona, 4 g/día (CMI de la penicilina ≥ 0,1 µg/ml) En caso de alergia, cloranfenicol, 25 mg/kg/6 h, o aztreonam, 2 g/8 h
Diplococo grampositivo Infección ORL Traumatismo craneal reciente o fístula de LCR Alcoholismo Esplenectomía	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	CMI de la penicilina < 0,1 µg/ml: penicilina, 4 MU, o ceftriaxona, 4 g/día CMI de la cefotaxima < 0,5 µg/ml: ceftriaxona, 4 g/día CMI de la cefotaxima 0,5-1 µg/ml: cefotaxima, 300 mg/kg/día CMI de la cefotaxima > 1 µg/ml: cefotaxima, 300 mg/día + vancomicina, 1 g/12 h
Bacilo gramnegativo Inmunodepresión Otra enfermedad general Infección hospitalaria	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ceftriaxona, 50-75 mg/kg/24 h (≤ 4 g/día), o cefotaxima, 12 g/día
	Enterobacterias	Ceftriaxona, 50-75 mg/kg/24 h (≤ 4 g/día), o cefotaxima, 12 g/día
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Meropenem, 6 g/día, o cefepima, 6 g/día, ± aminoglucósido i.v. ± aminoglucósido intratecal
Coco grampositivo Endocarditis aguda Neurocirugía Punción lumbar	<i>Staphylococcus aureus</i>	Cloxacilina, 12-18 g/día (sensible a la metilicina) Vancomicina, 1 g/12 h (resistente a la metilicina)
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vancomicina, 1 g/12 h
Coco grampositivo Infección ORL	<i>Streptococcus</i> del grupo B	Ampicilina, 12 g/24 h, penicilina G, 4 MU/4 h, cefotaxima, 12 g/día, o ceftriaxona, 4 g/día
Bacilo grampositivo Inmunodepresión Signos focales de tronco	<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina, 250 mg/kg/día, ± gentamicina, 5 mg/kg/día

CMI, concentración mínima inhibitoria; LCR, líquido cefalorraquídeo; MU, millones de unidades; ORL, otorrinolaringológica; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

resistencia a β-lactámicos, puede ser útil comprobar la negatividad del cultivo del LCR a las 48 horas.

Además del tratamiento antibiótico, los pacientes deben recibir las medidas que precise su estado general. Aquellos con bajo nivel de consciencia, trastornos respiratorios, crisis convulsivas, shock, insuficiencia renal o alteraciones de la coagulación deben ingresarse en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y tratarse en consecuencia.

Se recomienda la administración sistemática (excepto en pacientes con traumatismos craneales o con derivación ventricular) de dexametasona antes de la primera dosis de los antibióticos y durante 4 días después (10 mg/6 h en los adultos), lo que ha probado reducir la mortalidad (7-15%) y las secuelas (15-25%) en los adultos, en especial en meningitis neumocócica. Otras pautas más cortas (4 mg/6 h durante 48 horas en adultos) han demostrado similar eficacia. En algunos estudios, la dexametasona no ha reducido la mortalidad en los niños. No ha probado reducir la probabilidad de sordera como secuela. Los corticoides inhiben en el LCR la síntesis de mediadores de la inflamación, como interleucina 1 y el TNF. La dexametasona puede dificultar el paso de la BHE de algunos antibióticos como la vancomicina y otros glicopéptidos que ya tienen un acceso limitado. En este caso se puede plantear la

administración intratecal del antibiótico. Las cefalosporinas de tercera generación o la rifampicina penetran de forma excelente en el LCR.

En el caso particular de las meningitis asociadas a derivación ventricular se recomienda la instilación directa intraventricular de vancomicina (en caso de estafilococo) o aminoglucósidos (en caso de gramnegativos).

Pronóstico y secuelas

La mortalidad de las meningitis purulentas sigue siendo elevada y cercana, globalmente, al 10-20% de los casos. La mortalidad en la meningitis por *S. pneumoniae* era del 30% antes del uso de dexametasona, con la que ha descendido al 20%, y al 7% en *N. meningitidis*.

En líneas generales, el pronóstico depende del tipo de microorganismo, aunque otros aspectos como la edad o el estado general, las complicaciones sistémicas (shock, fracaso renal, coagulación intravascular, etc.) y las complicaciones propiamente cerebrales (ventriculitis, vasculitis, abscesos oempiemas) condicionan la evolución.

Tres factores pronósticos independientes presentes en el momento de inicio del tratamiento antibiótico se asocian con

un peor pronóstico: *a*) crisis convulsivas; *b*) hipotensión, y *c*) alteración del nivel de consciencia. En presencia de los tres factores, la morbimortalidad asciende por encima del 50%. La precocidad del tratamiento antibiótico es la única variable que se puede modificar para mejorar el pronóstico del enfermo.

La edad por encima de 65 años incrementa la mortalidad al 30% y se debe, sobre todo, a causas sistémicas o enfermedades concurrentes (insuficiencia cardíaca, diabetes, neoplasias). En pacientes jóvenes, la mortalidad se relaciona más con las propias lesiones cerebrales o por la sepsis, y ocurre más precozmente.

La TC cerebral no está indicada en las meningitis purulentas que evolucionan rápidamente bien, salvo que aparezcan signos de lesión focal cerebral, convulsiones retardadas y prolongadas, papiledema, persistencia de bajo nivel de consciencia, etc., o en caso de que la puerta de entrada (otitis, sinusitis, traumatismo) facilite el desarrollo de un absceso.

Alrededor del 30% de los pacientes tienen secuelas. Especialmente frecuente es la sordera, pero pueden quedar parálisis de otros nervios craneales, hidrocefalia, epilepsia o defectos focales cerebrales por necrosis o infartos corticales. El seguimiento de los adolescentes supervivientes de una meningococia demuestra a menudo trastornos en el desarrollo físico y mental, con peor calidad de vida y evolución personal.

Abscesos y empiemas craneales

Epidemiología

Los abscesos cerebrales son hoy día procesos raros en el mundo desarrollado y su etiología varía en función de la edad y del ambiente. Su incidencia depende de la de otras enfermedades como meningitis, otitis o cardiopatías. Han disminuido los abscesos secundarios a otitis crónicas y se mantienen los secundarios a sinusitis y a cardiopatías congénitas. Se han incrementado los abscesos postraumáticos y los relacionados con el sida y con otros estados de inmunodepresión médica o farmacológica.

Etiopatogenia

Los agentes etiológicos pueden ser aerobios (*Streptococcus viridans*, *S. aureus* y enterobacterias) y, con frecuencia, anaerobios (*Bacteroides fragilis*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Actinomyces* y peptoestreptococos). En aproximadamente el 20% de los abscesos la flora es mixta (aerobia y anaerobia), y en el 60% polimicrobiana. Los microorganismos anaerobios productores de gas son más frecuentes en los abscesos otógenos. Las bacterias más frecuentes son *Streptococcus* (incluidos *S. viridans* y *milleri*), con el 30-50%; microorganismos anaerobios (30-50%), bacilos gramnegativos (15%), *S. aureus* (15%) y otros microorganismos (5%). En los casos posquirúrgicos predominan los estafilococos. En los pacientes inmunodeprimidos, los microorganismos que se encuentran son imprevisibles (p. ej., *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp.), incluidos los hongos (*Candida*, *Aspergillus* y *Cryptococcus*, este último sobre todo en pacientes con VIH). En los pacientes con sida, el agente etiológico más frecuente es *Toxoplasma gondii*.

Pueden originarse por tres mecanismos similares a los de las meningitis bacterianas: *a*) extensión de una infección en la cavidad craneal (mastoiditis, otitis, sinusitis); *b*) inoculación directa a través de una fractura o agresión quirúrgica,

y *c*) por vía hemática desde una infección pulmonar (absceso pulmonar, bronquiectasias, empiema pleural) o cardíaca (endocarditis); las fístulas arteriovenosas pulmonares y las cardiopatías con derivación derecha-izquierda facilitan el desarrollo de abscesos cerebrales. Hasta el 5% de los pacientes afectados de síndrome de Osler-Weber-Rendu o de tetralogía de Fallot desarrollan abscesos cerebrales a lo largo de su vida. En el 20-30% de los abscesos no se encuentra el foco infeccioso primario.

Los empiemas subdurales son casi siempre secundarios a focos infecciosos de vecindad (otitis, sinusitis) o a la evolución de meningitis o tras craneotomías. Los empiemas extradurales son secundarios a infecciones óseas, y se observan con alguna frecuencia por infección del colgajo de una craneotomía. Los abscesos subdurales o epidurales de localización vertebral y compromiso radiculomedular se estudian en el capítulo 19, «Enfermedades de la médula espinal».

Anatomía patológica

El absceso cerebral y el empiema subdural pueden ser únicos o múltiples. Los abscesos únicos son más frecuentes en el lóbulo temporal y el cerebelo (de origen ótico), o en el lóbulo frontal (por sinusitis). Los abscesos cerebrales múltiples suelen ser hematógenos (fig. 15.3). Los abscesos pasan una primera fase de cerebritis y tardan varios días en encapsularse (lo que se observa en la TC) (fig. 15.4).

La fase de cerebritis (1-9 días) es una supuración parenquimatosa localizada con infiltración perivenosa y tisular de polinucleares. Luego se produce la cápsula (cápsula inicial: 10-14 días; cápsula tardía: > 14 días), que tiene varias capas (pus y polinucleares en el interior, mononucleares y tejido fibroso y vascular en el medio, y reacción glial en la periferia). Pero la cápsula de los abscesos cerebrales es frágil, sobre todo en la porción profunda, y se producen fácilmente abscesos hijos que rompen al espacio ventricular.

El edema vasogénico alrededor de un absceso puede ser extraordinario y resultar la principal causa del enclavamiento y la muerte del paciente. A veces, los microorganismos anaerobios producen gas en el interior del absceso.

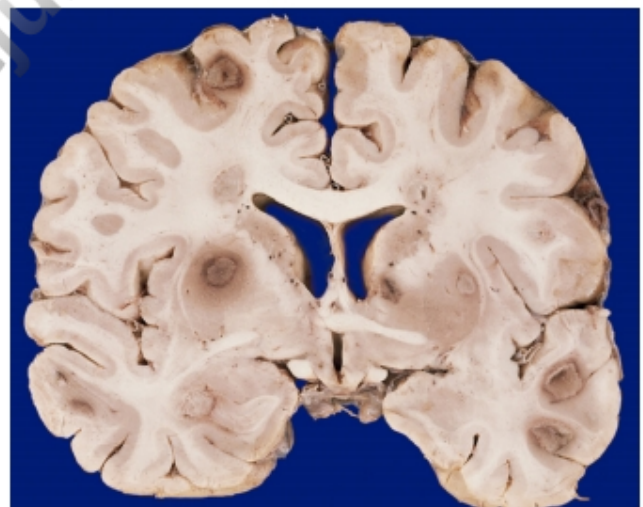


Figura 15.3 Abscesos cerebrales múltiples hematógenos por bronquiectasias infectadas.

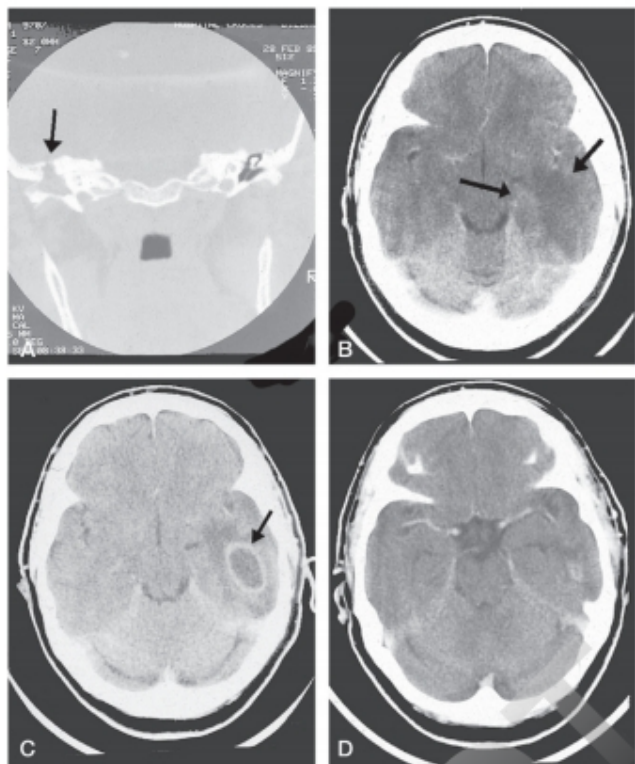


Figura 15.4 Evolución de un absceso otógeno en el lóbulo temporal. **A.** Otitis crónica con destrucción de la cadena de huesecillos y ocupación del oído medio. **B.** Primera TC con contraste. Absceso en fase de cerebritis. Imagen hipodensa sin formación de cápsula (no capta contraste). **C.** Fase de formación de la cápsula. **D.** Resolución del absceso con tratamiento antibiótico.

Clinica

El síndrome clínico es muy variable. Una regla de oro es la de mantener una actitud muy vigilante y de sospecha en las personas susceptibles de desarrollarlos, como en el caso de las supuraciones sinusales y mastoideas crónicas o recurrentes, los pacientes con válvulas cardíacas o bronquiectasias y los pacientes neuroquirúrgicos.

Algunos abscesos (hasta el 50% en algunas series) se presentan de forma indolente y progresiva como un proceso expansivo intracraneal con cefalea, crisis epilépticas, signos focales y de HIC, pero sin fiebre ni rigidez de nuca. En estos casos, el diagnóstico se basa en la neuroimagen. Esta forma de presentación es la más habitual en ancianos y pacientes inmunodeprimidos. Los signos focales dependen de la localización; los más frecuentes son la paresia contralateral con defecto de campo visual y disfasia en los abscesos del lóbulo temporal izquierdo, y cefalea occipital, ataxia y diplopía en los abscesos del cerebelo.

Otras veces el absceso aparece de manera más aguda en un contexto febril y con signos meníngeos positivos. En estos casos, los signos focales son leves o están oscurecidos por la importancia de los signos meníngeos o de HIC. Las crisis epilépticas ocurren en el 30% de los casos.

El cuadro clínico de los empiemas subdurales es muy similar al de los abscesos intracerebrales, y el diagnóstico se hace por la imagen.

Una localización intracraneal peculiar de los abscesos es la hipófisis. Algunos de ellos son secundarios a sepsis o infecciones de vecindad conocidas, pero otros son «idiopáticos». En estos casos, sobre todo si evolucionan lentamente con formación de granulomas, el diagnóstico se hace por el examen histológico de la biopsia operatoria, y se ha propuesto que serían en realidad necrosis asépticas de adenomas previos. Finalmente, hay otros casos en los que el absceso hipofisario es fuente de meningitis recidivantes. Además de la sintomatología febril y de signos meníngeos, los abscesos hipofisarios pueden producir panhipopituitarismo.

Diagnóstico

Se basa en la TC o en la RM craneales y en los exámenes complementarios orientados a localizar el foco séptico primario. En la fase de cerebritis, la TC ofrece una imagen hipodensa sin realce con el contraste (v. fig. 15.4B), que plantea el diagnóstico diferencial con un infarto, un tumor infiltrante o encefalitis viral focal.

En la fase de formación de la cápsula, la imagen en la TC o RM contrastadas es compleja, con un centro hipodenso/hipointenso, captación de contraste en anillo y rodeado de gran edema (fig. 15.5; v. también fig. 15.4C). Esta imagen es

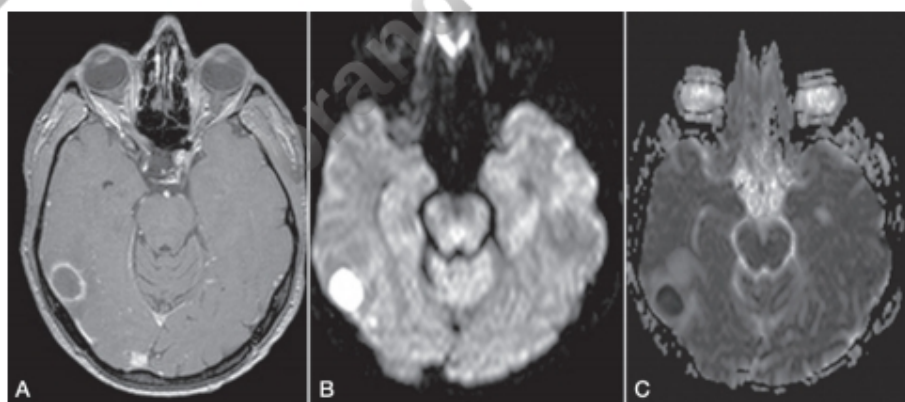


Figura 15.5 RM de un absceso cerebral. **A.** La cápsula capta contraste; es fina, uniforme y completa. El absceso está rodeado de edema de la sustancia blanca. **B.** En la secuencia de difusión el contenido del absceso produce intensa hiperseñal. **C.** Por el contrario, en el coeficiente calculado de difusión aparente el contenido del absceso produce una hiposeñal que lo distingue de los tumores.

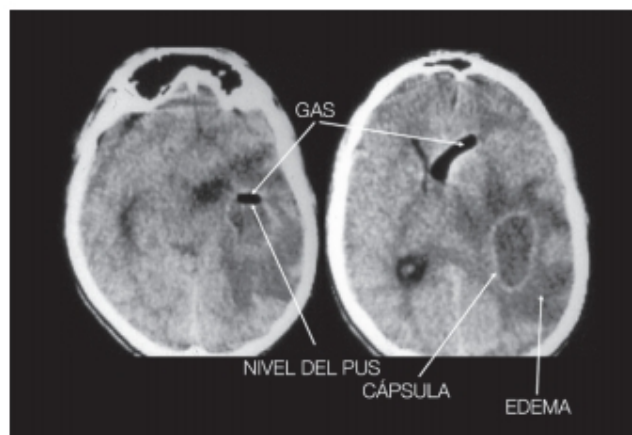


Figura 15.6 Absceso por anaerobios que contiene gas, el cual ha pasado al ventrículo por rotura de la cápsula.

inespecífica y se puede observar en lesiones desmielinizantes gigantes, en algunos infartos o hematomas en reabsorción, y en tumores primarios o metastásicos. El anillo de la cápsula del absceso suele ser más completo, más fino y más regular que el de los tumores o las «placas» gigantes, y su grosor es menor en la porción más próxima a la superficie ventricular. Los abscesos por anaerobios pueden contener gas (fig. 15.6).

El diagnóstico diferencial por imagen del absceso frente a los otros procesos, sobre todo un tumor maligno, es muy importante para guiar la punción-biopsia y el tratamiento. Si se sospecha un absceso hay que puncionar el centro de la lesión para su evacuación. Si la sospecha es de tumor, no hay que pinchar el centro (al ser necrótico no será válido para el diagnóstico histológico), sino el borde de la lesión. En la RM de difusión el centro de los abscesos tiene una señal muy alta y un coeficiente calculado de difusión aparente muy bajo, mientras que en las otras lesiones no piógenas la señal es baja o heterogénea (v. fig. 15.5). Se han descrito excepciones a estas reglas, pero tienen un valor orientador muy alto. También se ha demostrado que la RM de difusión es capaz de distinguir en la evolución pospunción si se reacumula pus o líquido inofensivo y, por tanto, indicar la necesidad de una nueva punción estereotáxica. La espectroscopia por RM también es útil para diferenciar el absceso cerebral de otras lesiones ocupantes de espacio.

La PL está contraindicada por el riesgo de una herniación encefálica, y porque en más del 90% de los casos el estudio bacteriológico del LCR es negativo y no ayuda a guiar el tratamiento. El diagnóstico bacteriológico depende del cultivo apropiado del pus obtenido por la punción directa del absceso.

El examen general y los análisis habituales de sangre suelen ser normales, salvo por una moderada leucocitosis, y también una ligera elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la PCR, que pueden reflejar más la infección primaria que la propia infección intracraneal.

Es preciso practicar exploraciones encaminadas a detectar el foco infeccioso (examen otorrinolaringológico y dental, radiografía de tórax, ecocardiograma, análisis de orina) y, si se encuentra, proceder al cultivo apropiado; también están indicados los hemocultivos, que son positivos en el 10-20% de los casos. Se debe valorar el estado de la inmunidad y descartar una infección por el VIH según el contexto clínico.

Tratamiento

La TC y la RM, así como los antibióticos más eficaces, han cambiado el tratamiento de los abscesos cerebrales. El tratamiento quirúrgico clásico ya no es imperativo ni de urgencia, al tener la posibilidad de seguir con facilidad la evolución del absceso en la imagen. Si la situación del paciente lo permite, el tratamiento inicial son los antibióticos, que posibilitan la curación de los abscesos con muy escasa morbilidad:

- El tratamiento antibiótico está indicado con preferencia sobre el quirúrgico en cuatro situaciones: a) en la fase de cerebritis; b) cuando los abscesos son múltiples; c) cuando el estado neurológico y de consciencia es bueno, con un tamaño del absceso inferior a 3 cm, y d) en pacientes muy ancianos o con enfermedades generales que contraindican la cirugía. Las pautas de antibioterapia empírica más empleadas son (dosis de adultos): ceftriaxona, 4 g/día intravenosa (i.v.), o cefotaxima, 2 g/4 h i.v., asociada a metronidazol, 500-750 mg/6 h i.v., y si existe la sospecha de un estafilococo, como es el caso de los abscesos hematógenos múltiples o los posquirúrgicos, se debe asociar cloxacilina, 2 g/4 h, vancomicina, 1 g/12 h i.v., o meropenem, 6 g/día. En los pacientes sometidos a trasplantes se deben considerar como posibles agentes etiológicos *Aspergillus*, *Nocardia*, *Candida* y *Toxoplasma*, y se deberá intentar llegar a un diagnóstico etiológico o iniciar tratamiento empírico de la causa que se considere más probable, con amfotericina B o trimetoprima/sulfametoxazol.
- La punción guiada por TC permite realizar un tratamiento antibiótico dirigido, reducir la presión intracraneal y acelerar la curación. La punción guiada por TC y, excepcionalmente, la escisión directa son de indicación prioritaria en las siguientes circunstancias: a) si el nivel de consciencia del paciente empeora y presenta signos de hernia cerebral; b) en los abscesos de más alto riesgo, como los del cerebelo o los adyacentes a la pared ventricular, que pueden producir una ventriculitis catastrófica en caso de rotura, y c) si no hay respuesta al tratamiento antibiótico apropiado. La craniectomía es necesaria cuando se trata de un absceso por incrustación de cuerpos extraños o hundimiento craneal con rotura de la duramadre. En el caso de los abscesos múltiples se puede proceder a la punción evacuadora de uno de ellos si se considera de alto riesgo.
- La HIC se puede controlar con corticoides (dexametasona, 32 mg inicialmente y 8 mg/8 h después). Pero los corticoides interfieren en la penetración de los antibióticos en el absceso, por lo que se reserva su uso para cuando el edema sea considerable con signos de desplazamiento. Si la situación del enfermo es de deterioro de la consciencia progresivo, se debe utilizar manitol inmediatamente antes de la cirugía. Las crisis epilépticas se tratan con fenitoína i.v., pero no está justificado el tratamiento preventivo.

En todos los casos se recomienda un control radiológico seriado cada 3-5 días al menos durante las dos primeras semanas. La duración mínima del tratamiento antibiótico será de 4 semanas si ha habido drenaje quirúrgico y de 6-8 semanas en caso contrario; además, se extenderá en función de la evolución clínica y de las imágenes.

El pronóstico global de los abscesos cerebrales ha mejorado, pero la mortalidad actual es aún del 20%. Un factor pronóstico fundamental es el tiempo de demora en el diagnóstico y el tratamiento. La mayoría de los fallecimientos ocurren en los casos de abscesos múltiples en pacientes con enfermedades generales o inmunodeficiencia y bajo nivel de consciencia. Las secuelas son mínimas en los pacientes que curan con antibioterapia, y son mayores en los casos graves que requieren intervención quirúrgica mediante craniectomía. La secuela más frecuente es la epilepsia, que aparece en mayor proporción en los pacientes operados.

Los empiemas subdurales y epidurales posquirúrgicos casi siempre son debidos a estafilococo o bacterias gramnegativas. Con frecuencia requieren su drenaje quirúrgico, pero esto no es imperativo si son de pequeño tamaño. La combinación de ceftazidima/meropenem y la vancomicina (o cloxacilina) son los antibióticos de elección para cubrir empíricamente los microorganismos más habituales antes de recibir los resultados de los cultivos y el antibiograma.

Meningitis bacterianas subagudas y crónicas

Se considera que es subaguda una meningitis de 1 a 3 semanas de evolución y crónica la de más de 4 semanas. Las mismas causas están presentes en ambos grupos.

Se distinguen, a grandes rasgos, de las variedades agudas por varios hechos:

- Su presentación y su evolución son más lentas, con manifestaciones menos explosivas que las de las meningitis purulentas, y pueden limitarse a la cefalea, alteraciones del comportamiento o disminución de la vigilancia.
- La pleocitosis en el LCR es inferior casi siempre a 1.000/ml y, por ese motivo, el LCR sigue siendo claro. La pleocitosis es mixta, con presencia de linfocitos y segmentados en proporción variable. La mayoría de las infecciones virales producen pleocitosis de predominio linfocitario, mientras que en las infecciones bacterianas pueden predominar los segmentados.
- El paciente puede tener una enfermedad previa debilitante o estar inmunodeprimido.
- La primera PL puede ser inespecífica o negativa, y es preciso repetir varias punciones para detectar o cultivar el microorganismo causal, o identificar las células neoplásicas si se trata de una carcinomatosis meníngea. Las muestras de LCR han de ser abundantes (20 ml), y deben utilizarse técnicas de concentración para mejorar el resultado de los cultivos y de las otras pruebas de diagnóstico.

Las meningitis subagudas o crónicas de *líquido claro* plantean el diagnóstico diferencial con otra serie de procesos infecciosos y no infecciosos capaces de producir un síndrome meníngeo y cambios en el LCR parecidos (cuadros 15.1 y 15.2). Un dato decisivo en la orientación diagnóstica es la cifra de glucosa. Las principales meningitis subagudas o crónicas que cursan con glucosa baja son: tuberculosis, brucelosis, micosis y carcinomatosis, mientras que evolucionan con una cifra normal de glucosa la sífilis, la borreliosis, la sarcoidosis y la uveoneuraxitis. La meningitis carcinomatosa se estudia en el capítulo 21.

CUADRO 15.1 Causas posibles de una meningitis con líquido cefalorraquídeo «claro»

Infecciosas

Virus

Herpes zóster, herpes simple, enterovirus, parotiditis, sarampión, coriomeningitis linfocitaria, enfermedad de Mollaret

Bacterias

Meningitis purulenta parcialmente tratada, enfermedad de Lyme, neurosífilis, listeriosis, tuberculosis, brucelosis

Hongos

Criptococo, coccidioides, *Histoplasma*

Parásitos

Toxoplasma, cisticerco

Focos sépticos parameningeos

Absceso cerebral, empiema subdural, absceso epidural, osteomielitis vertebral o craneal

Material quirúrgico infectado

Catéteres intraventriculares o subaracnoideos (derivaciones de hidrocefalias, administración de fármacos)

No infecciosas

Sarcoidosis

Lupus eritematoso sistémico

Enfermedad de Behçet

Uveoneuraxitis

Meningitis carcinomatosa

Meningitis química (fármacos, contrastes)

Seudomigraña con pleocitosis (síndrome de HaNDL)

Encefalomielitis aguda diseminada

Intoxicación por metales pesados

Otras vasculitis.

HaNDL, cefalea con déficit neurológico transitorio y pleocitosis.

CUADRO 15.2 Fármacos capaces de producir meningitis aséptica

Antimicrobianos, antivirales y otros (trimetoprima, penicilina, isoniazida, pirazinamida, rifampicina, ciprofloxacino, metronidazol, cefalosporinas, valaciclovir, indinavir, sulfasalazina)

Antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, naproxeno, tolmetina, sulindaco, diclofenaco, ketoprofeno)

Inmunoglobulinas intravenosas

Anticuerpos monoclonales

Vacunación

Fármacos intratecales

Miscelánea (azatioprina, arabinósido de citosina, fluoxapiridina, lamotrigina, carbamazepina, alopurinol, imidazol)

Modificado de Képa L, Oczko-Grzesik B, Stolarz W, Sobala-Szczygiel B. Drug-induced aseptic meningitis in suspected central nervous system infections. *J Clin Neurosci*. 2005;12:562-4.

Meningitis tuberculosa

Etiología

El agente etiológico habitual es *Mycobacterium tuberculosis*. La tuberculosis del SNC siempre es secundaria a la infección de otro órgano. Su frecuencia va ligada a la prevalencia de la tuberculosis pulmonar o visceral en general.

La meningitis tuberculosa representa el 6% de las tuberculosis extrapulmonares (aproximadamente el 1% de todos los casos de enfermedad tuberculosa). En los países subdesarrollados con sistemas sanitarios precarios, la meningitis tuberculosa todavía es muy frecuente en la infancia y se desarrolla de 3 a 6 meses tras la primoinfección. En los países desarrollados, la vacunación con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) de los recién nacidos ofrece una protección próxima al 80% contra la meningitis tuberculosa, pero no todos los países la incluyen en su calendario vacunal. En los países desarrollados, la meningitis tuberculosa es más frecuente en los ancianos y en los adultos con enfermedades debilitantes, como el alcoholismo, las neoplasias, la diabetes, la insuficiencia renal crónica y la inmunodepresión (sida, fármacos inmunodepresores). Pero estos factores no modifican sensiblemente el cuadro clínico. En pacientes inmunodeprimidos (sida) se observan infecciones por otras micobacterias.

Existen otras manifestaciones neurológicas de la infección tuberculosa, como la compresión medular en el curso de una espondilodiscitis (mal de Pott), que se expone en el capítulo 19.

Patogenia

La meningitis tuberculosa se debe a la diseminación de los bacilos al espacio subaracnoideo a partir de un tuberculoma cerebral o parameningeo de origen hematógeno (nódulo de Rich). La diseminación hematógena está controlada por la inmunidad celular. De ahí la eficacia de la vacuna con BCG, que estimula esa respuesta inmune, y la sensibilidad aumentada de los pacientes con infección por el VIH. La meningitis puede coincidir o no con una reactivación de la infección fuera del SNC, con mayor frecuencia una tuberculosis pulmonar miliar.

Anatomía patológica

Los pacientes que fallecen por meningitis tuberculosa suelen llevar varias semanas de evolución. Se reconocen a simple vista los granulomas (fig. 15.7), que al microscopio contienen necrosis caseosa en su interior, histiocitos, células gigantes multinucleadas (fig. e15.3) y bacilos ácido-alcohol resistentes en la tinción de Ziehl-Nielsen. Se observan en las arteriolas signos prominentes de endoarteritis (v. fig. e15.3), y puede haber infartos cerebrales en territorios variados. En el 10% de los casos hay tuberculomas intraparenquimatosos. El infiltrado inflamatorio de las meninges tiene un claro predominio en las cisternas de la base, alrededor del tronco cerebral y en la cisura de Silvio. Las meninges están muy engrosadas y opacas, y el exudado es fibrinoso y organizado (fig. e15.4). Suele haber signos de hidrocefalia y enclavamiento.

Clínica

La meningitis tuberculosa rara vez tiene un comienzo agudo, como el de una meningitis purulenta o una meningitis viral aguda. El comienzo suele ser insidioso e inespecífico, con un síndrome de malestar general, inapetencia, pérdida de peso y febrícula, en ocasiones asociado con dolores abdominales, mialgias o sudoración nocturna. Al cabo de 1-4 semanas aparecen los síntomas neurológicos: cefalea, raquialgia, confusión mental, náuseas y vómitos. Las crisis epilépticas pueden ser la primera manifestación neurológica, y aparecen en la mitad de los pacientes durante el curso de la enfermedad. Los pares craneales están afectados en el 25% de los enfermos, los oculomotores y el nervio óptico con mayor frecuencia, seguidos

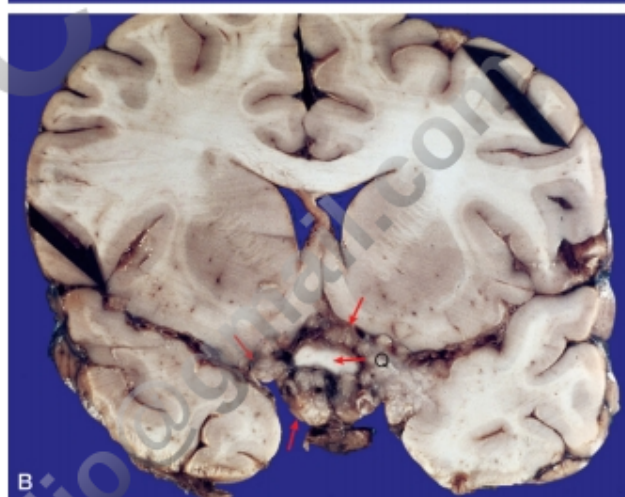
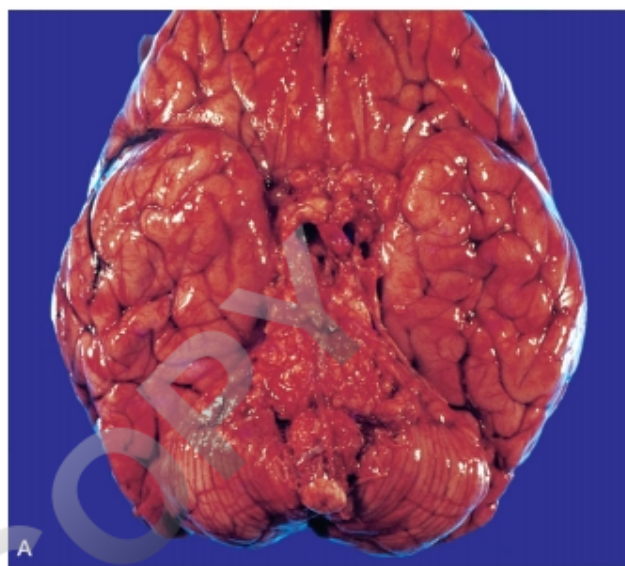


Figura 15.7 Meningitis tuberculosa. **A.** El exudado granulomatoso de predominio basal rodea el tronco cerebral. **B.** En el corte coronal se aprecia el quiasma (Q) rodeado de tuberculomas (flechas). Las flechas negras señalan otros tuberculomas en la superficie cortical.

del VII y VIII pares. En el fondo de ojo es posible observar tubérculos coroides, pero es un hallazgo poco frecuente, salvo en las formas miliares. El papiledema es común, tanto por HIC como por la aracnoiditis optoquiasmática. Es muy frecuente un SIADH por afectación hipotalámica secundaria a la aracnoiditis basal. La endoarteritis obliterante puede causar infartos cerebrales, que se expresan por hemiparesia y otros signos de lesión focal cerebral.

Tradicionalmente se establecen tres estadios de gravedad y de pronóstico en la meningitis tuberculosa:

1. **Estadio I:** sin déficit neurológico, síndrome meníngeo con nivel de vigilancia normal.
2. **Estadio II:** además del síndrome meníngeo, hay somnolencia, alteración de la conducta, déficit neurológico menor o paresia de pares craneales.
3. **Estadio III:** presencia de convulsiones, estupor o coma, déficit neurológico manifiesto (p. ej., hemiplejía).

Existe una relación directa entre el nivel de calidad de los sistemas de asistencia y el porcentaje de pacientes que ingresan en cada una de esas fases; en los países con buenos sistemas sanitarios no llega al 25% el porcentaje de pacientes que ingresan en estadio III, mientras que en el resto de países son más del 50% los pacientes que llegan en fases tan graves.

La propagación de la infección al canal raquídeo provoca una paraparesia o paraplejía que puede ser progresiva o brusca, por un infarto medular (arteritis de la arteria espinal anterior). Los pacientes presentan dolor en cinturón en el nivel de la lesión medular e irradiado como radiculalgias a las piernas. Aparece vejiga neurogénica y es posible el íleo paralítico. Puede haber una tetraplejía si el nivel de la aracnoiditis es cervical.

Diagnóstico

En los países desarrollados con baja incidencia de tuberculosis en general, es preciso que los médicos eleven su sospecha hacia la meningitis tuberculosa en inmigrantes de zonas endémicas, inmunodeprimidos por cualquier causa, alcohólicos y drogadictos.

El 50% de los pacientes han tenido contacto con personas infectadas. La intradermoreacción de Mantoux es positiva en el 30-80% de los adultos y en el 90% de los niños. La radiografía de tórax detecta signos de tuberculosis residual en el 40-75% de los casos, pero no llegan al 10% los que son activos. El diagnóstico descansa, por tanto, en el análisis del LCR. Un patrón miliar en la radiografía de tórax es altamente indicativo de enfermedad tuberculosa.

El LCR está a presión elevada y es patológico en el 100% de los pacientes. Contiene entre 50 y 500 linfocitos/ μ l (límites de 5 a 2.000). En estadios iniciales puede haber una fórmula mixta con mono- y polimorfonucleares y, de hecho, este es un dato importante en el diagnóstico diferencial frente a meningitis virales. En unos días (hasta 1 mes), la fórmula vira hacia el predominio linfocitario. La pleocitosis puede faltar en pacientes con infección por el VIH y en ancianos. La proteinorraquia se incrementa a lo largo de la enfermedad y puede alcanzar valores superiores a 500 mg/100 ml. La glucorraquia está disminuida, en el rango de 20-40 mg/100 ml o aun menos, si la evolución es prolongada. Los datos básicos de pleocitosis e hipoglucorraquia están presentes en el 85% de los pacientes.

La actividad de la enzima adenosina desaminasa (ADA) está incrementada en el LCR. En un paciente con meningitis linfocitaria, un nivel de ADA por debajo de 4 ayuda a descartar la meningitis tuberculosa; un nivel entre 4 y 8 es inespecífico y por encima de 8 apoya el diagnóstico de meningitis tuberculosa, con una sensibilidad próxima al 60% y una especificidad del 96%. Puede haber falsos positivos (citomegalovirus [CMV], criptococosis, candidiasis, linfoma).

La tinción de Ziehl-Nielsen permite un diagnóstico de certeza precoz, pero es poco sensible (< 30%); su sensibilidad aumenta si se hacen hasta tres PL. El cultivo del LCR en medio de Löwenstein resulta diagnóstico en aproximadamente el 75% de los casos, pero su tardanza (4-6 semanas) no permite tomar una decisión terapéutica inmediata. La PCR es la ideal por su rapidez y especificidad (100%), pero su sensibilidad varía dependiendo de la técnica utilizada, desde el 40 hasta el 100% (cifras medias del 56%), lo que la invalida para descartar una meningitis tuberculosa. Es positiva incluso en los pacientes ya tratados durante las primeras 2 o 3 semanas.

El LCR puede empeorar por aumento de la pleocitosis o del porcentaje de polinucleares en las primeras 2 semanas después del diagnóstico, aun con el enfermo en tratamiento correcto (respuesta paradójica), por lo que sirve de poco en el seguimiento inmediato de la eficacia terapéutica. Es mucho más importante la situación del paciente, en especial el nivel de vigilancia, los signos meníngeos, la fiebre y el estado general. El LCR mejora si la evolución es favorable pasadas las primeras 2 semanas. En los pacientes con respuesta paradójica inicial del LCR es más frecuente el desarrollo de tuberculomas. La persistencia de una reacción celular muy alta con proteínas en aumento y glucosa baja debe hacer pensar en un error de diagnóstico o en una resistencia del microorganismo al tratamiento. La normalización del LCR puede tardar meses, sobre todo la proteinorraquia; la glucorraquia se suele normalizar en los primeros 2 meses.

Es obligado practicar una TC craneal para detectar tuberculomas o hidrocefalia. En los primeros días se puede observar el realce de las meninges de la base con el contraste i.v. (fig. 15.8) en aproximadamente el 85% de los casos. La sensibilidad de la RM es mucho mayor que la de la TC, y permite apreciar mejor el engrosamiento meníngeo y los posibles tuberculomas (20% de los pacientes). Los tuberculomas pueden ser únicos (fig. 15.9) o múltiples. Su localización más frecuente en los adultos es supratentorial. Suelen ser de pequeño tamaño y con realce en anillo. Los tuberculomas pueden observarse en ausencia de meningitis y pueden aparecer en el curso de la meningitis como reacción paradójica, a pesar del tratamiento correcto. Si el tratamiento tiene éxito, los tuberculomas dejan

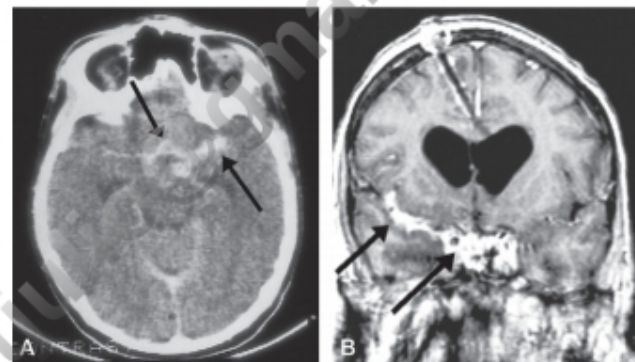


Figura 15.8 Meningitis tuberculosa. A. TC craneal. Captación de contraste en las meninges basales. B. RM craneal. El exudado basal que capta contraste se extiende hacia la cisterna de Silvio. Obsérvese el drenaje para aliviar la hidrocefalia aguda.

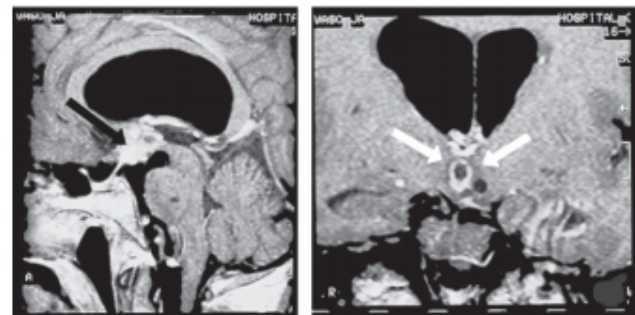


Figura 15.9 RM con gadolinio. Tuberculoma infundibular y en el tercer ventrículo con hidrocefalia.

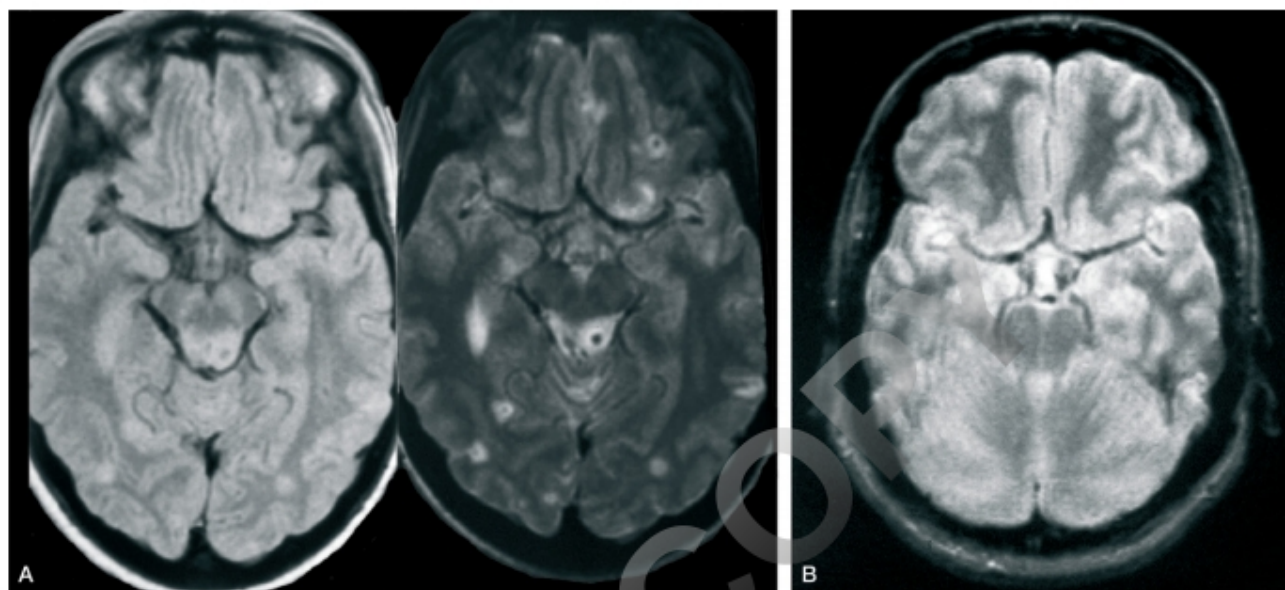


Figura 15.10 Tuberculomas múltiples. Antes (A) y después (B) del tratamiento.

de ser visibles (figs. 15.10 y e15.5). Es posible que algunos se calcifiquen y sean la base de las calcificaciones nodulares corticales que se encuentran incidentalmente en la TC de los adultos practicada por otro motivo.

Tratamiento

Es sumamente importante que sea precoz. Está justificado proceder de una manera empírica y tratar como tuberculosa toda meningitis subaguda con la glucosa baja en el LCR o con paresia de nervios craneales hasta que se disponga de los resultados del laboratorio que la confirmen o demuestren otra etiología. La terapéutica antituberculosa no interfiere en el diagnóstico correcto de la brucelosis, la criptococosis o la carcinomatosis meníngea, que son las principales alternativas. Por el contrario, demorar el tratamiento, aunque sea solo unos días, puede hacer irreversible la evolución de una meningitis tuberculosa.

La pauta recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para un adulto es la que asocia cuatro fármacos (rifampicina, 600 mg/día; isoniazida, 300 mg/día; pirazinamida, 1.500 mg/día, y etambutol, 15-20 mg/kg durante 2 meses), seguida de rifampicina e isoniazida durante 4 meses, pero otras autoridades recomiendan prolongar el tratamiento hasta 12 meses. Las quinolonas, especialmente moxifloxacino, se incluyen hoy en día en algunas pautas. Un ensayo reciente en Vietnam que comparaba el régimen antibiótico estándar con otro en el que se incrementó la dosis de rifampicina a 15 mg/kg y se añadió levofloxacino (20 mg/kg) no mostró diferencias en la mortalidad, que fue cercana al 30%. Esta elevada mortalidad contrasta con otra experiencia en Sudáfrica, en donde con el tratamiento estándar durante 6 meses la mortalidad en niños, la mayoría de ellos en estadios II y III, fue del 3,8% (todos ellos en estadio III). Resultados tan dispares se pueden explicar por las diferencias en otras medidas de tratamiento como el uso de corticoides, el control de la HIC o el de la hidrocefalia.

Si se sospecha que puede tratarse de una bacteria resistente, bien por el ambiente o lugar de procedencia del paciente, o bien por haber sido tratado previamente de tuberculosis o por una evolución grave y tórpida del cuadro clínico, se recomienda prolongar el tratamiento hasta los 18-24 meses.

La toxicidad de estos fármacos es elevada y exige vigilar con frecuencia la hematimetría, la batería de pruebas hepáticas y la función renal. Además, si los pacientes toman etambutol hay que controlar la función visual (agudeza y discriminación de colores) y, si reciben estreptomycin, la función del VIII par (audiograma y pruebas vestibulares). La pirazinamida incrementa el ácido úrico y el riesgo de ataques de gota. La piridoxina previene la neuropatía asociada al uso de isoniazida.

Los corticoides se indicaban antiguamente en casos individuales, pero los ensayos clínicos han demostrado que dexametasona (16 mg/día en adultos y 8 mg/día en niños) disminuye en unas series la mortalidad y en otras las secuelas, por lo que se debe indicar en todos los pacientes con meningitis tuberculosa (pacientes con VIH negativo) en dosis plenas durante 3 semanas y descenso progresivo en otras 3 semanas. También se indican los corticoides en los pacientes con tuberculomas que crecen durante el tratamiento antituberculoso (expansión «paradójica»).

Ante cualquier síntoma de empeoramiento del nivel de consciencia hay que practicar una TC para detectar el desarrollo de una hidrocefalia o un tuberculoma expansivo. Si se comprueba una hidrocefalia aguda en la primera fase puede ser necesaria una derivación externa y, más tarde, una válvula definitiva.

En la fase aguda se debe prestar una atención especial al equilibrio hidroelectrolítico; la hiponatremia, bien por el SIADH o bien por un síndrome natriurético hiponatremico, es tan frecuente que el control iónico debe ser diario; una hiponatremia con edema cerebral puede desencadenar en estos casos una HIC aguda mortal. El resto del tratamiento sintomático (antitérmicos, antiepilépticos, alimentación, etc.) seguirá las pautas habituales.

Pronóstico

La evolución natural de la meningitis tuberculosa es hacia el coma, por hidrocefalia e HIC, seguida de muerte en el plazo de algunas semanas; esta era la evolución del 100% de los pacientes antes de los fármacos antituberculosos. El pronóstico depende, actualmente, de la edad del paciente (peor si < 5 o > 50 años) y del nivel de consciencia en el momento de iniciar el tratamiento. Así, los pacientes en el estadio III antes descrito tienen una mortalidad que sobrepasa el 30% y alcanza el 50% si el retraso del diagnóstico y del tratamiento supera los 2 meses. La resistencia combinada a dos fármacos (isoniazida y rifampicina) se asocia con una elevada mortalidad. Un fármaco alternativo es rifabutina, que es eficaz también frente a *Mycobacterium avium intracellulare*.

Las secuelas graves se observan en el 15-20% de los pacientes. También están relacionadas con el retraso en el inicio del tratamiento y se deben a la fibrosis y cicatrización meníngea (aracnoiditis). Las principales son: atrofia óptica, panhipopituitarismo, hidrocefalia, epilepsia, sordera y parálisis de otros pares craneales, tetraparesia o paraparesia espástica. Algunas de estas secuelas pueden aparecer pasado un tiempo, como, por ejemplo, la insuficiencia hipofisaria y la atrofia óptica por aracnoiditis adhesiva. En estos casos, los granulomas de la región supraselar calcificados pueden simular un craneofaringioma (v. fig. 15.9). También se desarrollan tardíamente los quistes siringomiélicos (v. cap. 19) o los síndromes de cola de caballo por las aracnoiditis espinales (fig. e15.6). Las arteritis (fig. e15.7) dan lugar a infartos cerebrales.

Neurobrucelosis

Etiología

Brucella es un cocobacilo gramnegativo aerobio intracelular facultativo. Las especies *mellitensis*, *abortus* o *suis* pueden infectar al hombre; la primera es la que más frecuentemente produce neurobrucelosis. El reservorio de *Brucella* son los animales (cabras y ovejas principalmente). El hombre se contagia por vía gastrointestinal al ingerir leche o derivados cocidos de forma insuficiente, o bien a través de la piel erosionada, conjuntiva y pulmones, al manipular animales enfermos (es el caso de los pastores, veterinarios y matarifes). En los países desarrollados, la brucelosis ha sido casi erradicada, pero aún quedan muchas zonas endémicas en las que la incidencia es elevada, como, por ejemplo, en los países del norte de África y Turquía. Solo el 5% de los pacientes con brucelosis tienen complicaciones neurológicas.

Anatomía patológica

La infección del SNC por *Brucella* produce una inflamación subaguda-crónica de tipo linfomonocitario que puede afectar al cerebro, a la médula y a las raíces espinales, bien de manera difusa o bien formando granulomas y abscesos. También produce vasculitis con infartos cerebrales o medulares.

Clínica

Los síntomas neurológicos pueden aparecer sin antecedentes de haber padecido la enfermedad sistémica, o cuando esta ha sido tan leve que no se ha diagnosticado. Lo habitual es que la neurobrucelosis se acompañe de otros síntomas de la enfermedad sistémica cuando acontece en la fase precoz de bacteriemia (fiebre, síndrome de decaimiento general, linfadenopatías,

hepatoesplenomegalia, orquitis, dolores musculares), o bien que las manifestaciones neurológicas aparezcan como una complicación retardada meses o años después de la infección general.

La neurobrucelosis produce una meningitis subaguda indistinguible de una meningitis tuberculosa. En las variedades de meningoencefalitis más crónicas los pacientes presentan síntomas de deterioro mental, a veces con muy escasos signos o síntomas focales, pero con frecuente asociación de crisis epilépticas.

La vasculitis puede dar lugar a ictus de tipo lacunar subcortical, a una encefalopatía sin ictus con alteración difusa de la señal de la sustancia blanca hemisférica y, más raramente, a hemorragia subaracnoidea o mielopatía transversa por infarto medular. La médula puede verse afectada también de manera secundaria por una espondilodiscitis con absceso epidural.

La afectación de múltiples raíces sacras y lumbares o de nervios craneales por una aracnoiditis es característica y a veces protagoniza el síndrome clínico. La sordera neurosensorial es muy frecuente. Otras manifestaciones más raras son neuritis óptica, trombosis de senos duros e hidrocefalia.

Diagnóstico

Dada la presentación clínica tan variada de la neurobrucelosis, su diagnóstico requiere un apoyo de laboratorio. El patrón del LCR incluye pleocitosis linfocitaria, elevación de las proteínas y descenso de la glucosa. La gammaglobulina está muy elevada con bandas oligoclonales, al contrario que en la meningitis tuberculosa.

El diagnóstico se basa en el aislamiento de *Brucella* de la sangre o del LCR (< 50% de los casos) o en las técnicas serológicas. La sensibilidad del cultivo mejora si se hace directamente de la aguja de PL en condiciones anaerobias. La prueba del rosa de Bengala en el LCR y la sangre tiene un escaso porcentaje de falsos negativos. El método de ELISA detecta anticuerpos IgG frente a antígenos del microorganismo, tanto en sangre como en el LCR.

La RM es más sensible que la TC para observar las lesiones tanto cerebrales como medulares. Se aprecian varios cambios: a) hiperseñal y captación difusa de las meninges con o sin granulomas e hidrocefalia; b) abscesos intracerebrales o intramedulares; c) infartos lacunares; d) hiperseñal difusa de la sustancia blanca hemisférica (sugestiva de vasculitis), y e) captación de contraste por las raíces espinales inflamadas (a veces solo las anteriores).

Tratamiento

En la neurobrucelosis se recomiendan tres fármacos juntos (doxiciclina, 100 mg/12 h; gentamicina, 240 mg/día i.m., y rifampicina, 600 mg/24 h) durante al menos 12 semanas. En otras pautas se sustituye el aminoglucósido por ceftriaxona o cotrimoxazol. El objetivo del tratamiento debe ser la normalización de las células en el LCR. Son frecuentes los fracasos terapéuticos, que obligan a repetir y cambiar las tandas de tratamiento.

Meningitis eosinófila

Es la que presenta más de 10 eosinófilos/ml en el LCR o por encima del 10% del total de leucocitos. En tales casos se debe buscar una etiología parasitaria o por hongos (coccidioides, angiostrongiloides, cisticercos, *Schistosoma*, larva *migrans*

o fasciolosis). La más frecuente en la especie humana es la producida por *Angiostrongylus cantonensis*. Otras causas no infecciosas son el síndrome hipereosinofílico idiopático, las derivaciones ventriculares, los contrastes o antibióticos intratecales, la carcinomatosis meníngea, la administración de ibuprofeno o ciprofloxacino, la sarcoidosis y el linfoma de Hodgkin u otras enfermedades hematológicas. El tratamiento específico dependerá del microorganismo causal.

Infecciones del sistema nervioso central por espiroquetas

Las dos principales variedades están producidas por *Treponema pallidum* y *Borrelia burgdorferi* (Bb). Ninguno de estos dos microorganismos produce una reacción piógena y tampoco atacan directamente a las neuronas. La infección primaria del SNC en ambos casos es meníngea, y solo secundariamente producen meningitis crónica, vasculitis e invasión del parénquima cerebral.

Neurosífilis

La incidencia de sífilis primaria (infección por *T. pallidum*) continúa siendo elevada en muchos países (la OMS calcula 12 millones de nuevos casos al año) y, sobre todo, en determinados ambientes con relaciones sexuales promiscuas no protegidas. En esos ambientes es frecuente la coinfección por el VIH.

Hay manifestaciones neurológicas en todos los estadios de la sífilis, pero su base patológica y su sintomatología son diferentes. En el estadio primario (chancro) ocurre una meningitis linfocitaria, que puede ser asintomática y solo se detecta si se hacen PL sistemáticas. Esta neuroinfección inicial puede remitir espontáneamente. En los estadios secundario y terciario se produce una meningoencefalitis crónica. Los gomas aparecen en cualquier momento de la evolución crónica, asociados o no con crisis epilépticas y con otras formas de neurosífilis.

Etiología y patogenia

Hay una variedad de sífilis congénita adquirida intraútero o en el parto y otra adquirida en el adulto, en general por vía sexual u otro tipo de contacto íntimo. *T. pallidum* puede alcanzar el SNC muy pronto tras el contagio, pues hay una reacción inflamatoria en el LCR en el 25% de los pacientes en la fase del chancro. Esta reacción es fugaz. Menos del 10% de los pacientes con sífilis desarrollan en su historia natural una neurosífilis tardía. La afirmación tradicional de que el tratamiento eficaz de la sífilis primaria y latente previene la neurosífilis está en revisión por los datos epidemiológicos en contra.

Clasificación

Existen diversas maneras de clasificar la sífilis: por el tiempo de evolución, por su actividad, por los órganos afectados, etc. Tradicionalmente se distinguen: *a*) el período primario o del chancro de inoculación; *b*) el período secundario o sistémico durante el que aparecen la erupción cutánea (roséola), los condilomas, la alopecia, las manchas mucosas, la fiebre, el malestar y las linfadenopatías (en esta fase el paciente es muy contagioso); *c*) el período de latencia tras el secundario, en el que el paciente puede permanecer indefinidamente, sufrir rebotes o pasar al siguiente período, y *d*) el período terciario, con las manifestaciones viscerales, vasculares y neurológicas tardías.

La sífilis adquirida intraútero (congénita) es muy rara incluso en los países con alta prevalencia de sífilis. Los casos graves provocan el aborto (habitualmente de un feto macerado con lesiones cutáneas). Casos menos graves se manifiestan por múltiples anomalías neurológicas (oligofrenia, hidrocefalia, sordera, atrofia óptica) acompañadas de alteraciones óseas y del desarrollo. Excepcionalmente, la sífilis congénita no diagnosticada da lugar a una neurosífilis tardía en la infancia o la juventud.

Los tipos clásicos clínico-patológicos de neurosífilis establecidos en la era preantibiótica son: meningitis linfocitaria (sintomática o asintomática), sífilis meningovascular (cerebral o medular), parálisis general progresiva (PGP), tabes dorsal y gomas. En la era postantibiótica estos tipos clínico-patológicos han ido cambiando sustancialmente. Los límites temporales y clínicos entre la sífilis meningovascular y la PGP se han borrado, y es más conveniente englobarlos en un concepto de meningoencefalitis crónica, independientemente de la manifestación principal (ictus, paraplejía, deterioro cognitivo, alteraciones oculares, etc.). La tabes dorsal se ha hecho absolutamente excepcional.

En las últimas décadas, la coinfección por la sífilis y el VIH es frecuente en ciertos colectivos o en algunos países. A todo paciente positivo para una de esas infecciones se le debe proponer ser analizado para la otra. Padecer sífilis hace más fácil transmitir el VIH (por las lesiones cutáneas) y puede agravar la inmunodeficiencia. La sífilis tiene manifestaciones atípicas en los pacientes con VIH positivo; por ejemplo, la fase primaria es menos sintomática, la fase secundaria puede ser más agresiva, con más manifestaciones neurológicas y oculares y, sin embargo, las serologías se hacen a veces positivas con retraso y pueden ser falsamente negativas. En los pacientes con VIH positivo la sífilis primaria se trata de manera estándar, pero en algunos consensos de expertos se recomienda un tratamiento más prolongado, como en la sífilis latente (3 semanas) e, incluso, el régimen indicado para la neurosífilis, a pesar de lo cual las recaídas son más numerosas.

Diagnóstico

Diagnóstico de sífilis

Descansa en la detección de la espiroqueta en las lesiones cutáneas de la fase primaria y secundaria (que requieren experiencia en el examen de los exudados en campo oscuro) y en las pruebas no treponémicas (reagínicas), como la del Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) y la reagina plasmática rápida (RPR), o en las pruebas treponémicas, como la prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-Abs), el enzoinmunoanálisis (EIA) y la hemaglutinación.

Las pruebas no treponémicas son muy útiles por su sencillez, bajo coste, positivación precoz y alta sensibilidad, pero su especificidad es algo baja, pues muchas otras infecciones o enfermedades sistémicas dan resultados falsamente positivos. Todo resultado positivo en el VDRL/RPR debe confirmarse con una prueba treponémica. El VDRL/RPR permite una titulación semicuantitativa para seguir la evolución del proceso. Estas reacciones van aumentando el título en las fases precoces de la enfermedad y descienden con el tratamiento, pero su título también declina espontáneamente y puede llegar a ser negativo en casos de sífilis tardía. Otro inconveniente, si bien raro, del VDRL/RPR es un falso negativo por el fenómeno de *prozona*

(una gran cantidad de anticuerpos bloquea la reacción antígeno/anticuerpo en una muestra no diluida).

Las pruebas treponémicas, más costosas y difíciles de practicar, tienen la ventaja de ser más específicas, con pocos falsos positivos (borreliosis, lepra, malaria, leptospirosis, lupus eritematoso, mononucleosis, fiebre recurrente), pero nunca se negativizan, por lo que no permiten distinguir una infección reciente de una antigua. Otro posible motivo de falso positivo es recibir inmunoglobulinas que contengan anticuerpos anti-*Treponema*.

Recientemente se han introducido test inmunocromatográficos fáciles de practicar y de lectura rápida, que pueden ser útiles en el cribado, pero no son suficientemente sensibles y específicos para sustituir a las pruebas treponémicas clásicas.

Diagnóstico de neurosífilis

Exige pruebas adicionales a la serología de la sangre. No todo paciente con sífilis y una clínica neurológica tiene neurosífilis. El antecedente del contagio es poco fiable, pues muchos enfermos lo ignoran o lo ocultan deliberadamente.

El diagnóstico de neurosífilis radica en un equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de laboratorio (fig. 15.11). Las pruebas no treponémicas (VDRL) en el LCR son poco sensibles y pueden dar falsos negativos (hasta el 25% de los pacientes), mientras que las pruebas treponémicas (FTA-Abs) dan más falsos positivos por diversas razones, entre ellas la difusión de inmunoglobulinas de la sangre al LCR o la contaminación con hematíes durante la PL (se ha calculado que unos pocos hematíes son suficientes para *positivizar* el FTA-Abs

del LCR). A la inversa, las pruebas treponémicas negativas en LCR tienen un gran valor para *excluir* el diagnóstico de neurosífilis en caso de duda. A su vez, un VDRL positivo en el LCR *confirma* el diagnóstico de neurosífilis.

Por todo lo anterior, es preciso llegar a ciertas convenciones para el diagnóstico de neurosífilis, y tener en cuenta no solo los resultados de las pruebas serológicas, sino también el análisis bioquímico y citológico del LCR, así como el cuadro clínico del enfermo. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) consideran el diagnóstico de *neurosífilis confirmada* cuando un paciente con sífilis o con un test treponémico positivo en sangre presenta un VDRL positivo en el LCR, y de *neurosífilis presunta* cuando el VDRL es negativo en el LCR pero hay una pleocitosis o hiperproteíorraquia y la clínica es sugestiva (en ausencia de otra etiología). Es en estos casos en los que una prueba treponémica en el LCR descarta, en opinión de muchos expertos, una neurosífilis.

Otras anomalías que se encuentran en el LCR son la elevación de linfocitos y células plasmáticas y la elevación de proteínas con aumento de la fracción IgG y bandas oligoclonales, mientras que la glucosa es normal.

Se deberá realizar una PL para descartar neurosífilis en aquellos pacientes con sífilis que presenten alguna de las siguientes características: a) clínica neurológica, oftalmológica o de la esfera otorrinolaringológica; b) sífilis terciaria activa, y c) fallo del tratamiento i.v. en paciente con VIH si la cifra de CD4 es inferior o igual a 350 células/ μ l o si el título de VDRL o RPR es mayor o igual a 1:32.

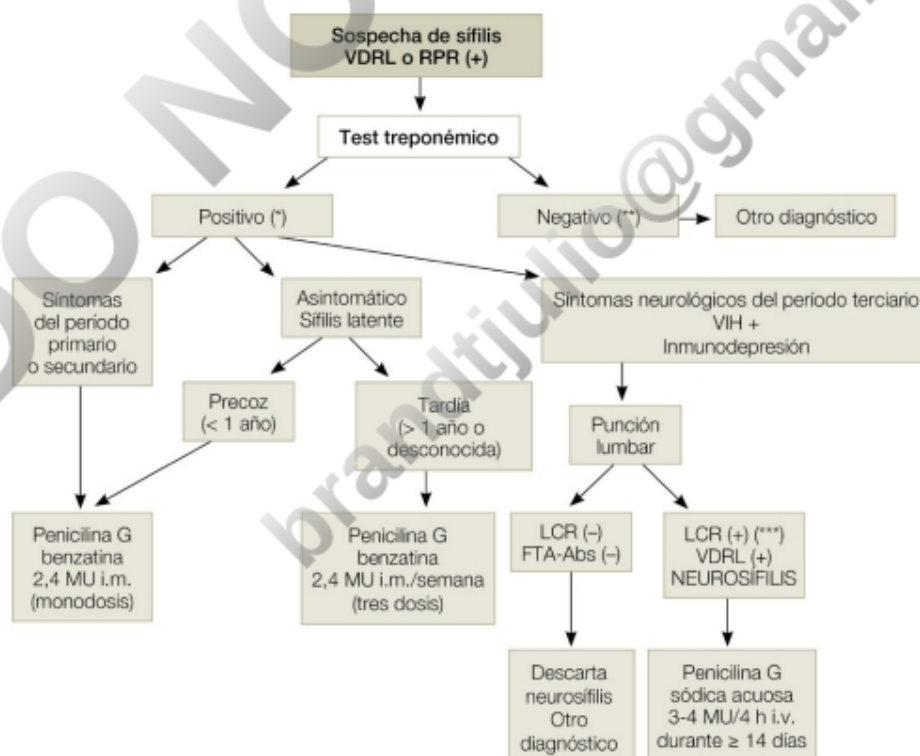


Figura 15.11 Diagrama diagnóstico de neurosífilis por el laboratorio. *Los test treponémicos pueden dar falsos positivos. **Los test treponémicos pueden dar falsos negativos. ***LCR (+) se refiere a pleocitosis con aumento de proteínas totales y de gammaglobulinas (con bandas oligoclonales). El VDRL (+) confirma el diagnóstico de neurosífilis, y el FTA-Abs (-) lo descarta. FTA-Abs, absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes. i.m., intramuscular; LCR, líquido cefalorraquídeo; MU, millones de unidades; RPR, reagin plasmática rápida; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory.

Síndromes clínico-patológicos

Meningoencefalitis

Las manifestaciones clínicas fundamentales de la neurosífilis se deben a una inflamación meníngea y parenquimatosa subaguda o crónica.

La clínica neurológica más precoz en el período secundario es una meningitis generalmente leve con sordera, parálisis facial o de otros pares craneales, uveítis, neurorretinitis y dolores de tipo radicular, además de la roséola, linfadenopatía, fiebre y afectación del estado general. El LCR presenta una moderada pleocitosis, con ligera elevación de las proteínas y glucosa normal.

En una fase más crónica la inflamación se extiende a los vasos, con endoarteritis de las arteriolas de mediano calibre (figs. e15.8 y e15.9), y al parénquima, en donde produce una encefalitis crónica (fig. e15.10). En esta fase, y aunque el LCR sigue siendo patológico, no hay signos meníngeos. Las manifestaciones clínicas son variadas e incluyen: cefalea, infartos cerebrales de repetición, parálisis de nervios craneales, crisis epilépticas, paraplejía aguda por infarto medular y paraparesia espástica progresiva sin o con amiotrofias de las manos (que simulan una enfermedad de las motoneuronas) por paquimeningitis cervical. Las crisis epilépticas pueden ser generalizadas o focales, e incluso en forma de estado de mal parcial complejo. Puede haber síntomas y signos de deterioro cognitivo, alteraciones de conducta, alucinaciones, delirios y franca psicosis. Esta variedad psiquiátrica crónica es la que se denominaba clásicamente como PGP y se asociaba a menudo con temblor y mioclonías. Al deterioro cognitivo y de la marcha puede contribuir la formación de una hidrocefalia de tipo *normotensivo* (v. caps. 12 y 26).

Tabes dorsal

Es muy rara hoy día. Se debe a una meningitis crónica perimedular que estrangula las raíces posteriores y produce la degeneración de los axones ascendentes en los cordones posteriores (figs. 15.12 y e15.11) (*tabes* significa atrofia o consunción). Las neuronas de los ganglios de las raíces posteriores son normales (fig. e15.12). La *tabes dorsal* predomina en los segmentos lumbosacros de la médula y, por ello, la sintomatología es predominante en las piernas y en las vísceras perineales o abdominales. Excepcionalmente, la *tabes* es cervical y la clínica predomina en los brazos. Se asocian lesiones en el quiasma óptico y en el *tectum* mesencefálico que explican las anomalías visuales (atrofia óptica) y pupilares asociadas. Los pacientes suelen tener lesiones cardiovasculares (aortitis) (fig. e15.13). Las infecciones urinarias, las úlceras neurotróficas y la propia infección sífilítica crónica inducen amiloidosis secundaria (renal, hepática, etc.).

El 90% de los pacientes presentan la triada clásica: dolores lancinantes en las piernas, arreflexia aquilea y pupilas de tipo Argyll Robertson (v. cap. 6). Los dolores pueden afectar al periné y al abdomen (*crisis gástricas* que simulan un abdomen agudo). Hay disfunción eréctil y de esfínteres e hipotensión ortostática. La arreflexia se asocia con la pérdida de la sensibilidad propioceptiva, con ataxia sensitiva de tipo cordonal posterior (Romberg positivo). Se producen artropatías neurogénicas (incluso con fracturas) en la columna, las caderas y las rodillas (fig. 15.13), y úlceras neurotróficas en los pies que son típicamente indoloras. La atrofia óptica puede llevar a la ceguera unilateral o bilateral. Muchos pacientes con *tabes dorsal* tienen alguno o varios de los síntomas de la meningo-

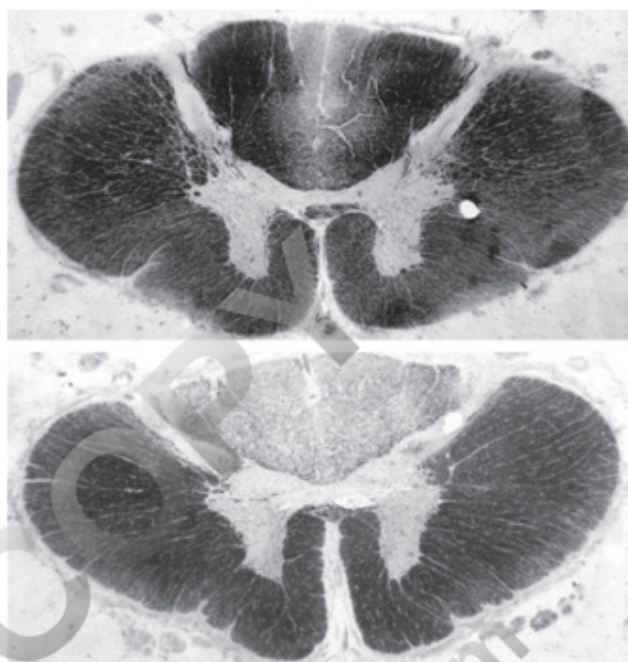


Figura 15.12 Tabes dorsal. Atrofia y palidez de los cordones posteriores de la médula en una tinción de mielina.



Figura 15.13 Artropatías en la tabes dorsal. A. Destrucción de la cabeza del fémur izquierdo. B. Artropatía de la rodilla derecha.

encefalitis crónica descritos en el apartado anterior (*taboparálisis* de los clásicos).

En el diagnóstico diferencial deben incluirse polineuropatías de predominio sensitivo y trófico como la diabetes, la lepra, alcoholismo-desnutrición, la neuropatía sensitiva familiar y paraneoplásica, lesiones compresivas o disrafias del cono medular y cola de caballo, y la degeneración combinada por déficit de vitamina B₁₂.

El LCR es normal en el 5-10% de los enfermos con evolución muy larga, en los cuales el diagnóstico será exclusivamente clínico; esto es delicado, especialmente en los casos en que se ignora el antecedente del contagio.

Gomas sifilíticas

Son masas expansivas debidas a una reacción granulomatosa exuberante pero bien localizada por la respuesta inmunitaria del individuo. Se presentan como procesos expansivos intraparenquimatosos (cerebrales o medulares) o del hueso. Pueden desarrollarse en cualquier fase de la sífilis, pero son más frecuentes en las formas tardías. La clínica y las imágenes son inespecíficas, y muchos casos se diagnostican en la anatomía patológica. Es posible su extirpación quirúrgica.

Tratamiento

El tratamiento recomendado para todas las formas de neurosífilis, incluidas las manifestaciones cocleares (sordera neurosensorial) y oculares (uveítis, retinitis o neuritis óptica), es la penicilina G acuosa cristalina, 3-4 MU/4 h/i.v./día durante 14 días. Una alternativa (con más recaídas) es penicilina G procaína, 2-4 MU/día i.m. durante 10-14 días, asociada con probenecida, 500 mg/6 h por vía oral. En ambos casos el tratamiento se continúa con penicilina benzatina, 2,4 MU/i.m./semana durante 3 semanas. En los pacientes alérgicos a la penicilina en los que no es posible la desensibilización, se recomienda doxiciclina en dosis de 200 mg/12 h durante 28 días o ceftriaxona a razón de 2-4 g/día durante 14 días. La reacción de Jarisch-Herxheimer rara vez es grave, pero se han descrito casos mortales y se trata con corticoides.

La penetración de los antibióticos en el oído interno es mala, por lo que en los pacientes con cocleopatía o vestibulopatía se recomienda prolongar el tratamiento al menos 6 semanas.

Un dilema difícil es el de los pacientes con sintomatología neurológica, serología en sangre positiva y LCR normal, en quienes no se encuentra otra etiología para el cuadro clínico. Algunos expertos son partidarios de tratarlos empíricamente como portadores de neurosífilis, aunque no se haya probado. También se recomienda tratar a los pacientes con VDRL positivo en sangre que tienen un LCR patológico, aunque el VDRL en el LCR sea negativo.

Se recomienda seguir la evolución del LCR cada 6 meses hasta 2-3 años. Es de esperar que a los 6 meses el recuento celular sea normal y que la cifra de proteínas haya disminuido. Si se vuelve a incrementar la cifra de células o no vuelve a la normalidad en 2 años es recomendable repetir el tratamiento durante 21 días. También se considera indicado el tratamiento si aumentan más de cuatro diluciones los títulos de VDRL en el LCR en dos determinaciones consecutivas.

Si el tratamiento es efectivo, parte de la sintomatología revierte o permanece estática. Los síndromes muy crónicos de tabes o demencia parálisis con lesiones graves degenerativas no mejoran. Los pacientes son susceptibles de tratamientos sintomáticos. Así, en la tabes proceden el cuidado de la vejiga

neurógena, la profilaxis de las infecciones urinarias, el tratamiento ortopédico de las artropatías y la prevención, desinfección y cuidados de las úlceras neurotróficas. La carbamazepina y otros antiepilépticos son eficaces para los dolores lancinantes. En las crisis gástricas o abdominales son útiles los atropínicos. Los pacientes con crisis epilépticas y psicosis precisan antiepilépticos y antipsicóticos.

Neuroborreliosis

La borreliosis es una enfermedad causada por una espiroqueta (*Borrelia burgdorferi* [Bb]), que puede afectar a la piel, el sistema nervioso, el corazón, las articulaciones y los ojos. El término neuroborreliosis engloba los cuadros descritos previamente como síndrome de Bannwarth (Alemania), síndrome de Garin-Boujadoux (Francia) o enfermedad de Lyme (EE. UU.).

Etiología

Existen varias especies de Bb que tienen distintas tendencias patogénicas y tropismos variados por unos u otros tejidos, lo que puede explicar variaciones en el cuadro clínico.

El ciclo vital de Bb es complejo. Necesita un reservorio (un animal), y el vector para el hombre es la garrapata en fase de ninfa. No todas las garrapatas transmiten Bb, sino solo las del género *Ixodes*, diferentes entre Europa y EE. UU. La borreliosis tiene algunos focos endémicos relacionados con factores climáticos (bosques húmedos necesarios para la supervivencia de las garrapatas) y con el reparto de sus diferentes géneros. La enfermedad es más frecuente en niños y jóvenes.

Clínica

La infección por Bb puede ser asintomática, limitada a la lesión cutánea con ligeros síntomas generales de tipo gripal, o bien puede alcanzar por diseminación diversos órganos y sistemas.

La clínica de la neuroborreliosis se divide en tres estadios, al modo clásico de la neurosífilis. Otros autores distinguen entre formas localizadas o generalizadas (precozes y tardías) según la difusión de la sintomatología y de los órganos afectados. Puede haber superposiciones entre las manifestaciones de estos estadios, o puede que el paciente en fase tardía no refiera los síntomas propios de las fases precozes:

1. **Estadio primero (fase precoz localizada).** Comienza a los 1-30 días de la picadura. Se caracteriza por eritema *migrans*, situado habitualmente alrededor de la picadura, y un síndrome pseudogripal inespecífico. El eritema crece, característicamente, en anillo y puede ser múltiple. Cura espontáneamente en días o semanas. El LCR es normal. Se calcula que el 5-10% de los pacientes con eritema *migrans* desarrollan neuroborreliosis, pero como el eritema es indoloro y puede pasar inadvertido, algunos pacientes con neuroborreliosis no refieren haberlo observado, ni tampoco la picadura.
2. **Estadio segundo (fase precoz diseminada).** Comienza tras 1-3 meses y refleja la diseminación hematogena de la espiroqueta. Comprende un síndrome complejo y a veces intenso, con eritema anular multifocal, febrícula, mialgias, fatiga, carditis, linfocitoma cutis (pezón de la mama o lóbulo de la oreja), artritis, hepatitis, orquitis, iritis y conjuntivitis. Puede haber un bloqueo aurículoventricular, potencialmente reversible tras el tratamiento. El síndrome neurológico típico,

presente en el 20% de los casos, es una meningitis con multirradiculitis y lesión de nervios craneales, sobre todo el VII par (casi en el 50% de los casos y a menudo bilateral). Las neuritis producen dolor saltatorio en el tórax y en las extremidades, aunque son poco dolorosas en los niños. El patrón es el de una multineuritis que puede focalizarse en ciertos nervios, raíces o plexos. En otros casos adopta una forma más difusa, similar a un síndrome de Guillain-Barré. Algunos casos se manifiestan solo por neuritis óptica o neurorretinitis. Rara vez el primer síntoma es un ictus (también en niños) o una HIC («seudotumor cerebri»). En el LCR hay una pleocitosis mononuclear moderada, con glucorraquia normal y una discreta hiperproteíorraquia con bandas oligoclonales de IgG. La intensidad de la reacción en el LCR no se correlaciona con la gravedad de la sintomatología. La RM en esta fase es normal. A pesar de que la clínica de afectación radicular puede ser importante y muy dolorosa, la evolución natural suele ser hacia la mejoría sin tratamiento, aunque con recaídas. El mecanismo de paso de la enfermedad al estadio tercero es motivo de discusión entre una fijación del microorganismo al sistema nervioso y una reacción inmunológica.

- 3. Estadio tercero (fase tardía).** Ocurre tras meses o años de la picadura. En el 50% de los pacientes hay una oligoartritis intermitente o crónica. Otras manifestaciones generales son: acrodermatitis crónica atrófica, queratitis y uveítis. Se han atribuido a este estadio crónico diversos cuadros de encefalopatía, polirradiculoneuritis, síndromes de meningoencefalomielitis, cuadros de deterioro cognitivo aislado, fibromialgia y síndrome de fatiga crónica, muchos de ellos con escaso apoyo diagnóstico de laboratorio. La consideración de que los síndromes de dolor y fatiga crónicos se deben a una neuroborreliosis tardía sobre la base de la serología puede dar lugar a conflictos de reclamación de tratamientos o litigios médico-legales escasamente justificados. La afectación neurológica tardía más reconocida es una leucoencefalomielitis crónica multifocal de evolución progresiva que se asemeja clínicamente y por las lesiones en la RM a una esclerosis múltiple. Se han descrito lesiones isquémicas múltiples de tipo lacunar que se atribuyen a vasculitis.

Diagnóstico

Al igual que ocurre con la sífilis, se debe distinguir el diagnóstico general de borreliosis y el de neuroborreliosis. La observación directa del microorganismo y su cultivo no son útiles en la práctica. Por ahora, tampoco la PCR es fiable. El diagnóstico se basa en la serología, que tiene dos dificultades: no distinguir claramente entre una infección activa o una pasada, y presentar falsos positivos en pacientes con enfermedades sistémicas, sífilis, fiebre recurrente o botonosa y mononucleosis infecciosa, entre otras.

Diagnóstico de borreliosis

Descansa en el antecedente epidemiológico de la picadura o la exposición ambiental a garrapatas en un área endémica, el eritema *migrans* y los datos serológicos. La mayoría de los

laboratorios usan los métodos de ELISA o ELISA-captura. Las serologías tardan un tiempo en hacerse positivas (2-3 semanas). En la fase de eritema *migrans* aún suelen ser negativas en el 50% de los casos, pero el paciente debe ser tratado igualmente. Otros falsos negativos por tratamientos incompletos, inmunodepresión o formación de inmunocomplejos se cree que son muy escasos. En áreas no endémicas se ha calculado que el 90% de las serologías positivas son en realidad falsos positivos. Los casos serológicamente positivos deben ser confirmados por *Western blot*. Causas de falsos positivos son la endocarditis, la vasculitis, la sífilis y otras enfermedades inflamatorias crónicas. Las serologías permanecen positivas indefinidamente.

Diagnóstico de neuroborreliosis

Exige, además de las serologías positivas en sangre, la asociación de un cuadro clínico apropiado, la exclusión de otras etiologías y el análisis del LCR. En pacientes clínicamente atípicos, la serología en LCR rara vez apoya un diagnóstico de neuroborreliosis si es negativa en sangre. En el LCR hay una reacción linfocitaria con aumento de proteínas y glucosa normal en las fases precoces, que se puede normalizar en las variedades crónicas. Hay un aumento de IgG con bandas oligoclonales. Se deben practicar los estudios serológicos en muestras simultáneas de sangre y LCR para detectar el incremento intratecal de los anticuerpos, que puede faltar en el 10% de los casos. La prueba de PCR en LCR solo es positiva en el 40-50% de los pacientes, y el cultivo, en el 15%.

Tratamiento

La pauta más recomendada para la borreliosis es doxiciclina en dosis de 100 mg/12 h durante 15 días (evitar en embarazadas y niños). La amoxicilina, 500 mg/8 h (50 mg/kg en menores de 12 años), y la cefuroxima, 500 mg/12 h durante el mismo tiempo, son igual de eficaces.

Para la neuroborreliosis en fases precoces (meningitis con afectación de pares craneales o radiculitis), el tratamiento con doxiciclina por vía oral es tan eficaz en adultos, según los estudios europeos, como las otras pautas por vía parenteral. No hay suficientes datos en niños que apoyen la misma conclusión. Para la neuroborreliosis con manifestaciones de encefalitis, mielitis o vasculitis se recomienda el tratamiento por vía parenteral con penicilina G (4 MU/4 h i.v.), o ceftriaxona (2 g/día i.v.) o cefotaxima (12 g/día) durante al menos 14 días. La mayoría de los pacientes se recuperan bien. Una minoría sigue teniendo molestias inespecíficas que no se justifican por una patología neurológica objetiva, y es dudoso que requieran repetir el tratamiento. En los síndromes neurológicos crónicos o recurrentes se aconseja prolongar el tratamiento parenteral hasta 28 días, aunque no hay pruebas científicas que lo avalen.

Enfermedad de Whipple

Etiología

Está producida por *Tropheryma whipplei*, un bacilo grampositivo. El diagnóstico mediante la PCR y el cultivo del microorganismo en centros de referencia ha expandido el cuadro clínico. Además, se ha comprobado que hasta el 25% de la población es portadora asintomática. El tratamiento con corticoides o con TNF revela o acelera la sintomatología.

Clinica

Es una enfermedad rara cuyas manifestaciones más frecuentes son articulares, intestinales (diarreas, malabsorción, dolor abdominal, pérdida de peso), seguidas por la endocarditis y la afectación neurológica. Otras posibles manifestaciones son serositis, linfadenitis, anemia, fiebre, hiperpigmentación cutánea, uveítis, neumonía y bacteriemia.

Las manifestaciones neurológicas aparecen en el 20-50% de los casos. La participación del SNC es variada: puede ocurrir aisladamente o preceder o ser simultánea con la de otras vísceras. El cuadro clínico neurológico es complejo: alteraciones de consciencia, confusión, delirio, deterioro cognitivo, trastornos de la conducta, crisis convulsivas, oftalmoplejía de tipo supranuclear, sordera, parálisis facial, alteraciones hipotálamicas, ataxia y, en algunos casos, síndromes focales del tronco cerebral y estupor. La asociación de oftalmoplejía supranuclear con miorrismias de la mandíbula, de los ojos y de los músculos de la cara con evolución hacia la demencia es muy característica, aunque solo está presente en un porcentaje pequeño de los casos.

Diagnóstico

Los pasos diagnósticos son: a) PCR en saliva y heces que resulta positiva en un 93% de los casos, y b) biopsia intestinal (varias muestras) para microscopía óptica, electrónica y PCR. La biopsia es necesaria por la posibilidad de falsos positivos por la PCR, aunque puede ser negativa. Si la PCR de saliva y heces y la biopsia intestinal son negativas, el diagnóstico es altamente improbable. El diagnóstico se puede hacer por PCR de otro líquido o biopsia de otro tejido sospechoso (ganglios, hígado, sinovial, pulmón, etc.). Rara vez es necesario recurrir a la biopsia cerebral. La bacteria se observa como inclusiones positivas en la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) en los macrófagos de las lesiones granulomatosas de todos los tejidos. También se puede demostrar por microscopía electrónica y mediante inmunohistoquímica.

En los pacientes con clínica neurológica, el LCR suele ser anormal y la PCR es positiva. La PCR es también positiva, aunque el LCR sea normal, en los pacientes con o sin clínica neurológica. En la RM puede haber focos únicos o múltiples de alteración de la señal, signos de paquimeningitis y otros cambios más inespecíficos. A pesar del tratamiento correcto, algunos pacientes sufren atrofia cerebral difusa con secuelas definitivas, sobre todo deterioro cognitivo.

Tratamiento

Las pautas de tratamiento utilizadas son variables. En la enfermedad de Whipple, en general, se recomienda ceftriaxona (2 g/i.v./día durante 2 semanas), seguida de trimetoprima/sulfametoxazol (800/160 mg/día) durante 1 año. En los pacientes con clínica neurológica se propone iniciar el tratamiento con doxiciclina (100 mg/12 h) e hidrocloroquina (200 mg/8 h), y continuar con trimetoprima/sulfametoxazol (800/160 mg/día).

Se puede seguir la evolución del LCR y la negatividad de la PCR del bacilo como índices de eficacia del tratamiento, pero ninguno de los dos garantiza que no haya recaídas de la enfermedad incluso varios años después, lo que obliga a repetir el tratamiento.

Nocardiosis

Nocardia es un actinomiceto aerobio. Es saprofito en el suelo y penetra por inhalación (lo más habitual), por la piel o por el intestino. Produce una neumonía, sinusitis, y abscesos abdominales u osteoarticulares. De allí alcanza el SNC, donde produce abscesos y, menos frecuentemente, meningitis, sobre todo en inmunodeprimidos (62%). El diagnóstico se hace por la observación directa del microorganismo en el Gram del pus. La nocardiosis con invasión del SNC se trata con trimetoprima/sulfametoxazol parenteral al menos 6 semanas y, por vía oral, hasta 12 meses si es necesario. Antibióticos alternativos son minociclina, imipenem o una combinación de aminoglicósido y cefalosporina de tercera generación.

Actinomicosis

Está producida por el microorganismo anaerobio *Actinomyces israelii*, que se encuentra saprofito en la boca y en el tracto genital femenino. Produce infecciones periodontales y en la mandíbula, pulmonares o pelvianas. De allí se extiende al SNC, donde forma abscesos o una meningitis crónica. El pus tiene un color amarillento, de ahí el calificativo de *granos de azufre*. El microorganismo se observa al microscopio o se cultiva del pus. Se trata con penicilina G (18-24 MU/i.v./día durante 2-6 semanas), seguida de amoxicilina oral (durante 6-12 meses).

Micosis

Las infecciones del SNC por hongos son raras en los países desarrollados. Son secundarias a una infección extraneurológica (craneal o pulmonar más frecuentemente), y se producen casi siempre en pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades debilitantes, tales como trasplantes, leucemias, linfomas, diabetes y tratamientos corticoides. Menos del 10% de los casos ocurren en personas sanas y son debidos a hongos capaces de repeler las defensas del huésped mediante una proliferación muy rápida, resistencia a la fagocitosis y adaptación a temperaturas más elevadas. Los hongos que producen infección del SNC en sujetos sanos son *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum*. El criptococo es un hongo ubicuo en todo el mundo, pero los otros tres se restringen a ciertas áreas (en algunas regiones de EE. UU., Centroamérica y Sudamérica).

Los pacientes con sida sufren frecuentemente infecciones micóticas, sobre todo por *Candida* y criptococo.

Criptococosis

Es la micosis del SNC más frecuente en nuestro medio y está producida por un hongo encapsulado. En la mayoría de los casos aparece en individuos debilitados o con alteraciones inmunitarias, sobre todo en pacientes con VIH positivo. Antes del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) aproximadamente el 7% de los enfermos con sida presentaban criptococosis del SNC, y este porcentaje ha disminuido por la nueva terapia y por la profilaxis primaria con fluconazol. La puerta de entrada del criptococo suele ser respiratoria. No se ha demostrado la infección persona a persona. Las primoinfecciones son asintomáticas, y la invasión del SNC se produce por reactivación de un foco pulmonar latente. Pueden producir

meningitis, meningoencefalitis, abscesos o granulomas. Los granulomas en la cola de caballo o en las vértebras son mucho más raros.

La meningitis subaguda o crónica es el cuadro más habitual. El síndrome de fiebre, cefalea, vómitos, rigidez de nuca y alteraciones cognitivas o del nivel de consciencia es más florido en los pacientes con menos inmunodeficiencia. Así, en los pacientes con VIH con CD4 por debajo de 100 células/ml, la mera presencia de cefalea y fiebre debe hacer sospechar el diagnóstico. El examen del LCR plantea el diagnóstico diferencial con la meningitis tuberculosa, la neurosarcoidosis y la carcinomatosis meníngea. Uno de cada cuatro pacientes con meningitis criptocócica puede presentar un LCR de aspecto y composición normales. El diagnóstico de certeza es la demostración del hongo en el LCR (tinción de tinta china, antígeno o cultivo positivos); la detección del antígeno por aglutinación de látex es la más fiable, y es útil también para el seguimiento. La prueba de PCR ha sido introducida recientemente.

En la TC y la RM se pueden detectar abscesos o granulomas y engrosamiento de las meninges con realce tras el contraste. En la RM se observa frecuentemente una dilatación de los espacios de Virchow-Robin alrededor de los vasos perforantes por la acumulación de los hongos.

El tratamiento en pacientes con inmunidad normal es amfotericina B combinada con 5-flucitosina (25-100 mg/kg/día en cuatro dosis, manteniendo un nivel en sangre de 50-100 µg/ml) durante 6-10 semanas. Las formulaciones de amfotericina liposomal AmBisome® (5 mg/kg/día) o asociadas a lípidos Abelcet® (5 mg/kg/día) son las indicadas hoy en día por ser menos nefrotóxicas. Esta pauta se sigue de fluconazol (400 mg/día durante al menos 10 semanas y 200 mg/día hasta 6 meses según la evolución clínica y del LCR). En los pacientes inmunodeprimidos por sida que no toleran la amfotericina B o no disponen de ella se ha demostrado que la combinación de dosis altas de fluconazol (1.200 mg/día durante 14 días) con 5-flucitosina (100 mg/día) es eficaz. La prevención primaria con fluconazol está indicada en todos los pacientes con sida, en especial con un recuento de linfocitos CD4 inferior a 100 células/ml. Los corticoides no están indicados de forma general en el tratamiento de la meningitis criptocócica. En pacientes con VIH, el inicio del TARGA debe posponerse entre 2 y 10 semanas para minimizar el riesgo de aparición del síndrome de reconstitución inmune (SRI).

Candidiasis

Candida albicans es el hongo más común, huésped habitual de los tractos respiratorio, digestivo y urinario, y se convierte en patógena en pacientes inmunodeprimidos, en particular en el sida. La invasión del SNC siempre es secundaria a un foco de infección en otro órgano, y el riesgo de invasión meníngea aumenta con la persistencia de la infección primaria y con la invasión vascular previa (flebitis, endocarditis). En el SNC produce una meningitis subaguda-crónica y también abscesos e ictus por vasculitis (aneurismas micóticos). La asociación con endoftalmítis es frecuente. El cultivo con frecuencia es negativo y la sensibilidad mejora con varias punciones o muestras con mucho LCR. El tratamiento es similar al de la criptococosis.

Mucormicosis

Producida por hongos del orden *Mucorales* (géneros *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*), ocurre en pacientes diabéticos, drogadictos, con linfomas y leucemias tratados con corticoides. La mucormicosis rinocerebral asienta en la cavidad nasal y los senos paranasales, y se propaga hacia la cavidad craneal y la órbita. La trombosis del seno cavernoso es una complicación letal. Es característica la aparición de una escara negruzca en el paladar. El tratamiento se basa en la corrección del trastorno predisponente subyacente, desbridamiento quirúrgico y antimicóticos (AmBisome®, 15-20 mg/kg/día, o Abelcet®, 15 mg/kg/día) a largo plazo.

Aspergilosis

Está causada por *Aspergillus fumigatus*. Alcanza el SNC por vía hematogena desde los pulmones. En las autopsias de personas debilitadas y con la inmunidad deprimida por otros procesos se encuentra aspergilosis de fase terminal que no se diagnostica clínicamente. Los casos clínicamente manifiestos ocurren casi siempre en personas inmunodeprimidas, sobre todo por leucemias. Se han producido brotes hospitalarios por contaminación de los quirófanos, sobre todo de cirugía cardíaca; esos pacientes desarrollan micetomas aórticos o invasión valvular cardíaca y presentan ictus embólicos. Se producen abscesos cerebrales únicos o múltiples. Por la tendencia de las hifas a penetrar en las paredes de los vasos, se desarrollan aneurismas micóticos e ictus hemorrágicos (v. cap. 16 y fig. e16-56). La detección del antígeno de *Aspergillus* (galactomanano) en LCR o suero ayuda al diagnóstico. En la enfermedad invasiva se recomienda tratamiento con voriconazol junto con equinocandinas.

Coccidioidomicosis

Coccidioides immitis es endémico en zonas semiáridas de Centroamérica y EE. UU. La primoinfección es asintomática o produce cuadros pseudogripales o de neumonía atípica. Si se disemina puede producir lesiones cutáneas, osteomielitis y meningoencefalitis. La evolución más frecuente es subaguda o crónica con oscilaciones. El LCR es similar a cualquier meningitis subaguda, y en él es difícil demostrar el microorganismo, que se encuentra más fácilmente en los ganglios linfáticos o en las lesiones cutáneas. La presencia de anticuerpos fijadores del complemento en el LCR proporciona el diagnóstico con gran fiabilidad. El tratamiento es fluconazol (400 mg/día) a largo plazo. En caso de recidiva, se recomienda administrar amfotericina B intratecal.

Otros microorganismos causantes de enfermedades infecciosas del SNC

Mycoplasma pneumoniae

Este microorganismo es causa relativamente común de neumonías comunitarias. En algunos casos, se observan manifestaciones extrapulmonares, entre ellas meningitis; encefalitis que pueden ser muy graves, con alta mortalidad; cerebelitis, y mielitis. La patogenia de esos cuadros es variable. Algunos se deben a invasión directa del microorganismo, otros a posibles

sustancias neurotóxicas y otros a mecanismos inmunitarios; por ejemplo, la necrosis estriatal.

***Coxiella burnetii* (fiebre Q)**

Es una proteobacteria de crecimiento intracelular obligatorio. Produce una zoonosis universal, sobre todo entre rumiantes, y el hombre se infecta accidentalmente a partir de animales domésticos, bien por vía aérea con neumonía, bien por vía digestiva con la consiguiente hepatitis, pero en el 50% de los casos la primoinfección es asintomática. En la fase aguda las manifestaciones neurológicas son variadas, en forma de meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Miller Fisher, neuritis óptica o mononeuritis. En los casos de evolución crónica, la complicación más grave es la endocarditis. El diagnóstico se hace por serología (inmunofluorescencia indirecta [IFI]), aunque es posible el cultivo en condiciones especiales, y la PCR, cuya sensibilidad no está bien establecida. El tratamiento general es doxiciclina (200 mg/día durante 15-21 días), pero cuando hay meningoencefalitis se recomiendan las fluoroquinolonas por su mejor paso de la BHE.

Infecciones virales del sistema nervioso central

Los virus pueden producir un abanico clínico-patológico muy amplio cuando invaden el SNC (y también el sistema nervioso periférico [SNP]). Esta variabilidad se debe, por un lado, a que los virus presentan tropismos particulares que hacen que unos invadan selectivamente unas u otras estructuras del sistema nervioso y, por otro, a que los virus son capaces de producir tanto infecciones agudas como otras crónicas o recidivantes. Este último aspecto depende de la persistencia intracelular de los virus dentro del sistema nervioso, lo cual implica en gran parte al sistema inmunitario.

Las infecciones virales del SNC producen una meningitis o una encefalitis. El límite entre ambas entidades es, muchas veces, impreciso:

- **Infecciones agudas.** La infectividad del SNC por parte de un virus depende de su capacidad para atravesar el endotelio vascular de la BHE. Los virus pueden invadir más o menos de manera selectiva una línea celular. Si invaden preferentemente la oligodendroglía, dan lugar a una enfermedad de la sustancia blanca, caso del poliomavirus JC causante de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Si tienen preferencia por las células epiteliales de las meninges, plexos corooides y epéndimo, pueden producir solo coriomeningitis aguda. El virus de la varicela produce cerebelitis con ataxia aguda (por invasión directa o por una reacción inmunológica). El CMV causa característicamente ventriculitis. Si los virus tienen tropismo preferente por la glía y las neuronas, inducirán una inflamación parenquimatosa o encefalitis. El poliovirus tiene tropismo especial por las motoneuronas, el virus de la rabia por el hipocampo y el sistema límbico, y el virus del herpes zóster (VVZ) por el ganglio de la raíz posterior. Esta selectividad patológica tiene relación con propiedades inmunológicas que facilitan la adhesión de los virus a ciertas membranas neuronales. La incidencia de meningoencefalitis viral

aguda es de 11 a 27 casos por 100.000 individuos al año. De ellos, el 50% se deben a enterovirus; a continuación se identifican casos por el virus del herpes simple (VHS) 1, el virus de la varicela zóster (VVZ), el de la parotiditis, el CMV y el VIH, y un tercer gran grupo son los virus transmitidos por artrópodos. La incidencia de estos diferentes grupos de virus tiene variaciones geográficas muy importantes en el mundo. En la práctica ordinaria, numerosas meningoencefalitis virales agudas no se diagnostican etiológicamente. Es muy importante que en este grupo de posibles encefalitis virales no confirmadas se descarte una encefalitis autoinmune, paraneoplásica o idiopática.

- **Infecciones crónicas.** Se deben a las relaciones especiales entre el virus y el huésped. Se las ha llamado *slow virus infection* (que debe traducirse como infección lenta por virus y no infección por virus lentos). La mayoría de los virus implicados pueden producir infecciones agudas o crónicas, como, por ejemplo, herpes, retrovirus o sarampión. El mantenimiento o persistencia de las infecciones por virus se debe a diferentes mecanismos. La inmunidad celular es la más importante para limitar la infección por todos los virus del herpes. Algunos virus (p. ej., virus que contienen ADN [herpes]) son secuestrados en las células, donde pueden permanecer acantonados y reactivarse tiempo después. Otros virus sufren mutaciones, y pueden reinfectar al mismo individuo que ya sufrió un ataque por virus del mismo grupo; este es el caso de los virus que contienen ADN. La mayoría de los virus que producen enfermedades humanas son de ARN. Las mutaciones de algunos de estos virus que periódicamente producen epidemias (p. ej., virus de la gripe) se deben a recombinaciones del virus humano con otro de un animal doméstico, como cerdos o patos. Los retrovirus son de ARN, pero tienen la propiedad particular de producir ADN mediante la transcripción inversa; esto les permite la integración en la célula y su persistencia hasta la muerte celular y en las sucesivas generaciones celulares. Otros factores son muy importantes en la cambiante epidemiología de las enfermedades virales. Aparecen nuevos virus, se propagan más fácilmente por los viajes internacionales y la promiscuidad sexual, se facilita la diseminación de sus vectores (como el hurón de la rabia o los mosquitos de los arbovirus), etc. La prevalencia de la infección por el VHS-1 disminuye en los países occidentales, mientras que la prevalencia de infección por el VHS-2, relacionada de forma directa con la promiscuidad sexual, se ha multiplicado exponencialmente. Dado que el hombre no cesa en su intervención sobre la naturaleza, lo cual incluye las prácticas médicas cada vez más agresivas, es posible que la humanidad sufra la plaga de epidemias virales muy graves. El virus del Zika es un buen ejemplo. Ya se ha extendido a 66 países y su difusión no se debe solo a la transmisión por el mosquito vector *Aedes aegypti*, sino que también se transmite mediante las relaciones sexuales. Está confirmado que es capaz de producir microcefalia y otros trastornos que se engloban en el concepto de «síndrome congénito asociado al virus del Zika», además de meningitis y meningoencefalitis, y un síndrome de Guillain-Barré.

Meningitis virales agudas

Etiología

La epidemiología de los virus responsables de las meningitis agudas es muy variable de uno a otro país y conocerla depende de los protocolos de diagnóstico. El porcentaje de virus identificados se incrementa cuando se estudian simultáneamente el LCR, el suero y las heces. En series recientes se logra un diagnóstico etiológico en el 76,2% de los casos, con gran predominio de enterovirus seguidos del grupo herpes. Se reduce la frecuencia de los virus frente a los que las vacunas son eficaces (parotiditis). En algunas áreas mediterráneas aparecen casos del virus Toscana y del virus del Nilo occidental.

Clínica

El síndrome clínico es similar al de las meningitis purulentas: fiebre, cefalea, vómitos, somnolencia o irritabilidad y rigidez de nuca, pero es, en general, menos intenso. El LCR contiene una pleocitosis habitualmente menor de 1.000/ μ l, con predominio de los linfocitos, un aumento de las proteínas (en general, < 130 mg/dl) y una glucorraquia normal. En fases muy iniciales de la infección puede haber un predominio de polimorfonucleares, y algunos virus pueden producir un discreto descenso de la glucorraquia (parotiditis, herpes, coriomeningitis linfocitaria). Si se repite la PL a las 24 horas, la tasa de glucosa será normal y la fórmula de los leucocitos habrá virado a un predominio linfocitario claro.

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial se establece con otras causas de meningitis aguda linfocitaria (v. cuadro 15.1). Un síndrome que plantea problemas de diagnóstico diferencial con las meningoencefalitis virales es el de la llamada «seudomigraña con pleocitosis» (v. cap. 9).

Tratamiento

La evolución natural de las meningitis virales es hacia la curación sin secuelas en pocos días. Muchas veces la mejoría es abrupta al segundo o tercer día, con caída de la hipertermia y remisión del síndrome meníngeo; observar esta evolución es útil para el diagnóstico diferencial con otras meningitis linfocitarias de curso más tórpido. La PCR permite conocer pronto el virus responsable y facilita tomar la decisión de no indicar o retirar los antibióticos, utilizar aciclovir en los virus del herpes y limitarse al tratamiento sintomático de la fiebre y la cefalea en el resto. Una rara complicación que se observa en la segunda semana de evolución es la retención urinaria en ausencia de signos de lesión medular o de la cola de caballo y que se resuelve espontáneamente.

Meningitis linfocitaria recurrente

Pierre Mollaret describió un tipo de meningitis linfocitaria aséptica recidivante (MLAR) caracterizada por la presencia en la citología del LCR de unas células mononucleares de gran tamaño. La PCR en el LCR ha demostrado que el agente causal más frecuente es el VHS-2. Es más frecuente en mujeres, que pueden tener hasta 30 brotes de meningitis a lo largo de 20 años, pero en la mayoría de los casos los brotes se detienen en 3-5 años. El 40% de los pacientes tienen historia de erupciones

genitales o sacras coincidiendo o no con las meningitis. Aproximadamente el 10-30% de los pacientes con primoinfección por el VHS-2 presentan meningitis linfocitaria y, de ellos, el 10% tienen brotes repetidos. Además de los signos meníngeos, algunos pacientes tienen síntomas neuropsicológicos.

La MLAR debe distinguirse de las meningitis purulentas recidivantes por fistulas del LCR o defectos inmunológicos. También deben descartarse otras entidades en las que puede haber inflamaciones meníngeas recurrentes como neuro-Behçet, neuro-Sweet, la fiebre mediterránea familiar, la neurosarcooidosis, los quistes dermoides en contacto con el LCR, la borreliosis, ciertos fármacos, etc. (v. cuadro 15.2).

Cada brote se debe tratar con aciclovir i.v. durante 7 días. Los pacientes con varios brotes pueden recibir tratamiento preventivo con aciclovir (400 mg/12 h por vía oral) durante un tiempo no determinado. Otros autores han propuesto valaciclovir.

Encefalitis virales agudas

Se habla de encefalitis cuando aparecen síntomas de afectación encefálica: disminución del nivel de consciencia, confusión mental, mioclonías, crisis epilépticas y signos focales cerebrales deficitarios. Se calcula que se producen unas 16 hospitalizaciones por encefalitis/100.000 habitantes/año, de las que entre 1 y 2 son por el VHS.

La mayoría de los virus neurótrofos, tanto ADN como ARN, pueden producir una encefalitis. La gravedad y el pronóstico dependen del agente causal. Los virus del grupo herpes (VHS-1 y 2, VVZ, virus de Epstein-Barr [EBV], CMV, virus del herpes 6 y 7, herpes *simiae*) han adquirido gran importancia por su frecuencia y por la posibilidad de producir infecciones agudas y crónicas o recurrentes.

En casi la mitad de las encefalitis no es posible determinar el germen causal. En nuestro medio, los virus identificados con mayor frecuencia son: VHS-1 (70%), VVZ (20%) y enterovirus (10%).

Los virus penetran en el organismo a través de las mucosas (respiratoria, oral, gastrointestinal o genital) o soluciones de continuidad de la piel (zoonosis, arbovirosis). El virus alcanza el SNC a través de tres vías: a) vía hematogena (enterovirus); b) vía neurógena centripeta (rabia), y c) dentro de células del sistema inmunitario que atraviesan la BHE (VIH).

El SNC puede lesionarse tanto por el efecto citopático del propio virus como por la respuesta inflamatoria del huésped, bien en forma de vasculitis o bien de desmielinización.

Las lesiones neuropatológicas elementales son muy similares en todas las variedades de encefalitis viral aguda, y comportan infiltrados linfocitarios perivenosos en el parénquima y en las meninges, neuronofagia con infiltrados de microglía alrededor de las neuronas dañadas, posibles focos de desmielinización o de necrosis con reacción astrogliar y, en algunos casos, cuerpos de inclusión intranucleares o intracitoplásmicos que están formados por las nucleocápsides del virus. La forma de estas partículas en la microscopía electrónica y las tinciones de inmunohistoquímica con anticuerpos frente a antígenos virales específicos permiten muchas veces el diagnóstico.

La TC y la RM pueden ser normales. En ocasiones detectan un área anormal en el caso de encefalitis de predominio focal, y ayudan a descartar otras enfermedades con las que se establece un diagnóstico diferencial. El LCR contiene una pleocitosis linfocitaria moderada, aumento de las proteínas y glucorraquia normal. El diagnóstico etiológico preciso mediante PCR

(tabla e15.1) es un gran avance, pero su interés práctico depende de la aparición de nuevos fármacos antivirales eficaces.

El enterovirus 71 es el microorganismo causante de la enfermedad boca-mano-pie en los niños. En varias epidemias o brotes recientes (el último en Cataluña) las manifestaciones neurológicas han sido importantes, frecuentes y graves. Son de cuatro tipos: meningitis, encefalitis difusa, encefalitis de tronco y parálisis flácida aguda por radiculitis o mielitis.

A escala mundial tienen gran importancia las infecciones por arbovirus, algunas de las cuales, como la fiebre amarilla o el dengue, presentan escasas manifestaciones neurológicas. En algunos arbovirus, no obstante, es la encefalitis el cuadro clínico-patológico predominante (tabla e15.2). La mayoría de las infecciones son estacionales, con preferencia por el verano tardío o el otoño. Las lesiones predominan en la sustancia gris de la corteza cerebral, del tálamo y del tronco cerebral. El cuadro clínico es inespecífico y con una gravedad que varía ampliamente de unos a otros arbovirus.

Los estudios epidemiológicos en Europa indican un incremento de los focos de encefalitis por arbovirus hacia el sur, quizá relacionado con cambios en la temperatura y en el hábitat de los mosquitos. El virus Toscana es relativamente frecuente entre los pacientes que han sufrido meningitis linfocitaria y, más raramente, encefalitis.

El virus del Nilo occidental es todavía raro en Europa, aunque en EE. UU. se ha convertido en el más frecuente de los virus transmitidos por mosquitos. El reservorio son los pájaros y el hombre es un huésped accidental. Se ha demostrado su transmisión no solo por picaduras de mosquito, sino también por transfusión de sangre, donación de órganos, por vía transplacentaria y por vía percutánea en exposiciones ocupacionales. Puede producir una meningoencefalitis y una parálisis flácida similar a la poliomielitis. La edad avanzada y la inmunodepresión son factores predisponentes para los cuadros neuroinvasivos más graves. El diagnóstico es serológico (la PCR es poco sensible). Las lesiones neuropatológicas, la composición del LCR y la neuroimagen no aportan datos específicos.

En el momento actual, el tratamiento de la mayoría de las encefalitis virales es puramente sintomático. En las primeras horas está justificado un tratamiento empírico con aciclovir y una cefalosporina de tercera generación hasta observar la evolución o tener más datos del diagnóstico etiológico.

Encefalitis herpética

Etiopatogenia

Está producida por el VHS-1 y, mucho menos frecuentemente, en los adultos por el VHS-2. El VHS-1 produce el herpes recurrente labial y el VHS-2 el herpes genital, que causa la encefalitis necrosante del recién nacido por contagio materno durante el parto. Los virus ingresan por una abrasión cutánea o mucosa, y sus nucleocápsides son transportadas retrógradamente por los axones hasta los ganglios. El virus no se reproduce en todas las células infectadas y, por tanto, no las destruyen, de forma que pueden ser su reservorio (caso de las neuronas del ganglio de Gasser).

Los virus pueden estar latentes en diversos tipos de células. Por factores como la exposición a la luz ultravioleta, las extracciones dentarias o la cirugía se reactivan. La mayoría de las personas tienen la misma cepa del virus en varios ganglios. Sin embargo, los individuos inmunodeprimidos suelen infectarse con más de una cepa de VHS. En niños y jóvenes, la

mayoría de las encefalitis herpéticas son primoinfecciones y el virus penetra, probablemente, vía bulbo olfatorio. En adultos, al menos en el 25% de los casos, el virus recogido del cerebro es diferente del de los ganglios, lo que indica que se trata de una nueva infección por otra cepa más virulenta. Se conocen mutaciones en la vía de señalización TLR3 (y en otras) que sugieren un defecto en la inmunidad innata frente al VHS-1 como factor predisponente a la encefalitis.

A pesar de la alta prevalencia de infección por el VHS-1, la encefalitis herpética es relativamente rara. Es posible que la incidencia real sea bastante mayor y que solo se diagnostiquen los casos graves que responden al cuadro clínico clásico. No guarda ninguna relación con el sexo, época del año ni los antecedentes previos de los pacientes.

Anatomía patológica

Las lesiones cerebrales predominan en la cara orbitaria del lóbulo frontal, la corteza cingular, la cara inferior y media del lóbulo temporal y la ínsula. Quizás se deban a la propagación retrógrada axonal del virus, sea desde el bulbo olfatorio, sea desde el ganglio de Gasser, hacia el rinencéfalo y el sistema límbico. Los inmunodeprimidos tienen encefalitis más difusas (no temporolímbicas). Una localización inusual es en el tronco cerebral, lo que amplía el espectro clínico-patológico de esta enfermedad y plantea su diagnóstico frente a otros microorganismos que producen romboencefalitis (*L. monocytogenes*, Bb, VVZ, CMV, *T. gondii*) y frente a infartos y procesos desmielinizantes o tumorales del tronco cerebral.

Las lesiones son de naturaleza inflamatoria y, además, necrótico-hemorrágica (fig. 15.14A). Hay infiltrados inflamatorios intensos perivenosos y meníngeos. Los cuerpos de inclusión eosinófilos de tipo A de Cowdry son intranucleares (neuronas y células gliales) y contienen partículas virales (fig. 15.14B). La PCR detecta ADN viral tanto en biopsia en fresco como en material en parafina.

Clínica

Los síntomas neurológicos se preceden de un cuadro seudogripal (fiebre, malestar, cefalea) y un discreto trastorno de la conducta achacable a la fiebre. Las manifestaciones neurológicas interrumpen de forma brusca la fase anterior, con cefalea, trastornos de la consciencia y del comportamiento, confusión, alucinaciones, crisis convulsivas y signos focales deficitarios. Estos signos pueden ser sutiles en forma de disfasia o paresia faciobraquial, y es fácil que pasen inadvertidos en el contexto de los signos y síntomas difusos como torpor, convulsiones o confusión mental. El cuadro clínico es poco específico para permitir el diagnóstico diferencial de la encefalitis herpética frente a otras variedades de encefalitis. Las encefalitis de localización en el tronco cerebral cursan con trastornos precoces de la consciencia, ataxia, tetraparesia y parálisis de pares craneales.

En algunos pacientes inmunodeficientes, la encefalitis herpética puede tener un curso subagudo de varias semanas de evolución. Se ha descrito una variedad de encefalitis herpética sin reacción celular en el LCR (con PCR positiva). Se caracteriza por la ausencia de signos de déficit focal o de lesión en la RM y por su mejor evolución clínica.

El LCR contiene, habitualmente, de 10 a 500 linfocitos/ μ l. En el 85% de las ocasiones se encuentran eritrocitos que reflejan la naturaleza hemorrágica del proceso. La proteinorraquia es normal o ligeramente elevada (no más de 100 mg/dl). La glucorraquia es normal, aunque en ocasiones está discretamente

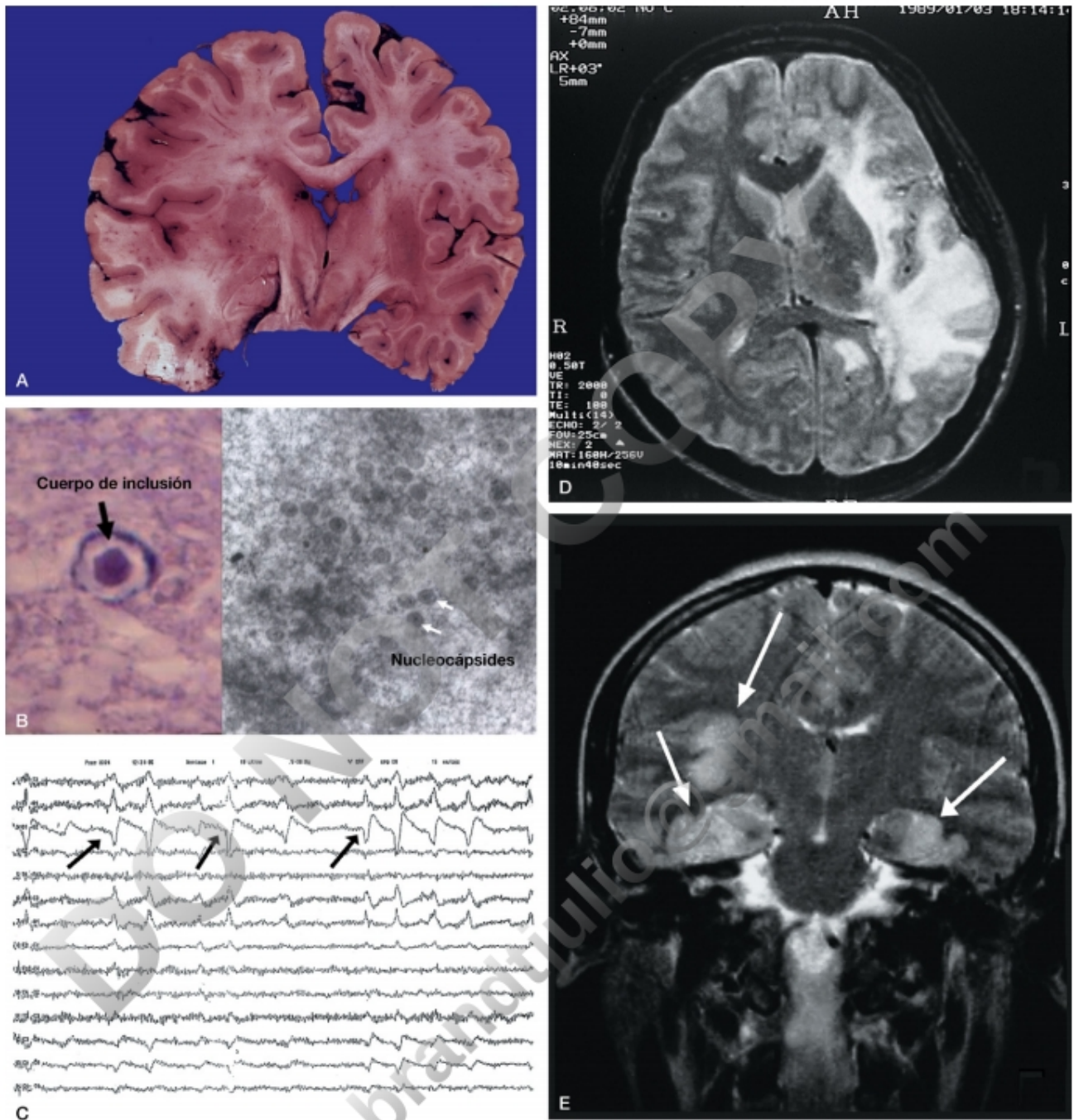


Figura 15.14 Encefalitis herpética. **A.** Aspecto macroscópico. Gran edema con petequias del lóbulo temporal izquierdo, hernia y desplazamiento de la línea media. **B.** Hallazgos histológicos. Cuerpo de inclusión intranuclear que al microscopio electrónico contiene nucleocápsides virales. **C.** EEG. Complejos bitásicos o trifásicos de alto voltaje, pseudoperiódicos, en los electrodos temporales izquierdos. **D.** RM. Extensa lesión hiperintensa temporal y frontobasal izquierda que respeta el núcleo lenticular. **E.** RM. Lesiones temporales mediales y basales bilaterales y en la ínsula del lado derecho.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

disminuida. En el 5-10% de los pacientes el examen inicial del LCR es normal. El diagnóstico se basa en la PCR, que permite la detección de ADN viral en los primeros días, incluso en pacientes tratados con antivirales. Hay falsos negativos en análisis practicados tardíamente (a partir de la tercera semana de comienzo). También puede haber falsos negativos cuando

el LCR contiene muchos hematíes o en análisis practicados muy precozmente. El tratamiento no se debe suspender en casos sospechosos sin un segundo análisis. Hay muy pocos falsos positivos.

En la [tabla e15.1](#) se resumen los datos conocidos hoy día sobre el valor diagnóstico de la PCR en el LCR y otras pruebas

para el diagnóstico de esta y de otras infecciones del SNC. La TC craneal puede ser normal durante los primeros días. Cuando se vuelve patológica (el 66% de los casos) se observa un área hipodensa temporal que respeta de manera característica el núcleo lenticular. Puede captar o no el contraste. En el electroencefalograma (EEG) se registran ondas lentas focales en el 64% de los casos, y en el 50% se observan complejos de ondas bifásicas o trifásicas seudoperiódicas sobre la región temporal (fig. 15.14C). Los complejos seudoperiódicos o PLED no son específicos y se pueden observar en otras lesiones focales isquémicas o infecciosas de otro tipo (abscesos). La RM con secuencias de difusión, T2 y FLAIR es más sensible que la TC y el EEG y, a menudo, detecta el principal foco temporal y otros focos menores (en el otro lóbulo temporal o en los lóbulos frontal y parietal) (fig. 15.14D y E). La RM permite apreciar las hemorragias en la fase aguda y en las lesiones residuales como áreas de hiposeñal por la hemosiderina (fig. e15.14).

No es necesaria la biopsia cerebral ni para el diagnóstico ni para guiar el tratamiento.

Tratamiento

El tratamiento empírico con aciclovir (10 mg/kg/8 h i.v. durante al menos 14 días) debe ser inmediato, sin esperar a la confirmación del laboratorio. La escasa toxicidad del aciclovir va ligada a su mecanismo de acción; aciclovir se incorpora al ADN viral y su replicación queda interrumpida, sin producir efectos tóxicos en las células del huésped, cuyo ADN no metaboliza el aciclovir. Se recomienda comprobar en una PL de control la negativización de la PCR. En caso contrario, se debe repetir otra tanda de tratamiento para evitar una recaída. Existen cepas de VHS-1 resistentes a aciclovir, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, y el tratamiento alternativo es foscarnet (60 mg/kg/8 h en perfusión i.v. de 1 hora durante 14-21 días). La administración de corticoides puede ser útil, sobre todo en pacientes con edema cerebral grave.

En casos de edema maligno con herniación del lóbulo temporal y coma, está indicada la craniectomía descompresiva.

Pronóstico y evolución

La evolución natural de la encefalitis herpética es catastrófica; va seguida de secuelas graves o muerte en más del 70% de los pacientes. Con aciclovir la mortalidad es del 5% entre los pacientes que no necesitan ser ingresados en la UCI y del 10-15% entre los que sí lo requieren. El 52-69% de los que sobreviven tienen secuelas leves o graves. Existe una relación estrecha entre la precocidad del diagnóstico y del tratamiento con la intensidad de las secuelas, entre las que destacan el síndrome amnésico y los trastornos de conducta por las lesiones unilaterales o bilaterales del hipocampo y el sistema límbico, además de la disfasia y las crisis epilépticas. Otros defectos residuales frecuentes son los del reconocimiento visual (agnosia) de objetos, palabras o caras (prosopagnosia). En el 10-15% de los pacientes la gravedad de los defectos les incapacita para vivir de forma independiente.

En algunos pacientes se producen recaídas con incremento de los signos inflamatorios en el LCR, aumento de las lesiones que captan contraste en la RM, alteraciones en el EEG, movimientos anormales, alteraciones conductuales y crisis convulsivas, que se relacionan con el desarrollo de anticuerpos anti-NMDA. Es posible que haya otro tipo de autoanticuerpos, como anti-D2R, anti-AMPA o anti-GABA_AR, o

no identificados, y que otras infecciones virales (sobre todo de otros virus herpes) se sigan de respuestas autoinmunes secundarias. En cualquier caso, el reconocimiento de estos síndromes autoinmunes es importante porque, de no tratarse a tiempo, agravan el pronóstico. En cualquier paciente con una encefalitis viral que sufre una recaída, se debe repetir la PCR para el virus causal en LCR; si es positiva, se indica continuar el tratamiento antiviral. Si es negativa, se deben buscar anticuerpos de una posible encefalitis autoinmune y proceder al tratamiento inmunodepresor (v. cap. 31). Este tratamiento se debe considerar incluso si no se detectan los anticuerpos actualmente conocidos.

Infecciones por virus del herpes zóster

Etiopatogenia

Los niños adquieren el VVZ en forma de varicela. En esa fase puede haber encefalitis en niños inmunodeprimidos. En niños previamente sanos la encefalitis por el VVZ es rara, pero es relativamente frecuente un cuadro autolimitado de ataxia aguda. Más raras son la encefalitis postinfecciosa de tipo perivenoso o un síndrome de Reye.

Tras la primoinfección, el VVZ permanece latente en las neuronas (o en otras células) del ganglio de la raíz posterior, y cuando se reactiva produce en los adultos el herpes zóster (HZ), con la erupción cutánea en uno o varios dermatomas, que puede acompañarse de dolor y de déficit motor o sensitivo segmentario. La reactivación se facilita con la edad y en situaciones de descenso de la inmunidad celular (cáncer, otras infecciones, etc.). En los individuos inmunodeprimidos puede extenderse la infección, afectar a múltiples dermatomas y dar lugar a mielitis o encefalitis que aparecen, de forma habitual, unos 9 días después de la erupción cutánea. Son frecuentes las excepciones y puede estar ausente la erupción cutánea, o bien la encefalitis puede demorarse varias semanas.

Anatomía patológica

Las lesiones inflamatorias en los ganglios o en el parénquima no tienen características histológicas especiales. Hay cuerpos de inclusión virales en los núcleos de las neuronas y de la oligodendroglía.

Clínica y diagnóstico

El síndrome típico del HZ es un dolor radicular que precede a la aparición de las vesículas en unos 3-4 días. El dolor es, en esta primera fase, de intensidad muy variable, desde leve a extraordinariamente intenso. Se puede acompañar de prurito y parestesias. La erupción cutánea pasa por diversas fases: eritema, vesículas y costras cuando se desecan las vesículas. Si las lesiones han sido leves, curan sin dejar secuelas apreciables. En las áreas que han tenido lesiones muy intensas, la piel cicatricial residual es fina, sonrosada y sin faneras. La localización preferente del herpes son los dermatomas torácicos (60%), seguidos de los craneales y los primeros lumbares. En el territorio craneal afecta sobre todo al trigémino (más en su primera rama oftálmica) y al auricular, con parálisis facial (síndrome de Ramsay Hunt [v. cap. 8]). El HZ oftálmico se puede acompañar de conjuntivitis, queratitis, uveítis e iridociclitis, y también de glaucoma. En ocasiones hay neuropatías de pares craneales sin zóster que solo se diagnostican por las pruebas de laboratorio (serologías o PCR).

La meningoencefalomielitis que sigue al zóster no tiene rasgos clínicos diferenciales. No suele haber signos focales, pero las convulsiones son frecuentes. Predomina en la sustancia blanca, y en la RM se suelen ver lesiones focales redondeadas, a veces hemorrágicas. El diagnóstico no ofrece dificultad, en general, pues los síntomas neurológicos aparecen próximos en el tiempo a la erupción cutánea e, incluso, con una relación anatómica: el HZ oftálmico o craneal, en general, se sigue de encefalitis, y el HZ torácico de mielitis. Pero si la erupción cutánea pasa inadvertida o no aparece (*zóster sin herpes*), el diagnóstico solo es serológico o por PCR en el LCR, que, por otra parte, no ofrece datos diferenciales respecto a cualquier otra encefalitis viral.

Evolución y pronóstico

El pronóstico del HZ es bueno en el 85% de los casos, pero en el 10-20% queda una neuralgia como secuela más grave. En los casos con afectación motora, el pronóstico es algo peor y persiste una debilidad segmentaria en el 50% de los pacientes.

Otra complicación es la vasculitis en las arterias próximas al dermatoma afectado, en especial de la carótida tras herpes oftálmico, o de las arterias espinales tras herpes dorsal. En tales casos, y con un intervalo de hasta 2-3 meses, se pueden producir infartos cerebrales o medulares por la vasculitis. Esta vasculitis tiene carácter granulomatoso. En algunos casos, en lugar de producirse una inflamación de una arteria grande, se desencadena una arteritis difusa de pequeñas arterias, lo que da lugar a un síndrome progresivo, no ictal, e incluso oscilante, que simula una encefalitis más que una patología isquémica (este síndrome es más frecuente en inmunodeprimidos). En algunos de estos casos falta el antecedente de la erupción cutánea, y el diagnóstico no se alcanza más que por el estudio de las arterias en la biopsia, en las cuales se encuentran ADN y antígenos específicos del virus. También es posible observar inflamaciones granulomatosas de la cisura esfenoidal o de la órbita con síndromes de oftalmoplejía dolorosa y exoftalmos.

Tratamiento

El tratamiento del HZ con antivirales se considera obligado en inmunodeprimidos, mayores de 50 años y en el herpes oftálmico, y consiste en aciclovir por vía oral (cinco tomas de 800 mg/día durante 4-7 días). Otros agentes eficaces son valaciclovir (1 g/6 h durante 7 días) y famciclovir (200 mg/8 h durante 7 días). En el caso de encefalitis se ha utilizado aciclovir en altas dosis, pues el VVZ es menos sensible que el VHS (15-20 mg/kg/8 h durante 21 días o más) o ganciclovir.

El riesgo de que los corticoides en la fase aguda del HZ favorezcan su diseminación es pequeño y, en contrapartida, disminuye el dolor agudo, pero no claramente la incidencia de neuralgia postherpética. Los corticoides en altas dosis deben utilizarse en las complicaciones graves (vasculitis y granulomatosis).

El tratamiento del dolor en la fase aguda es muy importante, pues también influye en el desarrollo posterior de neuralgia postherpética. El tratamiento con antivirales reduce el riesgo de secuelas motoras o de otro tipo, pero no el de neuralgia crónica, salvo si es muy precoz. Cuando la neuralgia persiste pasados de 3 a 6 meses, se denomina crónica. La neuralgia postherpética suele tener tres componentes: *a)* un dolor profundo, constante, quemante, espontáneo; *b)* descargas eléctricas breves espontáneas, y *c)* un dolor agudo, disestésico, también

quemante e irradiado por un dermatoma por el simple roce o tacto de una zona gatillo, que suele estar en la piel de la zona periférica a las escaras de la erupción. Este dolor se denomina alodinia táctil y no parece deberse a sensibilización y activación continua de los receptores polimodales de las fibras C sino a un proceso de activación central desencadenado por los estímulos táctiles de los mecanorreceptores de las fibras Ab. Los dolores lancinantes suelen responder a carbamazepina y otros antiepilépticos (gabapentina, valproato, lamotrigina o pregabalina), pero hay que advertir a los enfermos de que los dolores sordos disestésicos y la alodinia serán más rebeldes. La amitriptilina es, en general, el fármaco más eficaz para su tratamiento (25-100 mg/día).

La aplicación tópica de capsaicina es de resultado incierto, pues muchos pacientes no toleran el efecto desagradable (irritación) de la aplicación de este producto. Se tolera mejor, con buen resultado, el tratamiento tópico con parches o gel de lidocaína al 5%. En casos rebeldes se pueden ensayar los opiáceos. La neuralgia postherpética crónica tiene, a pesar de todo, tendencia a remitir y muy pocos enfermos, quizá menos del 2%, tienen neuralgia al año de comenzar.

Infecciones por otros virus del grupo herpes

El CMV rara vez es patógeno en los adultos sanos, que cuando lo adquieren tienen un síndrome infeccioso leve. En los fetos infectados por la madre, las consecuencias del CMV en el cerebro pueden ser catastróficas. En los adultos con VIH positivo produce dos síndromes bien definidos: la ventriculitis y la poliradiculomielitis.

El virus del herpes 6 es el agente causal del exantema súbito de la infancia. En los niños sanos se ha relacionado con los primeros episodios de convulsiones febriles. La mayoría de los adultos son seropositivos y portadores del virus en estado latente, por lo que su relación con meningoencefalitis agudas es difícil de probar. Se ha implicado en pacientes que, tras un trasplante de médula ósea, presentan una encefalitis de tipo límbico. Se trata con foscarnet.

El virus del herpes 2 se adquiere, fundamentalmente, por vía sexual, excepto en el recién nacido, que es contagiado de la madre y en quien causa la encefalitis necrosante (pero hasta el 30% de las encefalitis del recién nacido son producidas por el VHS-1). En el adulto, la primoinfección por el VHS-2 suele ser asintomática. El virus se acantona en los ganglios raquídeos, en especial de la región lumbosacra. Tras un período variable de latencia, se puede reactivar y producir meningitis linfocitaria con o sin acompañamiento de dolores lumbosacros y en las piernas, alteraciones urinarias y estreñimiento. El diagnóstico se alcanza por análisis con PCR del LCR. Es característico (aunque no exclusivo) del VHS-2 que produzca meningitis linfocitarias recidivantes (de Mollaret). Es raro que cause encefalitis o mielitis en el adulto, salvo que este se encuentre inmunodeprimido. En relación con la mielitis, no existe ningún dato clínico particular. Es raro que la encefalitis tenga el predominio temporal y frontal del VHS-1; suele ser más difusa o de predominio en el tronco. El tratamiento con aciclovir sigue las pautas del VHS-1.

El EBV puede provocar un cuadro de encefalomielitis subaguda por invasión directa del SNC. Mediante una reacción inmune parainfecciosa, puede provocar cuadros de polineuropatía aguda desmielinizante, mielopatía, síndromes cerebelosos

subagudos, encefalomyelitis subaguda diseminada o afección de pares craneales. En pacientes inmunodeprimidos (sobre todo sometidos a trasplantes y con VIH) se asocia con trastornos linfoproliferativos.

Rabia

Etiopatogenia

Es un virus ARN (familia Rhabdoviridae, género *Lyssavirus*) del que se conocen al menos 12 genotipos. El tipo I es el virus clásico de la rabia, extendido por todo el mundo salvo la Antártida, el norte de Escandinavia y algunas islas, y que tiene muchos reservorios en los animales (zorro, gato salvaje, lobo, perro o murciélago). Los otros tipos son específicos de los diferentes continentes y solo los murciélagos son los reservorios, aunque también han producido enfermedades humanas. En los países desarrollados, la enfermedad es excepcional gracias a la vacunación de los animales domésticos y a la profilaxis postexposición. Se han dado casos excepcionales de transmisión por trasplante de órganos en Alemania y EE. UU. La mayoría de los casos de rabia humana se producen en África y Asia, donde la rabia del perro es endémica. La OMS calcula unas 55.000 muertes anuales por rabia. En Europa la última epidemia se ha producido por un salto de especie al zorro y se ha conseguido estabilizar y limitar prácticamente a los países del Este. La rabia en los zorros se ha reducido mediante el uso de cebos portadores de la vacuna. En los países subdesarrollados se tiene constancia de que muchos casos no se diagnostican o se realizan diagnósticos alternativos, como meningitis o malaria (que a veces coexisten). El principal riesgo para España proviene del tráfico con Marruecos, país en el que la rabia canina es endémica.

El virus de la rabia se transmite a través de la saliva por mordeduras. Las que atraviesan la piel en el territorio craneal son las más eficaces para transmitir la rabia. La transmisión aérea se ha dado, ocasionalmente, en cuevas repletas de murciélagos o por accidentes en el laboratorio. La transmisión también se puede producir por abrasiones de la piel al manipular animales o materiales infectados. No se ha documentado la transmisión por sangre u orina de un paciente, pero se deben tomar precauciones (guantes, mascarilla, batas) para cualquier maniobra de diagnóstico o tratamiento. El virus se multiplica en las fibras musculares; por transporte axonal llega hasta la médula y el cerebro, donde vuelve a proliferar y, nuevamente por transporte axonal, alcanza la periferia. El período de incubación varía de 1 semana a varios meses (hasta 6 años), dependiendo de la distancia entre el lugar de la mordedura y el SNC y otros factores aún no bien conocidos.

Se han desarrollado diferentes tipos de vacuna que son eficaces para inmunizar tanto a los seres humanos como a los animales vectores (perros). La eliminación de los perros portadores y su vacunación masiva es la única medida eficaz para evitar la rabia humana. Se han dado casos entre los matarifes o cocineros que manipulan el cerebro de los perros en los países en donde se consume su carne.

Los individuos con alto riesgo de contagio (manipuladores de animales salvajes) pueden recibir profilaxis preexposición (vacuna).

Anatomía patológica

Es una encefalomyelitis difusa, poco inflamatoria y con predominio de la apoptosis neuronal. Es más intensa en el asta

de Ammon, los ganglios basales, los núcleos craneales y la corteza cerebelosa. Son patognomónicos los cuerpos de Negri (inclusiones eosinófilas citoplasmáticas compuestas por un gran número de partículas virales) (fig. e15.15).

Clínica

Los síntomas iniciales son muy inespecíficos, con síndrome febril pseudogripal y dolor o parestesias en el lugar de la mordedura (aunque hace tiempo que ya esté curada), que se extienden después por toda la extremidad o por la cara. Se describen tres formas clínicas:

1. **Forma encefalítica (furiosa).** Ocurre en el 70% de los pacientes. Presentan síntomas dependientes de la invasión del cerebro, con irritabilidad y ansiedad, o apatía y somnolencia. El paciente progresa a un estado febril y de gran excitabilidad con violentos espasmos faríngeos y laríngeos al intentar deglutir o por el ruido del agua (de ahí la denominación de *hidrofobia*) u otros estímulos. Es incapaz de tragar su saliva y babea. Presenta episodios, de minutos a horas de duración, de desorientación, agitación, conducta agresiva con tendencia a morder y alucinaciones. Entre estos períodos el enfermo está consciente, aunque ansioso y aterrizado por lo que le sucede. En la evolución presenta meningismo, movimientos involuntarios, signos de afectación de nervios craneales y convulsiones, y al final cae en coma y fallece por una parálisis respiratoria en un promedio de 7 días.
2. **Forma paralítica.** La presentan el 30% de los pacientes. La lesión predominante es una mielopatía necrosante que produce una paresia progresiva y simétrica, que se inicia por el lugar de la mordedura, se extiende y alcanza los músculos de los nervios craneales bulbares, con disfagia y parálisis respiratoria. Los síntomas de excitabilidad y espasmos musculares propios de la *rabia furiosa* son menores o no aparecen. Los pacientes fallecen en unos 13 días como media.
3. **Forma atípica.** Se ha descrito en pacientes incompletamente vacunados o por mordeduras de murciélagos y, a veces, también en casos de rabia canina. Cursa con crisis convulsivas, alucinaciones, mioclonías, ataxia, vértigo y otros signos de lesión del tronco cerebral.

Diagnóstico

En el LCR existe una pleocitosis linfocitaria con incremento de las proteínas, con títulos de anticuerpos muy superiores a los que se alcanzan por la vacunación. Dado que aparecen tarde en el curso de la evolución, su utilidad clínica es limitada. El diagnóstico definitivo es el aislamiento del virus. El virus se ha encontrado en la saliva, en el exudado corneal y en la biopsia de la piel del cuello (nuca). La PCR puede ser positiva en la saliva.

Tratamiento

Los fluidos del paciente son potencialmente contagiosos, por lo que debe ser aislado y el personal que lo cuida debe tomar las precauciones oportunas.

El tratamiento después de una mordedura es la profilaxis postexposición durante el período de incubación, mediante la inmunización pasiva y activa. No se debe esperar a que el animal que ha producido la mordedura manifieste o no síntomas

de rabia para iniciar la profilaxis, que incluye la limpieza de la herida con jabón y alcohol o yodo, la inyección de inmunoglobulina antirrábica específica alrededor de la mordedura, y la inyección de vacuna según la pauta oficial (que en España llevan a cabo los servicios de Salud Pública y Epidemiología). No existe ninguna terapéutica antiviral específica. Solo se han descrito unos pocos casos en el mundo occidental de personas infectadas no vacunadas que hayan sobrevivido a la rabia canina. A la inversa, casi todas las personas previamente vacunadas y que se infectan sobreviven.

Infecciones por enterovirus

Poliomielitis

Etiopatogenia

El poliovirus es un enterovirus ARN. Se distinguen tres tipos antigénicos: I, II y III; el I es el que con mayor frecuencia produce parálisis. La principal vía de infección es fecal-oral. El virus se replica en el tejido linfático de la orofaringe y el tracto digestivo, desde donde origina una viremia y se elimina al exterior. La vía de acceso al SNC puede ser hematogena en una segunda viremia o neural. El hombre es el reservorio y la fuente de contagio.

En los países desarrollados está en vías de declararse erradicada gracias a la vacunación sistemática. Oficialmente se ha declarado erradicada de España. Por este motivo, y por el riesgo de reactivación que conlleva la vacuna oral de tipo Sabin con poliovirus atenuados, que pueden reactivarse y producir la enfermedad en personas próximas no bien vacunadas, se utiliza la de tipo Salk, que se basa en poliovirus inactivados.

Anatomía patológica

El poliovirus tiene predilección por las neuronas motoras grandes del asta anterior de la médula (fig. e15.16), pero otras partes del SNC (tronco, diencefalo) pueden verse implicadas. Las lesiones inflamatorias poseen una distribución multifocal, lo que explica que las parálisis sean asimétricas.

Clínica

La infección suele ser asintomática (> 90% de las personas). En alrededor del 5% hay una fase inespecífica de fiebre, malestar general, dolor abdominal, vómitos o diarrea, que se sigue en el 1-2% de los casos, y tras unos 4 días, de una meningitis (poliomielitis no paralítica). Las formas paralizantes comienzan al cabo de 2-5 días de la meningitis en el 1-2% de los casos. La parálisis es asimétrica, más proximal que distal y más en los miembros inferiores que en los superiores. En ocasiones participa la musculatura bulbar o la afectación es muy extensa y provoca una tetraparesia con insuficiencia respiratoria. La lesión bulbar o diencefálica con graves alteraciones vegetativas puede ser mortal.

El LCR presenta una pleocitosis con discreta elevación de las proteínas y glucosa normal. El diagnóstico puede ser serológico o por PCR. El virus se aísla y cultiva de las secreciones faríngeas y de las heces, pero raramente del LCR.

El diagnóstico diferencial se plantea con una polineuropatía aguda postinfecciosa o infecciones por otros virus: Coxsackie (enfermedad de Bornholm), enterovirus 70 y 71, virus del Nilo occidental y otros arbovirus que son capaces de producir parálisis flácidas y mielitis. La poliomyelitis bulbar puede simular un tétanos, una encefalitis de tronco o un

síndrome de Guillain-Barré. La mortalidad aproximada es del 5 al 10%.

Tratamiento

En la fase aguda los pacientes suelen tener intensos dolores musculares y raquialgia que requieren analgésicos potentes. El cuidado respiratorio, la alimentación y la limpieza, la profilaxis de escaras, las retracciones y el tromboembolismo pulmonar son las medidas esenciales en la fase aguda. Cuando el paciente se estabiliza es susceptible de fisioterapia intensiva y del tratamiento ortopédico oportuno a cada caso.

Síndrome postpolio

Entre el 30 y el 80% de los pacientes que han sufrido polio y tienen secuelas estables durante muchos años presentan, ya en la edad media de la vida, un deterioro funcional respecto a la situación previa que se denomina síndrome postpolio. Es un problema frecuente en los países desarrollados (Escandinavia, Francia, EE. UU., etc.) que tuvieron las últimas epidemias de polio en los años cincuenta, y lo será aún mayor, si no se encuentra un tratamiento, en los países menos desarrollados que han tenido casos de polio hasta hace pocos años.

El deterioro funcional se atribuye a la pérdida de unidades motoras, que son más extensas de lo normal y que se desarrollan durante la fase de reinervación después de la denervación aguda. En la autopsia se encuentra pérdida de motoneuronas en las lesiones antiguas y en otros niveles de la médula y del bulbo (ubiquitina y TDP-43 negativas). No se conoce con exactitud el motivo de esa segunda pérdida neuronal, si se debe a un envejecimiento neuronal prematuro o si está inducida por estrés celular o por fenómenos inflamatorios. No hay datos de reactivación del virus.

El declive que notan los enfermos suele deberse a un incremento de la debilidad en los músculos previamente afectados por la poliomyelitis, que en el electromiograma (EMG) muestran signos de denervación crónica y, a veces, activa. La denervación puede extenderse a otros músculos previamente sanos. Es excepcional que presenten amiotrofia y debilidad progresivas y difusas similares a la esclerosis lateral amiotrófica, pero pueden llegar a estar incapacitados. Se añaden otros síntomas como dolor, fatiga, calambres, saltos musculares, síndrome de piernas inquietas, sudación, trastornos del sueño etc. La repercusión psicológica es profundamente negativa. En ocasiones hay factores sobreañadidos, como desuso por falta de ejercicio, sobrepeso, dificultades respiratorias, artropatías u otras alteraciones ortopédicas, y los pacientes se benefician de la corrección de todas ellas. El ejercicio muscular debe ser suave y sostenido, evitando esfuerzos o sesiones extenuantes que agravan el frágil estado de los músculos. Los ensayos de tratamiento con inmunoglobulinas i.v. han dado resultados positivos, en general modestos y transitorios. Se ha sugerido su uso solo en casos con más debilidad, mayor fatiga y dolor intenso.

Infecciones por otros enterovirus

Los enterovirus no polio (p. ej., enterovirus 71) también producen parálisis flácidas por mielitis y, además, pueden dar lugar a meningitis linfocitarias y romboencefalitis con afectación característica del bulbo, los núcleos dentados, la protuberancia posterior, el mesencéfalo y las astas anteriores de la médula cervical.

Encefalitis letárgica (de von Economo)

Esta variedad de encefalitis ocurrió en forma de pandemia a partir de 1916 y provocó la muerte de millones de personas, la mayoría jóvenes. Coincidió parcialmente en el tiempo con la pandemia de gripe de 1918, pero no se ha podido demostrar que la encefalitis letárgica se debiera al virus de la gripe. El cuadro clínico era muy complejo, con alteraciones oculomotoras, del sueño y de la vigilancia; movimientos anormales, alucinaciones, trastornos del comportamiento y alteraciones neuroendocrinas, explicables por el predominio de las lesiones inflamatorias sobre la región mesodiencefálica. El 30% de los pacientes quedaban con secuelas graves (v. cap. 18, «Parkinsonismo postencefalítico»).

En la actualidad se observan rara vez pacientes con un cuadro clínico similar al de la encefalitis letárgica clásica en el curso de infecciones por diversos virus (el más frecuente el de la encefalitis japonesa). Otros casos no se relacionan con una infección viral, y en ellos se encuentran bandas oligoclonales de IgG en el LCR, o son pacientes con inmunodeficiencias, lo que ha hecho suponer que se trate de una encefalitis inmunomediada, sin que se conozcan los antígenos o anticuerpos. El tratamiento, en cualquier caso, es sintomático. No se conoce la eficacia de los inmunomoduladores.

Encefalitis virales subagudas o crónicas

Encefalomiелitis en los pacientes con hipogammaglobulinemia primaria

Los pacientes con hipogammaglobulinemia, tanto en la forma común variable como en la ligada al cromosoma X, son susceptibles de sufrir multitud de infecciones bacterianas y virales. Algunos de ellos desarrollan cuadros neurológicos progresivos de probable origen viral. Se cree que la mayoría son enterovirus, en particular el virus ECHO, y en algunos casos no se llega a identificar ninguno. El cuadro clínico es variable: desde una paraparesia progresiva aislada por lesión medular hasta una combinación de signos de lesión medular y cerebral difusa con deterioro mental, ataxia, disartria, espasticidad y signos piramidales, distonía, sordera y, finalmente, disminución de la vigilancia. Algunos pacientes tienen coriorretinitis y dermatomiositis asociadas.

El curso es progresivo (de 1 a 10 años) y, por el momento, los tratamientos antivirales y la inyección de gammaglobulinas intratecales no han modificado la evolución, que puede tener algunas remisiones temporales de forma espontánea y no relacionadas con la terapéutica.

Encefalitis subaguda por el virus del sarampión (panencefalitis esclerosante subaguda)

Etiopatogenia

La vacuna contra el virus del sarampión es muy eficaz, pero no se consigue su erradicación. Hay resistencias a su uso en algunos países desarrollados y no se ha generalizado en los países más pobres.

En la enfermedad natural, el virus no pasa (o muy poco) al SNC, por lo que la meningoencefalitis aguda por la presencia del virus en el SNC es muy rara. Es más común la encefalomiелitis perivenosa inmunomediada que ocurre 2-3 semanas después de la primoinfección (v. cap. 20, «Encefalomiелitis

aguda diseminada»). Sin embargo, cuando la primoinfección se adquiere en niños menores de 2 años, o con defectos inmunitarios o con un virus atípico (con mutaciones que afectan a la proteína M u otras), el paso del virus al SNC es más fácil; este invade de manera persistente las neuronas y la glía y da lugar a la panencefalitis esclerosante subaguda (PEES). El virus de la vacuna es capaz de producir encefalitis si se administra inadvertidamente a niños con inmunodeficiencia, y da lugar a un cuadro también subagudo y con cuerpos de inclusión pero algo diferente de la PEES.

Anatomía patológica

La PEES es una encefalitis difusa de la sustancia gris y blanca. En los casos muy crónicos existe una importante atrofia, con gran esclerosis y desmielinización difusa de los hemisferios cerebrales. Hay cuerpos de inclusión intranucleares formados por partículas virales.

Clínica

La PEES comienza de 2 a 10 años tras la primoinfección, generalmente en niños o jóvenes, con un deterioro mental progresivo, mioclonías subcorticales (pueden ser un síntoma precoz), caídas al suelo, crisis epilépticas convulsivas, ataxia, un síndrome extrapiramidal (corea o parkinsonismo) y un trastorno visual por afectación cortical o retiniana. Ocasionalmente los pacientes tienen una evolución aguda y aun fulminante. La evolución habitual es mortal en 1-4 años, en un estado vegetativo con rigidez de descerebración. Existen casos muy excepcionales de supervivencias mayores y también de evolución con remisiones y recaídas.

En el EEG se registran complejos periódicos de ondas lentas y agudas de alto voltaje, cada varios segundos, síncronos con las mioclonías, a las que preceden, denominados complejos de Radermecker (fig. e15.17), sobre una actividad de fondo enlentecida. En el LCR hay un incremento muy alto de la fracción de gammaglobulina (20-60% del total de proteínas) a expensas de anticuerpos frente al virus del sarampión.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento curativo.

Infecciones por el poliomavirus JC

El poliomavirus produce, al menos, cuatro cuadros clínicos neurológicos: la ya clásica LMP, la neuronopatía de la capa de granos del cerebelo, la encefalopatía y una meningitis linfocitaria. El poliomavirus está presente en el cerebro de la mayoría de las personas desde la infancia, y la enfermedad es el resultado de su reactivación facilitada por un estado de inmunodepresión. Otros reservorios del virus pueden ser el bazo, el riñón y la médula ósea.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Etiopatogenia

La LMP se produce por la infección de los oligodendrocitos y otras células del SNC, por el poliomavirus JC o SV-40. Antes de la pandemia de sida, la enfermedad era muy rara y se observaba entre pacientes con linfomas, fármacos inmunodepresores, trasplantes o sarcoidosis. Más recientemente aparece como una complicación del tratamiento con inmunodepresores, en particular algunos anticuerpos monoclonales (natalizumab,

fingolimod y dimetil fumarato en la esclerosis múltiple; natalizumab en la enfermedad de Crohn; rituximab en el lupus, y efalizumab en la psoriasis). En un pequeño porcentaje de casos ocurre de manera espontánea.

Anatomía patológica

Las lesiones son característicamente multifocales. El foco sintomático suele ser el más grande, mientras que los otros son hallazgos de la autopsia (o de la neuroimagen). Las lesiones se localizan en la sustancia blanca, aunque pueden desbordar a la sustancia gris. Afectan a cualquier punto del neuroeje. Histológicamente hay signos de necrosis y de una intensa desmielinización, y presencia de astrocitos gigantes con núcleos monstruosos, infiltrados inflamatorios de intensidad variable y de microglía. Los núcleos de los oligodendrocitos modificados presentan cuerpos de inclusión formados por las partículas virales, que se pueden observar en microscopía electrónica o mediante inmunohistoquímica.

Clínica

La sintomatología debida al foco de lesión principal se va extendiendo progresivamente como un proceso expansivo, y aparecen otros síntomas multifocales: paresia piramidal, trastornos sensitivos y visuales, síndromes del tronco cerebral, alteraciones cognitivas y demencia. Las crisis epilépticas, los movimientos anormales extrapiramidales y los síntomas cerebelosos son más raros. Hay casos excepcionales limitados al cerebelo o al tronco cerebral. La evolución es rápidamente progresiva hasta el fallecimiento en menos de 1 año.

En el síndrome de reconstitución inmune (SRI) hay una violenta reacción inflamatoria que produce manifestaciones clínicas nuevas o agravación de las previas, con un empeoramiento paradójico de las lesiones de la LMP, que aparecen en la neuroimagen como grandes masas, con edema, desplazamiento y captación de contraste por rotura de la BHE. Suele manifestarse con mayor intensidad al restaurar el sistema inmunitario, bien por la retirada del fármaco inmunodepresor, bien por el inicio el tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH.

Diagnóstico

En la TC se ven lesiones hipodensas en la sustancia blanca del SNC que, habitualmente, no captan contraste ni son expansivas. La RM es más sensible y las detecta mejor y más precozmente, en especial las de pequeño tamaño, como hiperintensas en T2 y FLAIR, e hipointensas en T1 (fig. 15.15). En las lesiones más inflamatorias puede haber captación de contraste. El LCR es normal o inespecífico. La PCR en LCR es el método de elección y, aunque hay un 30% de falsos negativos, su elevada especificidad, si es positiva, evita hacer una biopsia cerebral, indicada solo si persisten las dudas.

Tratamiento

En pacientes con VIH se debe iniciar el TARGA inmediatamente. En pacientes bajo tratamiento con anticuerpos monoclonales inmunomoduladores se debe retirar dicho tratamiento y se recomienda plasmaféresis. No existe un tratamiento antiviral eficaz conocido. Aunque en casos aislados se postuló que cidofovir retrasaba la evolución, no se ha podido probar en ensayos controlados. Se pueden asociar mirtazapina y mefloquina, que ha dado buenos resultados en algunos pacientes con VIH negativo. En los casos asociados a SRI se recomiendan los corticoides

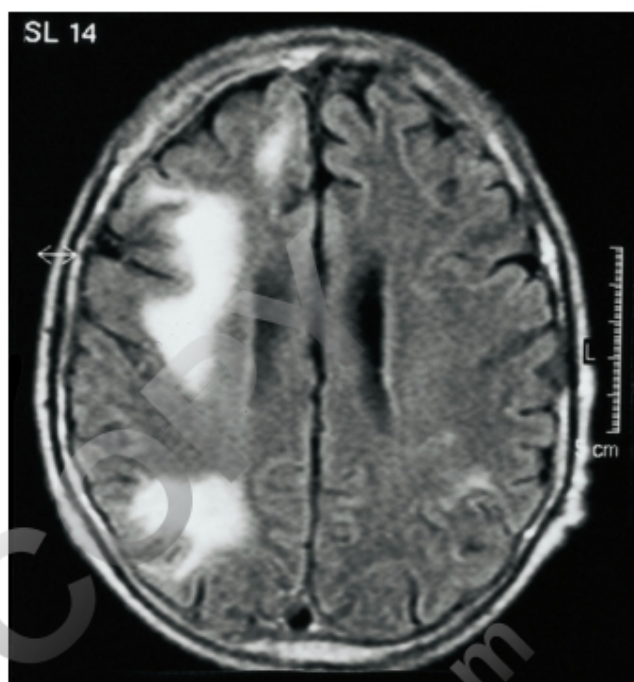


Figura 15.15 Leucoencefalopatía multifocal progresiva. RM que muestra lesiones hiperintensas múltiples en la sustancia blanca.

solo si el efecto expansivo amenaza la vida del paciente, dado que pueden facilitar la replicación del virus.

Neuronopatía de la capa de granos del cerebelo

La infección se restringe a las neuronas granulares del cerebelo, que son completamente destruidas. Se presenta como un síndrome cerebeloso con ataxia, disartria y dismetría y se comprueba una gran atrofia del cerebelo en la RM. Puede coexistir con focos de LMP.

Encefalopatía por poliomavirus

En esta variedad, las lesiones predominan en la corteza cerebral. Se presenta con afasia, deterioro cognitivo y crisis epilépticas. En la RM precoz las lesiones son corticales y se pueden extender más adelante hacia la sustancia blanca. El diagnóstico se hace por la biopsia o la PCR en el LCR.

Infecciones del sistema nervioso central por retrovirus

Además del VIH, se han descrito otros cuatro retrovirus: el HTLV-1 y el HTLV-2, que son capaces de producir mieloneuropatía crónica, y el HTLV-3 y el HTLV-4, cuyo potencial patógeno es menos conocido.

VIH-sida y sistema nervioso

Aspectos generales

La infección por el VIH se detectó en la década de 1980 y en pocos años se convirtió en una pandemia con millones de afectados. En los primeros años, y al carecer de tratamiento eficaz, los pacientes sufrían, por un lado, diversos síndromes neurológicos (porque el VIH es muy neurótrofo) y, por otro

lado, una profunda inmunodepresión, con la consecuencia secundaria de adquirir numerosas infecciones oportunistas y neoplasias.

La medida más eficaz frente al VIH es la profilaxis de la infección, tanto por vía intravenosa (no compartir jeringuillas) como sexual (mediante el uso del preservativo). En las personas que no lo usan se ha ensayado la profilaxis preexposición mediante la combinación de tenofovir y emtricitabina, que ofrece una protección del 86%.

La historia natural de la infección por el VIH ha cambiado radicalmente tras la introducción del TARGA en los países en donde es asequible para los pacientes. Pero en muchas partes del mundo, la infección por el VIH sigue todavía su curso natural por falta de acceso al tratamiento (se calcula que reciben tratamiento 19,5 millones de los 37 millones de infectados en el mundo).

El VIH es extremadamente neuroinvasivo y virulento, y afecta tanto al SNC como al SNP ya en la fase aguda (en la seroconversión), durante la fase de latencia o en la de inmunodepresión. El VIH invade poco las neuronas y sus efectos patógenos se llevan a cabo a través de procesos inflamatorios. Las complicaciones neurológicas de la infección por el VIH son consecuencia de varios mecanismos:

- La propia invasión del sistema nervioso por el virus, lo que se puede considerar como manifestaciones primarias de la infección por el VIH.
- Las complicaciones secundarias, las cuales, a su vez, se deben a mecanismos variados, como:
 - La inmunodepresión, que facilita la proliferación de neoplasias e infecciones oportunistas.
 - Trastornos metabólicos o vasculares.
 - Los efectos indeseables del tratamiento.
 - Otros factores aún no determinados.

Atendiendo a estos dos criterios, topográfico y patogénico, las complicaciones neurológicas del VIH se pueden clasificar como se expone en la [tabla 15.3](#).

El nivel plasmático de ARN refleja la amplitud de la replicación del virus en el sistema linfoide, y predice el avance de la inmunodepresión antes que el descenso de los linfocitos CD4. El tratamiento farmacológico consiste en la combinación

de fármacos antirretrovirales con mecanismos de acción distintos entre sí. La asociación de tres fármacos (un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir y dos inhibidores de la transcriptasa, o dos inhibidores de la transcriptasa análogos de nucleósido o nucleótido y un inhibidor de la transcriptasa no análogo de nucleósido) es lo que se conoce como TARGA. A estas pautas han venido a sumarse las que incluyen nuevas familias, como los inhibidores de la integrasa con mayor eficacia y menor toxicidad, que se están imponiendo rápidamente. La combinación de dolutegravir, lamivudina y tenofovir en una dosis diaria a un precio más asequible se va a proporcionar en países como Sudáfrica o Kenia, en los que hay millones de infectados.

Hoy en día se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral en cuanto se conoce el diagnóstico. Las lesiones del SNC por el VIH son variadas y, con mucha frecuencia, los pacientes fallecidos en el curso del sida presentan una suma de lesiones cerebrales no solo infecciosas (CMV, *Toxoplasma*, criptococosis, tuberculosis, LMP, etc.) sino también neoplásicas o vasculares.

En la historia natural del sida, el 10% de los pacientes presentan sintomatología neurológica como primera manifestación de la infección. El 40-50% de los enfermos tendrán alguna complicación neurológica en su evolución, y esta cifra se incrementa conforme se alarga la supervivencia de los enfermos, en particular por la aparición de neuropatías periféricas. El 7-15% de los enfermos presentan demencia. Más del 80% de los pacientes fallecidos tienen lesiones neuropatológicas en la autopsia.

Esas cifras se han reducido drásticamente en los países en los que los pacientes pueden recibir TARGA. Ha caído muy significativamente el número de pacientes que alcanzan el estado de demencia, pero no se ha reducido o, incluso, se ha incrementado en algunos estudios el porcentaje de pacientes con trastorno neurocognitivo asociado al VIH (*HAND*, *HIV-associated neurocognitive disorder*). En ello también influye el cambio en el perfil del paciente infectado, que actualmente, al menos en España, contrae mayoritariamente la infección por vía sexual y no por adición a drogas parenterales, lo que disminuye ampliamente la comorbilidad relacionada con la inyección de sustancias adulteradas e infectadas y mejora el acceso y el cumplimiento de los tratamientos.

Tabla 15.3 Principales datos diferenciales entre la demencia asociada al VIH y otras encefalitis por microorganismos oportunistas

Fuente	Demencia asociada al VIH	Encefalitis por CMV	LMP	Toxoplasmosis
Clínica	Lentitud mental, amnesia, apatía, alteración de la marcha	Estado confusional, crisis convulsivas, signos de tronco cerebral	Signos focales o multifocales	Signos focales o multifocales, cefalea, fiebre, obnubilación, HIC
Evolución	Varios meses	De días a semanas	Semanas	De días a semanas
RM	Hiperseñal difusa de la sustancia blanca Atrofia cerebral	Ventriculitis Puede ser normal	Focos de hiperseñal en la sustancia blanca	Nódulos múltiples hemisféricos y subcorticales En ocasiones hiperseñal difusa de la sustancia blanca
LCR	Posibles signos inflamatorios	PCR (+) 90%	PCR (+) 60%	PL contraindicada en ocasiones Serología en sangre al 100%
Tratamiento	TARGA	Ganciclovir, foscarnet	Ninguno	Sulfadiazina, pirimetamina

CMV, citomegalovirus; HIC, hipertensión intracraneal; LCR, líquido cefalorraquídeo; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PL, punción lumbar; TARGA, tratamiento antirretroviral de gran actividad.

Meningitis y encefalitis agudas relacionadas con el VIH

Son propias de la fase aguda de la primoinfección, debidas a la llegada del virus al SNC. La primoinfección por el VIH es, generalmente, asintomática, pero a veces produce un síndrome parecido a la mononucleosis infecciosa, con síntomas de una meningitis linfocitaria leve. No obstante, existen casos de encefalitis relativamente grave e incluso mortal. De no tener algún dato epidemiológico para sospechar que la causa del cuadro clínico es una infección por el VIH, el diagnóstico se basa exclusivamente en demostrar la seroconversión.

La meningitis linfocitaria no requiere más tratamiento que el sintomático. No hay datos concluyentes sobre si el tratamiento antirretroviral modifica el pronóstico de la encefalitis aguda.

Leucoencefalopatías agudas

En algunos pacientes se desarrollan cuadros de deterioro neurológico, cognitivo y motor, de rápida evolución, a las pocas semanas (4-8 semanas) de la primoinfección. En la RM se aprecian áreas extensas de alteración de la señal en la sustancia blanca hemisférica. En los casos fallecidos se encuentran lesiones inflamatorias y presencia del virus en el cerebro, pero la afectación difusa de la sustancia blanca se ha relacionado con el efecto patógeno de un gran incremento del TNF- α . La evolución es regresiva, con mejoría clínica y de la imagen en la RM bajo tratamiento con antirretrovirales.

Una otra variedad de leucoencefalopatía es remitente-recidivante y, tanto desde el punto de vista de la imagen como del de la anatomía patológica, las lesiones son indistinguibles de las de la esclerosis múltiple. Se supone que estas dos leucopatías tienen una base inmunológica.

En esta fase de respuesta inmunitaria intensa aparecen otros síndromes tanto del SNC (encefalomielitis aguda diseminada) como del SNP (síndrome de Guillain-Barré, plexitis), que dependen de mecanismos inmunitarios alterados.

Trastornos neurocognitivos asociados al VIH (HAND)

HAND se clasifica en tres estadios en función de la clínica: *a*) alteración neurocognitiva asintomática; *b*) deterioro cognitivo leve, y *c*) demencia asociada al VIH con unos criterios de consenso entre expertos ([cuadro e15-1](#)).

Durante la fase de latencia de la enfermedad, en individuos con serología positiva, pero sin inmunodepresión, se pueden detectar trastornos neuropsicológicos o cognitivos hasta en el 30% de los pacientes. En general son trastornos leves, no alteran el rendimiento laboral o social de los pacientes y requieren baterías de exámenes minuciosos para ponerlos de manifiesto.

La cifra de pacientes con alteraciones cognitivas llega al 50% cuando ya están en fase de inmunodepresión, aunque no tengan infecciones oportunistas cerebrales. La presencia de deterioro cognitivo es un marcador de mal pronóstico por sí mismo, independiente de otras variables, pero no indica necesariamente una evolución hacia la demencia y, de hecho, puede ser parcialmente reversible con el tratamiento. Por ello, es útil la diferenciación entre el cuadro del deterioro cognitivo y motor leve y la demencia, aunque los límites sean puramente cuantitativos y, a veces, difíciles de precisar. Tampoco hay datos en el LCR o en la neuroimagen que permitan una clara división entre ambos cuadros clínicos.

Los estudios epidemiológicos indican que el TARGA no ha reducido el número de pacientes con deterioro cognitivo leve o moderado. Este deterioro es clínicamente relevante, porque

se asocia con mayor mortalidad, peor calidad de vida y peor obediencia al tratamiento, lo que trae otras consecuencias (más resistencias a los fármacos, más inmunodepresión). Las razones de la persistencia del deterioro cognitivo a pesar del TARGA son inciertas y se han propuesto: el efecto «herencia» de la era pre-TARGA, el incremento de la inflamación en el SNC por la restauración de la inmunidad; la mala penetración de los fármacos en el SNC, que sería un reservorio del virus; la neurotoxicidad de los fármacos utilizados en el TARGA y la presencia de cofactores derivados de enfermedades generales o psiquiátricas.

Demencia asociada al VIH

Concepto

El término «complejo demencia-sida» se acuñó hacia 1986 para recoger en un solo término el hecho de que los pacientes no solo tienen deterioro cognitivo, sino también defectos conductuales y trastornos motores asociados. La OMS propuso utilizar el término «demencia asociada al VIH» y los expertos han acordado unos criterios de diagnóstico (v. [cuadro e15.1](#)).

Epidemiología

La prevalencia real de este síndrome varía en función de los criterios de diagnóstico utilizados, así como de la comorbilidad (drogadicción, infecciones oportunistas, otros trastornos tóxicos o metabólicos asociados) y del ambiente de reclutamiento de los pacientes (es más frecuente entre drogadictos). En adultos, el 3% de los casos de sida se presentan con demencia. Otros factores predisponentes, además de la inmunodepresión y la carga viral elevada tempranamente, son la drogadicción, la anemia, el sexo femenino y la pérdida de peso con mal estado general. Estos factores son los mismos que predisponen a las demás complicaciones neurológicas de la infección por el VIH.

El TARGA ha reducido drásticamente el número de pacientes que alcanzan el estado de demencia.

Patogenia

La demencia del VIH es consecuencia directa de la infección del SNC por el VIH. Este alcanza el SNC muy pronto tras la inoculación (en 15 días). El VIH ingresa en el SNC a través de macrófagos derivados de la sangre e infecta la microglía y los macrófagos perivasculares. En menor medida, llega a través de cepas linfotrópicas que infectan la macroglía. La infección no es citopática para los astrocitos, por lo que, dada la escasísima permeabilidad de esas células a los fármacos, la macroglía puede ser el principal reservorio del VIH en el SNC.

A pesar de esta infectividad restringida, con escasa invasión de las neuronas, los efectos del VIH en el SNC son devastadores y difusos sobre las neuronas y otras células, por efectos neurotóxicos mediados a través de sustancias producidas por los astrocitos y los macrófagos activados, tales como citocinas, quimiocinas, interleucinas, radicales oxidativos, metabolitos del ácido araquidónico, TNF- α y posible activación excitotóxica del receptor NMDA.

Anatomía patológica

Las lesiones son de varios tipos: *a*) desmielinización de la sustancia blanca ([fig. 15.16B](#)); *b*) focos inflamatorios-necróticos con intensa reacción de la macro- y la microglía; *c*) pérdida sináptica y neuronal de variable gravedad con predominio en la corteza frontal, el hipocampo y los ganglios basales, y *d*) en los niños se afectan los ganglios basales con depósitos minerales en los vasos y el parénquima.

En las lesiones inflamatorias son características las células multinucleadas gigantes. Es posible demostrar la presencia del VIH por inmunocitoquímica y microscopía electrónica.

Las diferencias morfológicas entre las lesiones inflamatorias con células gigantes y las desmielinizantes sugieren una patogenia diferente. En algunos casos de demencia por el VIH no se encuentra más que la atrofia cortical con pérdida de neuronas, lo que sugiere, a su vez, el predominio de otro mecanismo patogénico, en este caso la apoptosis neuronal.

En los cerebros de los pacientes fallecidos en fases avanzadas se asocian las lesiones descritas y otras lesiones vasculares, linfomas o infecciones oportunistas (a menudo varias de ellas).

Clinica

El cuadro clínico habitual es el de una demencia de tipo subcortical de instauración subaguda, en semanas o meses, con deterioro cognitivo global, que comienza por apatía, fallos de memoria y lentitud de las respuestas motoras y verbales, en particular del procesamiento de la información, la fluidez verbal, la formación de conceptos o la resolución de problemas. Por el contrario, los signos focales de tipo cortical, como la afasia, la apraxia o la agnosia visual, son raros. El cálculo es lento, pero no suele estar alterado. La afectación de la memoria es inconstante.

Desde el punto de vista conductual, los pacientes suelen aparecer depresivos, a veces con síntomas maníacos, pero sobre todo apáticos, con tendencia al mutismo y retraimiento social y, en ocasiones, pueden producirse síntomas indistinguibles de una psicosis.

En el examen motor es frecuente que haya debilidad o incoordinación de las piernas y alteraciones de los esfínteres, puesto que habitualmente la demencia se asocia con paraparesia por lesión medular (v. más adelante). Puede haber movimientos anormales de tipo coreoatetósico, torpeza manual, temblor hipersensible a los neurólépticos y mioclonías multifocales. El cuadro clínico de la variedad de demencia que cursa con atrofia cortical sin lesión de la sustancia blanca es inespecífico, salvo por la mayor incidencia de crisis convulsivas.

El síndrome se desarrolla en unos 6 meses y, en algunos casos, la demencia es la primera manifestación del sida. A pesar de que la demencia pueda preceder a otras manifestaciones del sida, cuando aparece los pacientes suelen estar en una fase avanzada de la enfermedad, con cifras bajas de hemoglobina e inmunodepresión grave.

No son frecuentes las crisis convulsivas, y el nivel de vigilancia no disminuye a no ser que haya infecciones oportunistas u otras lesiones focales del cerebro. Siempre que el paciente presente signos focales, se deberá sospechar una infección oportunista.

Diagnóstico

El diagnóstico del estado cognitivo se lleva a cabo con los instrumentos neuropsicológicos habituales, aunque se han ideado escalas cognitivas que ponen especial atención en las pruebas de atención, concentración, rapidez de respuesta y funciones ejecutivas frontales, las más alteradas en este proceso.

La TC o la RM contrastadas sirven para descartar una infección oportunista o cualquier otra causa macroscópica que pueda explicar el cuadro clínico del paciente. En la TC, y aún

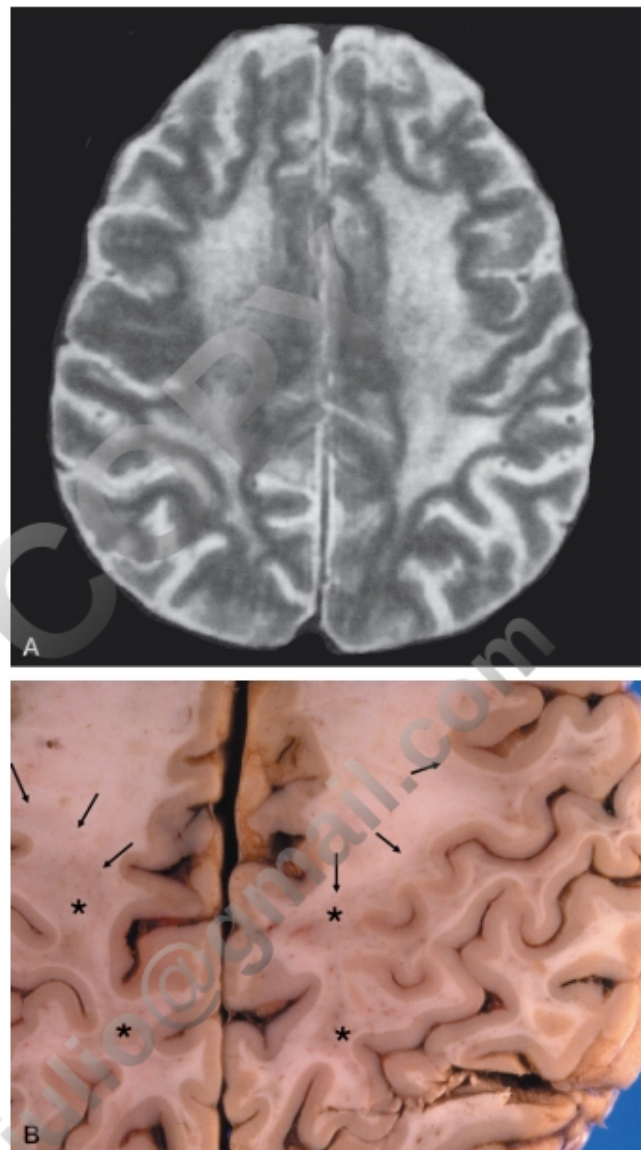


Figura 15.16 Demencia asociada al VIH. **A.** RM. Hiperseñal difusa de la sustancia blanca. **B.** Aspecto macroscópico del cerebro en otro caso. La sustancia blanca afectada tiene un color grisáceo (asteriscos). Las flechas marcan el límite con la sustancia blanca normal.

mejor en la RM (fig. 15.16A), se encuentra una afectación de la sustancia blanca de predominio posterior, junto con signos de atrofia cerebral global. Pero estas imágenes anormales son relativamente tardías, y en las fases iniciales de la demencia la neuroimagen puede ser normal. A diferencia de las lesiones de la sustancia blanca de la LMP, que suelen mostrarse hipointensas en T1, en la demencia asociada al VIH suelen ser isointensas. En los casos descritos con atrofia cortical selectiva se puede detectar en la RM la atrofia de las circunvoluciones, pero la sustancia blanca es normal.

El análisis convencional de LCR no es útil para el diagnóstico de demencia asociada al VIH. En el LCR hay un modesto incremento de los linfocitos y de la proteinorraquia. La glucorraquia es normal. Estos hallazgos también se pueden encontrar en

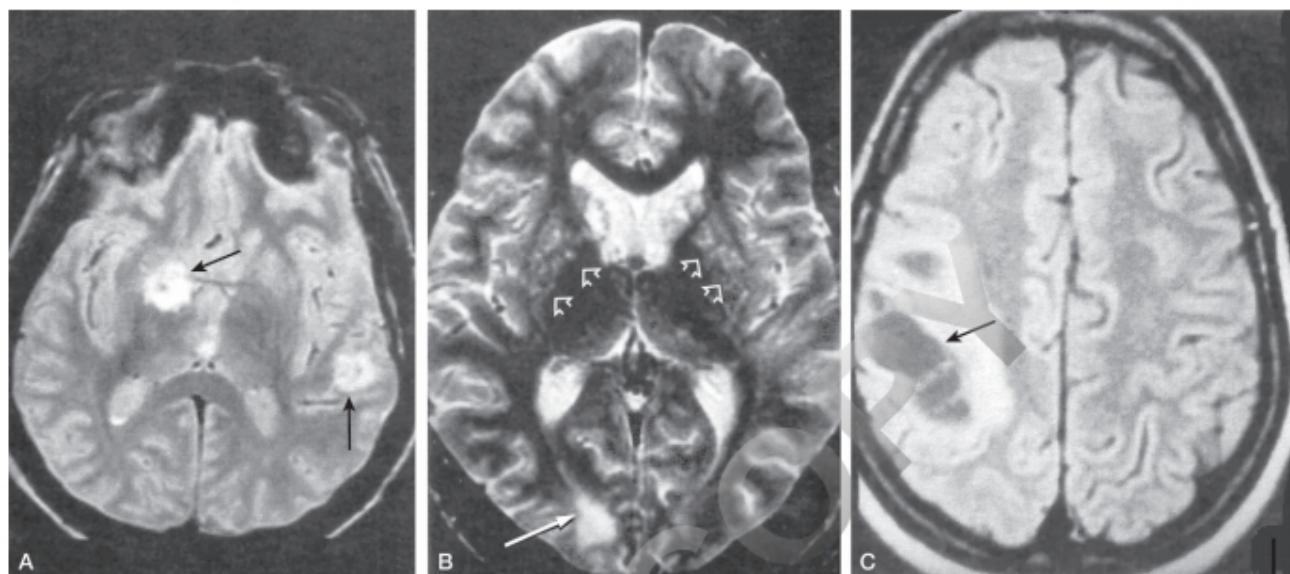


Figura 15.17 Principales lesiones secundarias en el sida. **A.** Toxoplasmosis con nódulos múltiples. **B.** Criptococosis con dilatación de los espacios perivascuales de los vasos perforantes (*puntas de flecha*). Obsérvese la coexistencia de un foco de leucoencefalopatía multifocal progresiva (*flecha*). **C.** Linfoma cerebral con el centro necrótico característico de los pacientes con sida.

pacientes con VIH sin enfermedad neurológica. Se ha propuesto que los niveles elevados de β -2-microglobulina en el LCR estarían relacionados con demencia asociada al VIH. Hay bandas oligoclonales de IgG en un tercio de los casos. En los pacientes previamente no tratados se encuentran títulos elevados de ARN-VIH en el LCR, que disminuyen si el TARGA es eficaz y el paciente mejora.

Hay que descartar cualquier otra causa metabólica, tóxica o infecciosa que pueda contribuir al deterioro cognitivo y sea tratable; por ejemplo, anemia, carencia vitamínica, hepatopatía, meningoencefalitis por un microorganismo oportunista, abuso de drogas, efectos indeseables de los psicofármacos, linfoma, etc. (fig. 15.17; v. también tabla 15.3).

Tratamiento

El TARGA mejora el estado cognitivo. Si los pacientes son tratados precozmente pueden permanecer estables durante años. La mejoría clínica se acompaña de descenso de la concentración de ARN-VIH en el LCR. Algunos antirretrovirales penetran mejor en el SNC, por lo que deben utilizarse en pacientes con demencia asociada al VIH.

Mielopatía vacuolar relacionada con el sida

La mielopatía vacuolar acompaña, con frecuencia, a la demencia asociada al VIH.

Patogenia

Se debe a mecanismos inflamatorios de macroglía y microglía que dañan secundariamente los tractos mielínicos de la médula. También se ha esgrimido la hipótesis de que el daño mielínico se deba a una inhibición de la vía metabólica de la vitamina B₁₂/metionina por los productos tóxicos de las citocinas, lo que explicaría la similitud entre las lesiones neuropatológicas desmielinizantes que se observan en esta mielopatía y la carencia de vitamina B₁₂.

Anatomía patológica

El hallazgo histológico característico es una vacuolización mielínica, sobre todo de los cordones posterolaterales, en la región dorsal, que se extiende, más o menos según la gravedad de los casos, a las regiones cervicales o dorsales inferiores. En las vacuolas intramielínicas o periaxoniales se encuentran macrófagos y una importante liberación de citocinas, pero solo en una pequeña parte se encuentra una producción activa del VIH.

Clinica

La variedad más común es subaguda, y produce un cuadro sutil que en los pacientes con demencia puede pasar clínicamente inadvertido, y las lesiones solo se detectan en la autopsia. Los pacientes presentan una paresia espástica de las piernas con reflejos exaltados, signo de Babinski, alteraciones sensitivas (sobre todo propioceptivas) y vejiga neurogénica.

También es posible que la mielopatía aparezca como el síndrome dominante o incluso el único del cuadro neurológico, bajo la forma de una paraplejía de evolución más o menos rápida. En estos casos floridos, los pacientes presentan signo de Lhermitte, debilidad rápidamente progresiva de las piernas e incontinencia de esfínteres, y la paraplejía puede llegar a ser total, con las piernas flácidas, retención de orina que requiere sonda vesical y una anestesia completa. Al contrario que los pacientes con polineuropatía sensitiva asociada al VIH, los pacientes con mielopatía no suelen tener dolor.

Diagnóstico

No existen datos patognomónicos. La RM medular puede ser normal en los casos habituales. En las formas más agudas con mielopatía transversa, la RM detecta un foco de hiperseñal que capta contraste. El estudio debe ser completo para descartar que la paraplejía tenga otra causa tratable, como infecciones por otros microorganismos (VVZ, CMV), meningitis tuberculosa, carencia de vitamina B₁₂, lesiones vasculares o infiltraciones

tumorales. En algunas series, la mielopatía vacuolar es responsable solo de la tercera parte de las paraplejas en los pacientes con VIH.

Tratamiento

El éxito del tratamiento depende de su precocidad. Los pacientes con signos incipientes o escasa evolución pueden mejorar con la terapia antiviral.

Síndrome de reconstitución inmune

El SRI aparece tras la introducción del TARGA. Su frecuencia es variable y depende en parte de la coinfección con micobacterias o criptococos, en cuyo caso puede alcanzar alrededor del 20% de los pacientes. Otras muchas infecciones o alteraciones inmunitarias predisponen a este SRI, lo que ha dado lugar a una subclasificación. Se atribuye a la reactivación o a la producción de lesiones inflamatorias al recuperarse la capacidad inmunitaria específica frente a un determinado agente patógeno. Los pacientes presentan un cuadro de deterioro cognitivo, a pesar de la mejoría inmunológica con incremento de la cifra de CD4 y disminución o, incluso, desaparición de la carga viral en sangre. Tanto en la RM como en la autopsia se aprecia una extensa afectación de la sustancia blanca hemisférica. Sin embargo, no se encuentran células gigantes ni de otro tipo infectadas por el VIH en el cerebro; solo una infiltración masiva de CD8, vacuolización de la sustancia blanca y signos de degeneración axonal. A la misma patogenia de este síndrome se atribuye la reactivación de las lesiones de la LMP.

Infecciones oportunistas del sistema nervioso central

Son extraordinariamente frecuentes y desbordan los límites de este capítulo. La más frecuente de todas ellas es la toxoplasmosis. Los pacientes con CD4+ por debajo de 200/ μ l y serología de *Toxoplasma* en sangre positiva deben recibir tratamiento profiláctico de la infección cerebral. En un paciente con sida y nódulos cerebrales múltiples está justificado un tratamiento empírico anti-*Toxoplasma* con pirimetamina (50 mg/día) asociada con sulfadiazina (4 g/día). En caso de alergia a las sulfamidas, se recomienda clindamicina (600 mg/6 h). Si a los 14 días no hay respuesta a este tratamiento, se busca otra etiología, la primera de ellas el linfoma cerebral. En los países en vías de desarrollo se debe considerar la tuberculosis. La biopsia estereotáxica para estudio citológico, histológico y bacteriológico no está exenta de riesgos (3% de hemorragias letales). Los procesos más frecuentes hallados en las biopsias son los linfomas, la LMP y granulomas por *Toxoplasma* que no han respondido a la medicación. La toxoplasmosis en los pacientes con sida puede ser atípica, como una encefalitis difusa.

Cuando en un paciente con VIH positivo se observa en la RM una imagen de hidrocefalia y ventriculitis con captación de contraste difusa de las paredes de los ventrículos, las causas más frecuentes son el linfoma, la infección por CMV y la tuberculosis; la toxoplasmosis lo es más raramente.

Otras infecciones frecuentes son meningitis sifilíticas, por criptococos, *Candida* o micobacterias (*M. avium intracellulare*), y abscesos secundarios a las infecciones pulmonares y endocarditis.

En la criptococosis también se ha probado de utilidad el tratamiento profiláctico con fluconazol (200 mg/día).

En los años pasados, la tendencia general era la de mantener la profilaxis tanto para *Toxoplasma* como para criptococo de manera indefinida, pero la recomendación actual con el TARGA

es que, si la cifra de CD4 se recupera por encima del nivel de inmunodepresión grave, se puede suspender la profilaxis.

Neuropatías periféricas y VIH

Se observan diferentes tipos de neuropatía periférica. Su patogenia es variada, pues pueden deberse a infecciones virales directas (es el caso del CMV) o bien a fenómenos inmunológicos (como en el síndrome de Guillain-Barré), a factores tóxicos (por los fármacos) o a otros parcialmente desconocidos pero relacionados con el propio VIH, como es el caso de la polineuropatía sensitiva dolorosa. En la fase presida predominan las neuropatías de base inmunológica que responden a la terapia con inmunoglobulinas, corticoides o plasmaféresis. En las fases avanzadas predominan las neuropatías tóxicas o carenciales y, sobre todo, la neuropatía sensitiva dolorosa.

Polineuropatías desmielinizantes inflamatorias

Las polineuropatías desmielinizantes inflamatorias, sean agudas (de tipo Guillain-Barré) o crónicas, son más frecuentes en las personas infectadas por el VIH que en la población general. No obstante, el cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento no son diferentes (v. cap. 24).

Mononeuritis múltiple

Algunos pacientes tienen un cuadro clínico de lesión salteada de nervios periféricos, tanto de pares craneales como de las extremidades. Se distribuyen en dos grupos heterogéneos.

En el primero hay una mononeuritis múltiple precoz, habitualmente limitada a los pares craneales, de moderada gravedad y que remite de forma espontánea o con tratamiento corticoide. La base patológica son focos inflamatorios, como en el síndrome de Guillain-Barré.

En el segundo grupo, la multineuritis ocurre en fases avanzadas de la enfermedad. El cuadro clínico es más grave, se extiende a las cuatro extremidades y es heterogéneo en cuanto a su etiología (inmunológica, por un linfoma, crioglobulinemia, infiltración por criptococos, *Toxoplasma*, herpes y, sobre todo, por CMV). En las neuropatías por CMV se pueden demostrar las inclusiones virales en la biopsia, lo que tiene una traducción práctica para el tratamiento (con ganciclovir, foscarnet o dihidroxi-propoximetil guanina [DHPG]). La más grave de las radiculopatías por CMV afecta a la cola de caballo y cursa con paresia de las piernas, anestesia «en pantalón de montar» y trastornos de esfínteres, y de no tratarse a tiempo puede llevar a una evolución mortal en pocas semanas.

Polineuropatía sensitiva distal

Esta es la neuropatía más prevalente en el sida, aunque su incidencia se ha reducido tras la aplicación del TARGA. Es propia de estados avanzados de la enfermedad y rara cuando la cifra de CD4 se mantiene.

Su base neuropatológica es la lesión del ganglio de la raíz posterior, donde se encuentran infiltrados inflamatorios, incremento de citocinas y reducción del número de neuronas, por diferentes mecanismos patógenos.

Esta polineuropatía comparte muchas características con las que se deben a trastornos metabólicos o tóxicos, como las de la diabetes o el alcoholismo, y que afectan con preferencia a las fibras sensitivas más finas y más largas. De hecho, en los pacientes con sida también la presencia concomitante de factores metabólicos o tóxicos (alcohol, fármacos), así como la

malnutrición, la pérdida de peso o la anemia son factores que facilitan el desarrollo de la polineuropatía sensitiva. La utilización de didesoxinucleósidos (estavudina fundamentalmente) aumenta de forma sensible la probabilidad de aparición de la polineuropatía sensitiva distal.

Los pacientes tienen parestesias desagradables, urentes, y dolores de tipo neuropático con hiperpatía y alodinia. Presentan alteraciones objetivas de las sensibilidades en la distribución clásica «en guantes y calcetines». Los reflejos musculares están disminuidos o abolidos. Como consecuencia de las alteraciones sensitivas, los pacientes pueden tener úlceras neurotróficas, quemaduras, caídas y fracturas. La amiotrofia y la debilidad son moderadas o están ausentes. El EMG suele ser normal, y en el electroneurograma (ENG) se encuentra una reducción o desaparición de los potenciales sensitivos. El LCR es inespecífico.

No hay una medida preventiva específica. Su incidencia es menor si se mantiene lo mejor posible el estado inmunológico, nutritivo y general de los pacientes, y si se evitan otros tóxicos como el alcohol o los fármacos. Esta polineuropatía se puede agravar con muchos de los fármacos, además de los antirretrovirales que se usan en el tratamiento del sida y que son, en sí mismos, neurotóxicos (es decir, la isoniazida, la dapsona, la vincristina y el paclitaxel) y que se deben interrumpir o sustituir por otros, si es posible.

No existe un tratamiento específico. El objetivo del tratamiento es el alivio del dolor neuropático con analgésicos ordinarios, AINE, opiáceos (parches de fentanilo), antiepilépticos, antidepressivos tricíclicos, pomadas de capsaicina o parches de lidocaína (v. cap. 13, «Dolor neuropático»).

Otras neuropatías

Se ha descrito una neuropatía dolorosa de la fase avanzada del sida debida a vasculitis y que responde a los corticoides. Otra variedad especial de neuropatía periférica se observa en los pacientes con el síndrome de la infiltración linfomatosa difusa por linfocitos CD8; esta neuropatía suele ser simétrica y dolorosa. La base patológica es la infiltración de los nervios por un crecimiento angiocéntrico de linfocitos y macrófagos que expresan antígenos y genomas del VIH. Algunos de los pacientes tienen síntomas y signos de un síndrome seco parecido al de Sjögren. Esta variedad de neuropatía mejora con zidovudina y corticoides.

Manifestaciones neurológicas de la infección por el HTLV-1

Este retrovirus es causa de la leucemia de células T del adulto y de otras manifestaciones cutáneas y pulmonares. El principal mecanismo de contagio es la transmisión de madres a hijos (transplacentaria o en la lactancia), pero también se ha documentado la transmisión sexual y por vía sanguínea. Se han descrito casos postrasplante de órganos sólidos. En las relaciones sexuales, la mujer tiene un mayor riesgo de contagio: al cabo de 10 años de convivencia en pareja en la que uno de los miembros padecía la infección se contagiaron el 10% de los hombres y el 80% de las mujeres. La importante migración de personas de los países endémicos (Sudamérica, África) hace prever que la incidencia de esta infección aumentará en Europa y EE. UU. en los próximos años. En un estudio entre mujeres gestantes en España la seroprevalencia global para el HTLV-1/2 fue de 0,19 casos/1.000, pero entre las mujeres inmigrantes

procedentes de áreas endémicas, para el HTLV-1 fue de 2,11 casos /1.000. En muestras de posibles donantes de órganos se han detectado hasta el 5,36% de portadores del HTLV-1/2.

Menos del 5% de los pacientes infectados por el HTLV-1 desarrollan síntomas y solo alrededor del 0,3% sufren la mielopatía. En la mayoría de ellos, el cuadro neurológico es crónico. La cepa del virus, la carga proviral y la inmunodeficiencia influyen en el tiempo de latencia y en la gravedad del cuadro clínico. En los pacientes inmunodeprimidos postrasplante se ha observado que la paraplejía puede ser muy rápida y grave. En los pacientes jóvenes comienza como una paraparesia espástica progresiva, que en unos 10 años les suele incapacitar para caminar. Otras manifestaciones neurológicas son mucho menos frecuentes. Es excepcional la neuritis óptica, pero los pacientes suelen tener datos clínicos o en el EMG-ENG de neuromiopatía. Puede haber bandas oligoclonales en sangre, con linfocitos multilobulados (células de la leucemia de tipo T), serología de sífilis positiva, síndrome seco y alveolitis linfocítica (aumento de linfocitos en el lavado bronquial). En el LCR hay una leve elevación de la celularidad y de las proteínas, y una producción intratecal de IgG frente al HTLV-1 y bandas oligoclonales. En la RM se aprecian focos de hiperseñal en la médula dorsal o cervical. En ocasiones hay otros focos similares a los de la esclerosis múltiple en el cerebro. El diagnóstico positivo es serológico. No existe un tratamiento bien establecido.

Infecciones por parásitos

Toxoplasmosis

Etiopatogenia

T. gondii es un protozoo parásito intracelular obligado muy ubicuo. Su forma sexual se desarrolla en el gato (huésped definitivo) y su forma asexual en otros mamíferos, incluido el hombre (huésped intermediario). Las personas se contagian al ingerir quistes eliminados con las heces del gato o carne con quistes o formas inactivas del parásito (bradizoítos). En los países donde es costumbre comer la carne poco cocinada, la mayoría de los adultos son positivos en la serología frente a *Toxoplasma*. Las formas activas (taquizoítos) que causan la enfermedad se propagan de célula a célula y se difunden por el organismo a través de los linfocitos y los macrófagos. La toxoplasmosis congénita se produce por vía transplacentaria cuando la madre padece la primoinfección en las primeras semanas de la gestación. Hay tres tipos de *T. gondii*. La mayoría de las infecciones en pacientes con sida son producidas por *T. gondii* de tipo II. Las toxoplasmosis congénitas son producidas por *T. gondii* de tipos I y II. Las infecciones animales se deben a *T. gondii* de tipo III. Recombinaciones sexuales y otros cambios genéticos modifican la virulencia y la epidemiología de *T. gondii*. En pacientes inmunodeprimidos la clínica es secundaria a una reactivación de la infección latente.

Es la infección oportunista del SNC más frecuente en los pacientes con sida, aunque haya disminuido su frecuencia absoluta tras el TARGA.

Clínica

La toxoplasmosis congénita produce malformaciones oculares o una coriorretinitis, calcificaciones intracraneales, ependimitis, hidrocefalia y retraso mental.

La toxoplasmosis adquirida en la edad adulta o en los niños sanos es asintomática en más del 90% de las personas; solo en aproximadamente el 5% de las ocasiones produce un síndrome similar al de una mononucleosis infecciosa (fiebre, linfadenopatías), menos frecuentemente coriorretinitis y muy raramente signos de afectación de otros órganos (músculo esquelético, miocardio, hígado o cerebro). El parásito se enquistaba en el músculo y/o en el cerebro.

La prevalencia de la infección en el hombre varía ampliamente de unos países a otros (20-80%) y, en general, está decaendo en las últimas décadas. La reactivación de los trofozoitos en los pacientes inmunodeprimidos puede dar lugar a una invasión del SNC con meningitis, meningoencefalitis difusa, granulomas miliares, granulomas grandes con centro necrótico, ventriculitis, hidrocefalia o una combinación de todos ellos. Las manifestaciones clínicas pueden ser igualmente variadas. La más frecuente es un síndrome cerebral multifocal con crisis epilépticas, cefalea, fiebre e HIC, pero puede faltar la clínica focal y presentarse como una encefalopatía difusa subaguda o aguda.

Diagnóstico

El LCR puede ser normal o presentar un incremento de los linfocitos y de la proteinorraquia con glucosa normal. La PCR presenta una sensibilidad del 60-80% en el LCR. La TC y la RM permiten ver las lesiones focales, generalmente de pequeño tamaño y que captan contraste en forma difusa o de anillo (v. fig. e15.17A). La variedad de encefalitis difusa puede pasar inadvertida en las pruebas de imagen.

El diagnóstico diferencial se plantea con otros procesos expansivos o infecciosos focales (linfoma, abscesos, tuberculomas, LMP) o con otras causas de meningoencefalitis (tuberculosis, virus). El diagnóstico de certeza es la biopsia cerebral, pero no se suele indicar en primera instancia, y se considera que la sospecha clínica es suficiente para iniciar el tratamiento empíricamente. Si la respuesta es buena se da por confirmado el diagnóstico; si no hay respuesta se procede a la biopsia estereotáxica. Se debe evitar el uso de corticoides, a menos que sea imprescindible, ya que pueden provocar una mejoría clínico-radiológica inespecífica, que puede ser falsamente atribuida al tratamiento antibiótico.

Tratamiento

Consiste en la asociación de sulfadiazina (4 g inicialmente y después 2-6 g/día), pirimetamina (100-200 mg inicialmente y, a continuación, 1 mg/kg/día) y ácido fólico (10-50 mg/día) al menos durante 6 semanas. El tratamiento se prolonga en dosis menores durante el resto de la vida del enfermo o hasta que deje de estar inmunodeprimido. En pacientes con VIH con TARGA se puede retirar cuando se alcanzan cifras de CD4 por encima de 200 células/ μ l mantenidas durante más de 6 meses. Aunque se restaure la cifra total de CD4, puede haber recaídas si no se restaura la inmunidad específica frente a *Toxoplasma*. La sulfadiazina se puede sustituir por clindamicina en dosis de 600-900 mg, cuatro dosis al día. En los pacientes con VIH positivo se indica profilaxis en una pauta similar al tratamiento de mantenimiento. En cualquier caso, es preciso vigilar la toxicidad sobre la médula ósea.

Neurocisticercosis

Epidemiología

La cisticercosis es la parasitosis del SNC más frecuente y un grave problema de salud pública en muchas regiones del mundo, como Centroamérica, Sudamérica, India, China y el África subsahariana. La enfermedad es rara en los países desarrollados. En España se han incrementado los diagnósticos entre inmigrantes procedentes de áreas endémicas de Sudamérica.

Etiopatogenia

La neurocisticercosis es el resultado del enquistamiento en el SNC de la larva de *Taenia solium* (fig. e15.18). El parásito tiene un ciclo complejo. El hombre alberga la tenia adulta (huésped definitivo). No es frecuente que los pacientes con cisticercosis tengan también la tenia, pero pueden referir haber eliminado con anterioridad proglótidos (segmentos) de ella. Las proglótidos grávidas cargadas de huevos se eliminan con las heces. Los huevos son ingeridos por el cerdo, que suele ser el huésped intermedio en el ciclo del parásito. El hombre se contamina por una doble vía: o bien directamente con los cisticercos al comer carne de cerdo infectada y mal cocida, tras lo cual se desarrolla en el intestino del paciente la tenia adulta, o bien adquiriendo los huevos de la misma forma que el cerdo a través de aguas fecales o por autoinfección en los portadores de la tenia. Los niños son infectados, a menudo, al convivir con un adulto portador del parásito.

El embrión del huevo (oncosfera) atraviesa la pared intestinal, se disemina por vía hematogena y se desarrolla como una larva o cisticerco (fig. e15.19) en el músculo y otros tejidos. En el interior del SNC los cisticercos pueden asentarse en cualquier segmento (cerebro, médula) y en cualquier compartimento (intraventriculares, parenquimatosos o subaracnoideos) (figs. 15.18 y e15.20). Hay diferencias en la distribución anatómica de los cisticercos de uno a otro país, probablemente por razones genéticas del parásito o del huésped.

Los quistes van sufriendo transformaciones histológicas en cuatro etapas. En la fase quística, el contenido es claro, se observa el escólex en la pared del quiste y hay poca reacción inflamatoria por parte del huésped. En la fase coloidal muere el

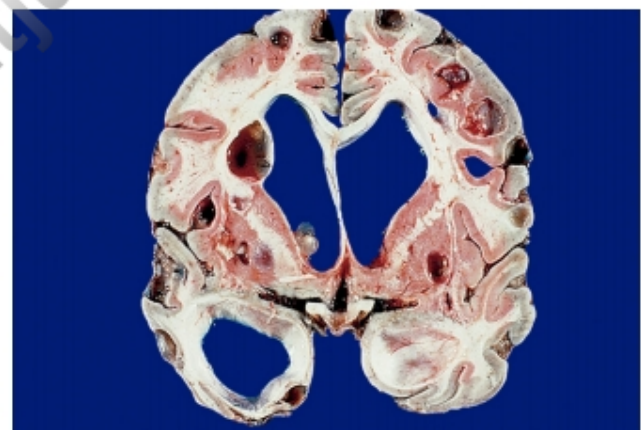


Figura 15.18 Neurocisticercosis. Quistes múltiples intraparenquimatosos e intraventriculares asociados con gran hidrocefalia. (Por cortesía de la Dra. Carmen Garaizar.)

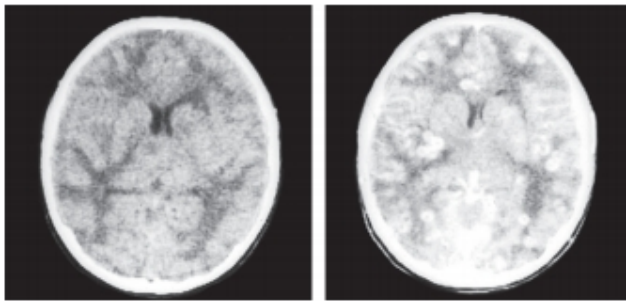


Figura 15.19 Neurocisticercosis. Variedad aguda miliar o encefalitis cisticercósica en un niño. Múltiples quistes de pequeño tamaño o nodulares que captan contraste, asociados con gran edema cerebral. (Por cortesía de la Dra. Carmen Garaizar.)

escólex, el líquido es espeso y hialino, y se incrementa la reacción del huésped. En la fase nodular el quiste ya no contiene líquido y es sólido. Finalmente, el quiste se convierte en un nódulo calcificado que no capta contraste y no produce edema alrededor, a no ser que se reactive (fig. e15.21). Otros cisticercos están formados por las membranas, pero no contienen escólex (quistes acéfalos).

Clinica y diagnóstico

La localización y el tipo de los quistes condicionan en gran parte la sintomatología. Esquemáticamente se pueden distinguir los quistes intraparenquimatosos, que se presentan con signos focales o crisis epilépticas; los quistes aracnoideos o ventriculares, y los quistes que comprimen la médula o la cola de caballo.

Los quistes intraparenquimatosos múltiples pequeños (fig. 15.19) dan lugar a un cuadro agudo de HIC relacionado con la respuesta inflamatoria e inicialmente muy grave, pero que si se controla con corticoides puede regresar con muy pocas secuelas (salvo epilepsia) una vez que los quistes se curan o se cicatrizan y calcifican. Este cuadro de encefalitis cisticercósica es más frecuente en los niños y está condicionado por la intensa reacción inmune de los pacientes, que no lo es tanto en los adultos.

Los pacientes adultos a menudo se presentan con un único quiste intraparenquimatoso, que se manifiesta por crisis epilépticas o signos focales. No es rara una combinación de cisticercos en distintas fases de evolución: unos viables en fase quística con el escólex visible en la pared del quiste, otros en los que el contenido está en fase coloidal (hiperseñal en T1) o nodular y captan intensamente contraste, otros quistes antiguos calcificados (fig. 15.20) e, incluso, quistes intraventriculares o racemosos en las cisternas. En los adultos no rara vez la enfermedad se diagnostica en fases tardías, con los quistes ya calcificados e inactivos, en pacientes que consultan por crisis epilépticas; en ellos ya no suele haber signos de inflamación en el LCR.

Los quistes acéfalos de tipo racemoso que ocupan las cisternas y espacios subaracnoideos de la base del cerebro no son viables, pero mantienen una reacción inflamatoria crónica en el espacio subaracnoideo y se presentan como meningitis linfocitarias con sordera, parálisis de nervios craneales e HIC por hidrocefalia. La hidrocefalia puede hacerse crónica sin signos de HIC y cursar con deterioro cognitivo, y alteración de la marcha y del control

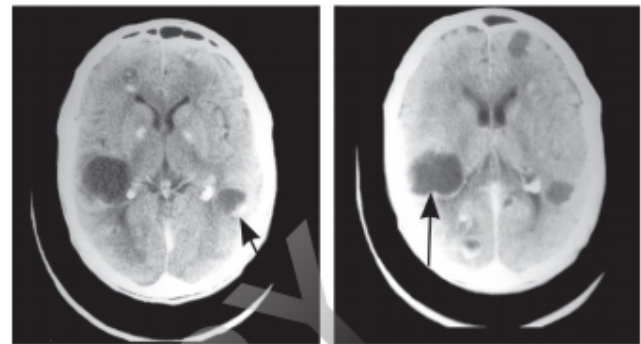


Figura 15.20 Neurocisticercosis. Quistes múltiples en distintas fases de evolución. En varios quistes se aprecia el parásito viable como un nódulo que capta contraste adherido a la pared o el escólex en su interior (flechas).

de esfínteres. Los quistes intraventriculares producen inflamación ventricular y dan lugar a hidrocefalia, a veces aguda, por obstrucción del flujo del LCR en el acueducto de Silvio o en el cuarto ventrículo. La meningitis crónica produce vasculitis de las arterias de la base e ictus (fig. e15.22) por oclusión vascular en el polígono de Willis (fig. e15.23) o en las arterias perforantes. Otras veces se producen erosiones de las paredes arteriales inflamadas y hemorragias cerebrales letales (fig. e15.24).

El LCR contiene una pleocitosis linfocitaria con aumento de las proteínas y glucosa normal o ligeramente disminuida; en ocasiones hay un incremento de eosinófilos, que ayuda a sospechar una parasitosis. También suelen estar aumentadas las células plasmáticas y la gammaglobulina.

Los quistes medulares o de la cola de caballo se manifiestan por los síntomas y signos de una compresión en el nivel correspondiente. La RM es la técnica de diagnóstico de elección. En otros pacientes, la aracnoiditis crónica producida por los cisticercos se acompaña de siringomielia, que se detecta también en la RM.

Las radiografías de partes blandas detectan los quistes calcificados subcutáneos o intramusculares (fig. e15.25). En ocasiones también hay quistes intraoculares. Es muy raro que haya eosinofilia en la sangre.

Los test serológicos actuales, al igual que la técnica de ELISA, tienen una escasa sensibilidad diagnóstica, mientras que la técnica de inmunoelectrotransferencia (EITB, *enzyme-linked immunoelectrotransfer blot*) tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100%, salvo en los pacientes con lesiones calcificadas antiguas, en quienes su sensibilidad diagnóstica es mucho menor. También se ha introducido la PCR en el LCR con resultados prometedores.

Tratamiento

El tratamiento puede ser médico o quirúrgico. Los dos fármacos actualmente establecidos por su eficacia son el praziquantel y el albendazol. Ambos son efectivos como antihelmínticos y permiten eliminar el gusano adulto cuando el hombre es el reservorio. También matan las larvas viables de los quistes (cisticidas). Por ello, son altamente eficaces en el tratamiento de la cisticercosis parenquimatosa, y no tanto en el caso de los quistes racemosos de los espacios meníngeos.

La recomendación de los expertos es que si hay un único quiste viable se puede tratar con un solo fármaco, pero si

hay más de tres se deben combinar. El albendazol se administra en dosis de 15 mg/kg/día en dos tomas durante 10 días. El praziquantel se administra en dosis de 50 mg/kg/día dividido en tres tomas durante 15 días. Un ensayo controlado en Perú demostró que el tratamiento combinado con albendazol y praziquantel era más eficaz sin incrementar los efectos secundarios. En caso de que se deban administrar corticoides, se recomiendan prednisona, 1 mg/kg/día, o dexametasona, 0,1 mg/kg/día, habitualmente durante unos 5-10 días.

Las pautas de tratamiento dependen del tamaño, la localización y la evolución de los quistes. Las más aceptadas son las siguientes:

- Cuando únicamente se objetivan formas calcificadas no se recomienda tratamiento cisticida.
- En la encefalitis cisticercótica el tratamiento cisticida está contraindicado, y debe administrarse tratamiento corticoideo.
- En pacientes con quistes viables intraparenquimatosos múltiples (más de tres) se recomienda tratamiento con cisticidas y corticoides según la pauta descrita. En las formas subaracnoideas se recomienda mantenerlo de 2 a 3 meses.
- En los casos de quistes subaracnoideos o intraventriculares complicados con hidrocefalia se propugna el tratamiento quirúrgico para intentar extirparlos o para la derivación de una hidrocefalia acompañante. La cirugía nunca está indicada en los quistes múltiples intraparenquimatosos; sí puede ser necesaria en los quistes que comprimen la médula o la cola de caballo.
- Antes de cualquier tratamiento cisticida se deben descartar quistes intraoculares que, al ser destruidos, pueden afectar gravemente la visión. El tratamiento de los quistes intraoculares es quirúrgico.
- El principal tratamiento sintomático, además de los mencionados, es el control de las crisis epilépticas, a poder ser, sobre todo en los niños, con carbamazepina o levetiracetam y no con la clásica fenitoína, que tiene muchos más efectos secundarios. Se recomienda administrar fármacos antiepilépticos durante 6-12 meses tras la resolución radiográfica de la infección parasitaria activa. Si recidivan las crisis comiciales tras la retirada progresiva de la medicación antiepiléptica, esta debe mantenerse de forma indefinida.

Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas)

Etiopatogenia

Esta enfermedad, producida por *Trypanosoma cruzi*, es rara fuera de Sudamérica, donde es endémica y la sufren millones de personas. Se transmite por la picadura de chinches, por transfusión, trasplante o por vía transplacentaria, y también por vía oral. En los últimos años, los controles a gran escala de los vectores y el cribado de la sangre antes de las transfusiones, así como los tratamientos más eficaces están reduciendo la prevalencia de la enfermedad, que, por otra parte, se desplaza de las áreas endémicas a las grandes urbes por los movimientos migratorios.

Clinica y diagnóstico

Cuando se recibe el tripanosoma por picadura se suele producir una reacción local con linfadenopatías y síntomas generales leves. La invasión del SNC, sobre todo en niños y personas inmunodeprimidas, produce una meningoencefalitis grave con irritabilidad, signos meníngeos, signos focales, convulsiones, estupor y coma. En el LCR hay una pleocitosis. En el cerebro se producen focos inflamatorios, a menudo hemorrágicos y a veces formando granulomas, que son visibles en las pruebas de imagen. Suele haber una miocarditis asociada. En esta fase el diagnóstico se puede confirmar por estudio de la extensión de sangre y la serología. El paciente puede fallecer como consecuencia de la encefalitis o de la miocarditis. El tratamiento oportuno en esta fase impide el paso a la fase crónica.

Si el paciente supera la fase aguda sin tratamiento, entra en otra de latencia o crónica que dura lo que la vida del huésped. El 60% de los infectados crónicos están asintomáticos (forma indeterminada). El otro 40% pueden tener dilatación del esófago y el colon, así como miocardiopatía dilatada con arritmias y frecuentes ictus cerebrales. Se producen reactivaciones con meningoencefalitis agudas graves como en la primoinfección, sobre todo en personas inmunodeprimidas. Las reactivaciones en otros pacientes son más tórpidas, con formación de granulomas únicos o múltiples, en ocasiones de aspecto pseudotumoral. El diagnóstico se basa en dos pruebas serológicas positivas.

Tratamiento

El tratamiento consiste en benznidazol (5-10 mg/día) o nifurtimox (8-10 mg/kg/día), que se inicia en la fase aguda y se prolonga durante 2 meses para evitar recaídas. La recomendación es tratar a todos los casos agudos o reactivados de cualquier edad y a los casos crónicos hasta los 18 años. Generalmente se tratan las formas crónicas entre los 19 y los 50 años y no más allá de esa edad, sobre todo con la enfermedad cardíaca o esofágica avanzada. Está contraindicado en las embarazadas o las personas con insuficiencia renal o hepática grave. La prevención primaria y secundaria del ictus en los pacientes con arritmia y cardiopatía es muy importante.

Tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño)

Está producida por diferentes subespecies de *Trypanosoma*. Es endémica en algunos países de África subsahariana (se calculan de 50.000 a 70.000 casos/año) y puede adquirirse durante un viaje turístico por picadura de la mosca tsé-tsé. Hay una fase inicial hematolinfoide de la infección. La fase neurológica de la enfermedad ocurre tras meses o años de latencia (según la especie), y se debe a una meningoencefalitis crónica. Además de la somnolencia que da nombre a la enfermedad (propia de la variedad del este de África), pueden ocurrir alteraciones de conducta, psicosis, movimientos anormales y parkinsonismo. El diagnóstico en la fase crónica se basa en un test de aglutinación (Card Agglutination Test for Trypanosomiasis [CATT]) para las zonas endémicas y un test de ELISA para las zonas no endémicas, por la dificultad de demostrar la presencia del parásito en la sangre o adenopatías. Un LCR con pleocitosis se considera diagnóstico, aunque no se encuentre el parásito. Los tratamientos clásicos eran poco eficaces y muy tóxicos. La combinación de eflornitina i.v. (400 mg/kg/día durante 7 días)

con nifurtimox oral (15 mg/kg/día durante 10 días) ha demostrado ser muy eficaz y bien tolerada.

Malaria cerebral

La malaria, o paludismo, es uno de los problemas de salud más graves a escala mundial. La ausencia de una vacuna eficaz, la pobreza que impide tomar medidas adecuadas en los países endémicos, la resistencia de los parásitos a los agentes antipalúdicos, etc. conforman un panorama por ahora pesimista.

La participación del SNC en el paludismo ocurre solo en las infecciones graves por *Plasmodium falciparum*. Se atribuye al secuestro intravascular de grandes cantidades de eritrocitos cargados de parásitos. Se caracteriza por la progresiva obnubilación hasta el coma (se debe sospechar en todo enfermo con disminución del nivel de consciencia que provenga de una zona endémica). Puede haber signos meníngeos, crisis convulsivas, y en el fondo de ojo se observan infiltrados algodinosos, hemorragias y papiledema. El estado neurológico del paciente se puede complicar por alteraciones del estado general derivadas de la infestación sistémica, como anemia grave, hipoglucemia, hiponatremia, fracaso renal, etc. El diagnóstico de paludismo se basa en la demostración del parásito en una tinción de Giemsa en gota gruesa de sangre periférica.

La malaria cerebral es fatal sin tratamiento y al menos en el 20% en los pacientes tratados. *P. falciparum* es, con gran frecuencia, total o parcialmente resistente a la cloroquina. El tratamiento convencional consiste en la administración i.v. de quinina seguida de doxiciclina. Pero hoy en día son de elección los derivados de la artemisina.

Hidatidosis

Etiopatogenia

Es la infección por la larva del cestodo *Echinococcus granulosus*, cuyo ciclo vital se lleva a cabo, habitualmente, entre el ganado ovino y el perro, pero pueden participar otros bóvidos y rumiantes distintos de la oveja y otros carnívoros diferentes del perro. El hombre es un huésped accidental si ingiere los huevos bien a través del contacto directo con los perros, bien a través de alimentos contaminados por aguas fecales. La localización neurológica del quiste hidatídico es infrecuente, pues la larva se implanta en el SNC solo en el 2-3% de las infecciones. Las vísceras invadidas más frecuentemente son los pulmones y el hígado.

Clinica

El quiste hidatídico cerebral es, en general, único y de gran tamaño, hemisférico, intraparenquimatoso, y se manifiesta clínicamente como un proceso expansivo. Son muy frecuentes las crisis epilépticas y los signos de HIC.

El quiste hidatídico no afecta a la médula espinal de forma directa. Puede haber una compresión radiculomedular por quistes vertebrales que producen erosiones óseas de los pedículos y del cuerpo de las vértebras.

En la RM y la TC el quiste hidatídico cerebral aparece redondeado, de pared muy fina y lisa, y no produce edema a su alrededor. Las pruebas serológicas ordinarias tienen una utilidad diagnóstica limitada; la prueba de fijación del complemento es positiva en el 80% de los casos. En la sangre no suele haber eosinofilia.

Tratamiento

El tratamiento de elección es quirúrgico, aunque se ha propuesto iniciar tratamiento con albendazol antes de la cirugía. El pronóstico depende estrictamente de que el cirujano consiga extraer el quiste sin que se rompa. En tal caso, el paciente puede quedar curado, pero si se rompe, la diseminación de los escólex es garantía de recidiva. En la hidatidosis vertebral la extirpación completa es posible rara vez, por lo que se requiere un tratamiento médico adicional con albendazol, mebendazol o flubendazol, pero sus resultados son inciertos. Los resultados del tratamiento combinado con mebendazol y praziquantel en las hidatidosis viscerales son buenos, pero no hay experiencia con ellos en las infestaciones del SNC.

Triquinosis

Etiopatogenia

La infección se produce al consumir carne mal cocida que contiene quistes larvarios del nematodo *Trichinella spiralis*. El principal reservorio es el cerdo criado en malas condiciones higiénicas, y también lo son el jabalí y el ciervo, e incluso se han dado casos (Francia, Italia) por carne de caballo. Las larvas se liberan en el intestino del hombre y dan lugar a las formas adultas del parásito, que, a su vez, prolifera en nuevas larvas que penetran en el organismo del huésped para volver a enquistarse. Esta última fase, al cabo de 1-2 semanas de la ingestión, es la que origina los síntomas.

Clinica

El cuadro puede ser leve o muy grave si se afecta el músculo cardíaco. En la fase aguda (1-3 semanas), además de fiebre, mal estado general y eritema palpebral y facial, hay dolores musculares, disnea y posibles signos de encefalomiелitis, tromboembolismo y miocarditis. Puede haber urticaria, exantema y hemorragias subungueales por vasculitis, que es la base patológica de la enfermedad y que produce infartos corticales hacia la tercera-cuarta semana de la enfermedad. Existe una marcada eosinofilia con un incremento muy importante de la creatinina. El diagnóstico de sospecha es clínico en un contexto epidemiológico adecuado (una familia o un grupo que ha celebrado la matanza casera del cerdo o una cacería), y se confirma por la serología específica y porque en los restos de la carne consumida (si se tiene acceso a ella) y en la biopsia muscular de los pacientes se puede identificar el parásito.

Tratamiento

El tratamiento consiste en albendazol (400 mg/12 h durante 8-14 días) o mebendazol (200-400 mg/8 h durante 3 días, seguidos de 400-500 mg/8 h durante 10 días) y medidas sintomáticas, como ácido acetilsalicílico y/o esteroides.

Esquistosomiasis

Los huevos de *Schistosoma* spp. pueden migrar desde el intestino o las vías urinarias al SNC a través del plexo venoso de Batson y desencadenar una respuesta inmunitaria del huésped, que da lugar a la formación de granulomas en el encéfalo, la médula espinal o la cola de caballo. Se diagnostica mediante pruebas serológicas o mediante biopsia que demuestra la

presencia de granulomas alrededor de los huevos de esquistosoma. Se trata con corticoides (prednisona, 1 mg/kg/día) y praziquantel (50 mg/kg/día durante 3-5 días).

Enfermedades por toxinas bacterianas

En este grupo de enfermedades los trastornos neurológicos se deben a la acción tóxica de un producto de la bacteria que altera el funcionamiento de las neuronas o de la transmisión neuromuscular.

Botulismo

Etiopatogenia

Se debe a una toxina termolábil producida por *Clostridium botulinum* (en el hombre, los tipos A, B, E y F). Habitualmente es una intoxicación alimentaria por el tipo A que ocurre en un colectivo familiar o laboral que ha comido las mismas conservas (vegetales más a menudo que animales y caseras más frecuentemente que industriales). En los lactantes la toxina puede ser producida en el propio tracto digestivo por colonias que se encuentran en él. En los niños se han visto implicadas otras fuentes alimentarias, como la miel o el jarabe de maíz, que no se les deberían dar hasta que no tengan más de 1 año de edad. En drogadictos por vía parenteral puede producirse por la inyección de heroína subcutánea (toxina de tipo C). Se ha desarrollado una vacuna recombinante frente a los serogrupos A y B, y está en investigación otra frente a otros serogrupos, que estaría indicada en ciertos colectivos en riesgo. La vacunación anularía el uso posterior de toxina botulínica en sus indicaciones terapéuticas.

Clínica y diagnóstico

Los síntomas comienzan de 2 a 48 horas después de la ingestión: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento. A continuación se produce la parálisis muscular de tipo descendente. En todo paciente con debilidad muscular descendente debe sospecharse el botulismo. Las pupilas son característicamente midriáticas y perezosas a la luz. El paciente se queja de diplopía, ptosis palpebral, disartria, disfagia y disfonía, seguidas de debilidad generalizada hasta la parálisis respiratoria. De forma característica, el paciente se encuentra afebril, con nivel de consciencia normal y sin déficits sensitivos, a excepción de borrosidad visual. Se puede detectar la toxina en el suero, en las heces o en la comida contaminada.

El diagnóstico diferencial se establece con la miastenia, el síndrome de Eaton-Lambert, la poliomiélitis, el síndrome de Guillain-Barré, las intoxicaciones por organofosforados, la porfiria aguda intermitente, las parálisis por garrapatas y otras parálisis agudas. Las manifestaciones vegetativas, los antecedentes epidemiológicos, la respuesta negativa al test del edrofonio y la electromiografía permiten su fácil diferenciación; el potencial de acción muscular es de baja amplitud, y se incrementa con la estimulación repetitiva a alta frecuencia.

Tratamiento

El tratamiento incluye medidas de mantenimiento intensivo si es necesario, lavado gástrico (si la ingesta del tóxico ha sido reciente) y la antitoxina humana, cuya dosis se puede repetir

cada 12-24 horas según la evolución. La recuperación puede llevar semanas o incluso meses, con persistencia de cierto grado de debilidad y disautonomía hasta que se recuperan las terminales axonales dañadas.

Tétanos

Etiopatogenia

Clostridium tetani es un bacilo grampositivo anaerobio estricto esporulado que produce una exotoxina (tetanoespasmina) codificada por un plásmido. Se encuentra muy extendido por la naturaleza, en el suelo y en las heces de los animales y los humanos. La vacunación correcta en los niños y las dosis de recuerdo en los adultos confiere una protección eficaz, por lo que el tétanos debería ser excepcional en los países avanzados. La vacunación en pacientes con defectos de la inmunidad celular puede no ser tan eficaz. Los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea deben ser revacunados tras el procedimiento.

El microorganismo prolifera en las heridas tóxicas en un ambiente anaerobio; más raramente en el seno de una otitis media o mastoiditis, tras abortos sépticos, quemaduras, úlceras de decúbito, tatuajes y otras prácticas con poca higiene. Aparece también en drogadictos, que tienen un tétanos muy grave si la heroína va mezclada con quinina, porque este producto facilita la entrada de la toxina en los nervios. Por transporte axonal alcanza el SNC, donde bloquea las interneuronas inhibitorias, sobre todo de la médula. El período de incubación es variable, habitualmente cercano a 1 semana. No se consigue aislar el microorganismo más que en el 30% de los casos, por lo que el diagnóstico es en gran parte clínico.

El tétanos neonatal es hoy día muy raro en los países avanzados, pero la OMS calcula que han fallecido por tétanos neonatal 500.000 niños en todo el mundo y que se han producido otras tantas defunciones por tétanos entre los adultos. La vacunación a las gestantes procura una inmunización activa para la madre y pasiva para el niño, con lo que se previene el tétanos infantil.

Clínica y diagnóstico

Existen dos formas clínicas: el tétanos generalizado y el tétanos localizado. La latencia media entre la inoculación y el comienzo de los síntomas es de unos 8 días (de 1 a 60), y la latencia desde los primeros síntomas hasta los espasmos, de 1 a 7 días.

El tétanos localizado es raro y se presenta con mayor frecuencia en pacientes parcialmente protegidos por gammaglobulina antitetánica. Unos títulos altos de anticuerpos en sangre no prueban que haya una protección eficaz. Se produce una contracción muscular con espasmos limitados al miembro donde se localiza la herida. En el tétanos céfalico hay oftalmoplejía, trismus y paresia de otros nervios craneales (sobre todo facial inferior), y es una forma especialmente grave de la enfermedad.

En el tétanos generalizado se produce una rigidez de toda la musculatura esquelética con espasmos tónicos generalizados dolorosos, espontáneos o desencadenados por estímulos externos y crisis convulsivas. El enfermo adopta una posición de opistótonos con trismus, disfagia y cianosis por espasmo de la musculatura laríngea. Los espasmos más violentos pueden causar fracturas y roturas tendinosas. La consciencia está conservada, salvo durante las crisis más intensas. Hay signos disautonómicos (hipertensión, taquicardia, sudoración profusa, aumento de secreciones bronquiales, diarrea, etc.), que suelen comenzar en la segunda semana de evolución.

El diagnóstico es clínico. Ni el LCR, ni el EMG ni los análisis de sangre aportan datos patognomónicos. El diagnóstico diferencial del tétanos generalizado incluye: distonía aguda por neurolépticos, intoxicación por estricnina y organofosforados, histeria, hipocalcemia, miotonía, enfermedad de McArdle, rabia y otras encefalitis virales, picadura de la araña negra, síndrome de la persona rígida y encefalomiелitis progresiva con rigidez (generalmente paraneoplásica).

Tratamiento

El tratamiento comprende: eliminación del foco séptico de entrada (si se conoce) mediante desbridamiento de la herida y tratamiento antibiótico. La penicilina G se ha sustituido por metronidazol por el riesgo de convulsiones. La inmunización pasiva con inmunoglobulina humana antitetánica (1.000 U/día durante 3 días) puede eliminar la toxina circulante, pero es inefectiva para la toxina ya unida al SNC; a pesar de ello, acorta el curso de la enfermedad y la intensidad de los síntomas. La inmunización activa con toxoide (0,5 ml) garantiza una protección humoral y celular a largo plazo.

Las medidas de mantenimiento vital en la UCI son esenciales. Se deben reducir los estímulos al mínimo. La sedación se puede hacer con diazepam o midazolam en bolos y en perfusión (5-15 mg/h o incluso dosis mayores). La morfina añade a la sedación un efecto beneficioso sobre la disautonomía. Si se ve afectada la respiración por efecto de los espasmos, el paciente debe ser relajado, anestesiado, intubado (o traqueotomizado)

y puesto en ventilación artificial. Si la evolución es favorable, los síntomas desaparecen en unas 8 semanas.

El pronóstico del tétanos generalizado sigue siendo grave. La mortalidad es variable en las series, del 20 al 50%, y en ella desempeñan una función importante los trastornos vegetativos cardiovasculares. Los que sobreviven no suelen tener secuelas neurológicas. El hecho de sufrir tétanos no confiere inmunidad.

Enfermedades que cursan con síndromes de meningoencefalitis

En la práctica neurológica es frecuente observar pacientes que se presentan con un síndrome de meningitis o meningoencefalitis de etiología inflamatoria o disimmune, que plantean un diagnóstico diferencial con las meningoencefalitis infecciosas. Algunos de esos síndromes están limitados al SNC; por ejemplo, las encefalitis autoinmunes por anticuerpos anti-neuronales que se exponen en el [capítulo 31](#). Otros ocurren en el contexto de enfermedades sistémicas, como vasculitis, sarcoidosis, enfermedad de Behçet, etc., con la particularidad de que pueden ser su primera manifestación. Algunas de esas enfermedades se exponen en el [capítulo 33](#). Un caso particular es la enfermedad asociada a IgG4, que cursa con paquimeningitis, parálisis de pares craneales, trastornos cognitivos, crisis convulsivas y múltiples manifestaciones sistémicas (v. [caps. 12 y 33](#)).

Bibliografía

- Armangue T, Moris G, Cantarin-Extremera V, Conde CE, Rostasy K, Erro ME, et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology* 2015;85:1736-43.
- Baird RA, Zunt JR, Halperin JJ, Gronseth G, Roos KL. Evidence-based guideline: treatment of parenchymal neurocysticercosis. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013;80:1424-9.
- Berger JR, Vilensky JA. Encephalitis lethargica (von Economo's encephalitis). *Hand Clin Neurol* 2014;123:741-65.
- Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Neurotherapeutics* 2016;13(3):493-508.
- Brun R, Blum J, Chappuis F, Burri C. Human african trypanosomiasis. *Lancet* 2010;375:148-59.
- Carod-Artal FJ, Gascón J. Chagas disease and stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:533-42.
- Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons for 28 cases. *Lancet Neurol* 2010;9:438-46.
- Compain C, Sacre K, Puéchal X, Klein I, Vital-Durand D, Houeto JL, et al. Central Nervous System involvement in Whipple disease. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:324-30.
- Conde-Sendin MA, Amela-Peris R, Aladro-Benito Y, Maroto AA. Current clinical spectrum of neurosyphilis in immunocompetent patients. *Eur Neurol* 2004;52:29-35.
- Davies N, Thwaites G. Infections of the nervous system. *Prat Neurol* 2011;11:121-31.
- Day JN, Lallo DG. Neurological syndromes and the traveller: an approach to differential diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(Suppl i):2-9.
- Donald PR. Chemotherapy for tuberculous meningitis. *N Engl J Med* 2016;374:179-81.
- Donald PR, Van Toorn R. Use of corticosteroids in tuberculous meningitis. *Lancet* 2016;387:2585-7.
- Drago F, Merlo G, Ciccarese G, Agnoletti AF, Cozzani E, Reborja A, et al. Changes in neurosyphilis presentation: a survey on 286 patients. *J Eur Acad Venereol* 2016;30:1886-900.
- Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007;356:55-66.
- Florén-Zabala L, Chamizo-López FJ, Eisman-Maraver A, Pérez-González C, de Ory-Marchón F, Trallero-Maso G, et al. Meningitis aséptica en la población adulta. Etiología y utilidad de las técnicas moleculares en el manejo clínico del paciente. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:361-6.
- Fooks AR, Banyard AC, Horton DL, Johnson N, McElhinney LM, Jackson AC. Current status of rabies and prospects for elimination. *Lancet* 2014;384:1389-99.
- Frailé Fariñas MT, Muñoz Collado C. Infección por *Coxiella burnetii* (fiebre Q). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28(Suppl 1):29-32.
- García HH, Gonzales I, Lescano AG, Bustos JA, Zimic M, Escalante D, et al. Efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:687-95.
- Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol* 2008;255:1861-71.
- Gatell Artigas JM, Miró Meda JM, Pumarola Suñé T, Cahn P. Infecciones causadas por los virus de la inmunodeficiencia humana de tipos 1 y 2. En: Rozman C, director. *Medicina Interna*. Vol. 2. 28.ª ed. Elsevier: Barcelona; 2016. p. 2371-84.
- Ghanem KG. Neurosyphilis: a historical perspective and review. *CNS Neurosci Therap* 2010;16:e157-68.
- Gilden D. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:731-40.
- Ginsberg L. Difficult and recurrent meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(Suppl i):16-21.
- Glimaker M, Brink M, Naucler, Sjölin J. Betamethasone and dexamethasone in adult community-acquired bacterial meningitis: a quality registry study from 1995-2014. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:814.e1-814.e7.
- Gonzalez H, Olsson T, Borg K. Management of postpolio syndrome. *Lancet Neurol* 2010;9:561-3.
- Goonetilleke A, Harris JB. Clostridial neurotoxins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(Suppl iii):35-9.
- Graeff-Teixeira C, Arámburo da Silva AC, Yoshimura K. Update on eosinophilic meningoencephalitis and its clinical relevance. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:322-48.
- Griffin DE. Measles virus and the nervous system. *Hand Clin Neurol* 2014;123:577-90.
- Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS). Documento de consenso sobre el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (enero 2013). *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:37-47.
- Guleria R, Nisar N, Chayla TC, Biswas NR. Mycoplasma pneumoniae and central nervous system complications: a review. *J Labor Clin Med* 2005;146:55-63.
- Guyen T, Ugurlu K, Ergonul O, Celikbas AK, Gok SE, Comoglu S, et al. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features. *Clin Infect Dis* 2013;56:1407-12.
- Gyure KA. West Nile Virus infections. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68:1053-60.
- Halperin JJ. Nervous System Lyme Disease. *Clin Lab Med* 2015;35:779-95.
- Halperin JJ. Neuroborreliosis: What Is It, What Isn't It? *Clin Infect Dis* 2016;63(3):354-5.
- Heemskerk AD, Bang ND, Mai NT, Chau TT, Phu NH, Loc PP, et al. Intensified antituberculosis therapy in adults with tuberculous meningitis. *N Engl J Med* 2016;374:124-34.
- Idro R, Jenkins NE, Newton CR. Pathogenesis, clinical features and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol* 2005;4:827-40.
- Jouan Y, Grammatico-Guilon L, Espitalier F, Cazals X, François P, Guillon A. Long-term outcome of severe herpes simplex encephalitis: a population-based observational study. *Critical Care* 2015;19:345-53.
- Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults. Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 2003;126:1015-25.
- Kennedy PGE. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(Suppl i):10-5.
- Kordnik IK, Tan CS. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010;9:425-37.
- Kupila L, Vainionpää R, Vuorinen T, Marttila RJ, Kotilainen P. Recurrent lymphocytic meningitis: the role of herpes virus. *Arch Neurol* 2004;61:1553-7.
- Lagier JC, Lepidi H, Raoult D. Systemic Tropheryma wipplei. *Medicine* 2010;89:337-45.
- Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J, Holt S, et al. Multicenter Evaluation of the BioFire FilmArray Meningitis Encephalitis Panel for the Detection of Bacteria, Viruses and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol* 2016;54:2251-61.
- Letendre SL, Ellis RJ, Ances BM, McCurtchan JA. Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med* 2010;18:45-55.
- Lomes NR, Melhem MS, Szesz MW, Martins Mdos A, Buccheri R. Cryptococcosis in non-HIV/non-transplant patients: a Brazilian case series. *Medical Mycology* 2016;054:669-76.
- Lopez-Alberola R, Georgiou M, Skafaniakis GN, Singer C, Papapetropoulos S. Contemporary encephalitis lethargica: phenotype, laboratory findings and outcome. *J Neurol* 2009;256:396-404.
- Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies. *Annu Rev Med* 2010;61:35-47.
- Marques AR. Lyme Neuroborreliosis. *Continuum (Minneapolis)* 2015;21(6 Neuroinfectious Disease):1729-44.

- McCombe JA, Auer RN, Maingat FG, Houston S, Gill MJ, Power C. Neurologic immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV/AIDS. Outcome and epidemiology. *Neurology* 2009; 72:835-41.
- McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet* 2016;388:3036-47.
- Miller S, Mateen FJ, Aksamit AJ Jr. Herpes simplex virus 2 meningitis: a retrospective cohort study. *J Neurovirol* 2013;19(2):166-71. doi: 10.1007/s13365-013-0158-x.
- Montoya JG, Liesenfeld P. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004;363:1965-76.
- Moragas M, Martínez-Yélamos S, Murillo O, Fernández-Viladrich P. Absceso cerebral del adulto por *Listeria monocytogenes*: presentación de 6 casos y revisión de la literatura médica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:87-94.
- Mothobi NZ, Brew BJ. Neurocognitive dysfunction in the highly active antiretroviral therapy era. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:4-9.
- Nathoo A, Nadvi SS, Narotam PK, van Dellen JR. Brain abscess: management and outcome analysis of a computed tomography era experience with 973 patients. *World Neurosurg* 2011;75:716-26.
- Nollet F. Postpolio syndrome: unanswered questions regarding cause, course risk factors and therapies. *Lancet Neurol* 2010;9:634-42.
- Nourbakhsh A, Vannemreddy P, Minagar A, Toledo EG, Palacios E, Nanda A. Hydatid disease of the central nervous system: a review of literature with an emphasis on Latin American countries. *Neurol Res* 2010;32:245-51.
- Ogrinc K, Lusa L, Lotrič-Furlan S, Bogovič P, Stupica D, Cerar T, et al. Course and Outcome of Early European Lyme Neuroborreliosis (Bannwarth Syndrome): Clinical and Laboratory Findings. *Clin Infect Dis* 2016;63:346-53.
- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones. Washington DC: OPS; 2016. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/28234>. [Acceso el 15 de mayo de 2016.]
- Oteo JA. Meningitis aséptica aguda: muchas causas a considerar. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:359-60.
- Piquet AL, Cho TA. The clinical approach to encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:45-53.
- Prüss H. Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults. *Curr Opin Neurol* 2017;30:327-33.
- Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Nieto JA. Chagas disease. *Lancet* 2010;375:1388-402.
- Riera Mestre A, Requena A, Martínez-Yélamos S, Cabellos C, Fernández-Viladrich P. Herpes simplex encephalitis in older adults. *J Am Ger Soc* 2010;58:201-2.
- Saraya AW, Wacharapluesadee S, Petcharat S, Sittidetboripat N, Ghai S, Wilde H, et al. Normocellular CSF in herpes simplex encephalitis. *BMC Res Notes* 2016;9:95.
- Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2008;8:179-90.
- Schut ES, de Gans J, van de Beek D. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *Pract Neurol* 2008;8:8-23.
- Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ. Viral encephalitis: a clinician's guide. *Pract Neurol* 2007;7:288-305.
- Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis: a European perspective on diagnosis and clinical management. *Curr Op Infect Dis* 2009;22:450-4.
- Tan CS, Koralknik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010;9:425-37.
- Tan K, Patel S, Gandhi N, Chow F, Rumbaugh J, Nath A. Burden of neuroinfectious diseases on the neurology service in a tertiary care center. *Neurology* 2008;71:1160-6.
- Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol* 2013;12:999-1010.
- Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1727-30.
- Van de Beek D. Progress and challenges in bacterial meningitis. *Lancet* 2012;380:1623-4.
- Van Toorn R, Schaaf HS, Laubscher JA, van Elsland SL, Donald PR, Schoeman JF. Short intensified treatment in children with drug-susceptible tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:248-52.
- Vural A, Pinar Acar N, Soylemezoglu F, Oguz KK, Dericioglu N, Saka E. Isolated central nervous system Whipple's disease: Two cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2015;139:91-4.
- Warrell MJ. Emerging aspects of rabies infection with special emphasis on children. *Curr Op Infect Dis* 2008;21:251-7.
- Whitley RJ. Herpes Simplex Virus Infections of the Central Nervous System. *Continuum (Minneapolis)* 2015;21(6 Neuroinfectious Disease):1704-13.
- Whitley RJ, Scheld RJ, Marra CM, editors. *Infections of the Central Nervous System*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
- Wills AB, Spaulding AB, Adjemian J, Prevots DR, Turk SP, Williams C, et al. Long-term follow-up of patients with Lyme disease: longitudinal analysis of clinical and quality of life measures. *Clin Infect Dis* 2016;62(12):1546-51. doi: 10.1093/cid/ciw189.
- Zhou P, Gu X, Lu H, Guan Z, Qian Y. Re-evaluation of serological criteria for early syphilis treatment efficacy: progression to neurosyphilis despite therapy. *Sex Transm Infect* 2012;88:342-5.

Autoevaluación

Preguntas

- Un paciente acude por una historia de 3 meses de cefalea y febrícula; en la exploración tiene rigidez de nuca, edema de papila y parálisis de ambos rectos externos. EL LCR está a presión elevada con 100 linfocitos/ml, 150 mg/dl de proteínas y 10 mg/dl de glucosa. El tratamiento empírico inicial más correcto es:
 - Penicilina, cloranfenicol, metronidazol.
 - Ceftriaxona.
 - Cefotaxima, vancomicina.
 - Rifampicina, isoniacida, etambutol, pirazinamida.
- ¿Cuál de las siguientes manifestaciones es característica de la enfermedad de Lyme (neuroborreliosis)?
 - Meningitis purulenta.
 - Parálisis facial bilateral.
 - Estado de mal convulsivo.
 - Artritis de pequeñas articulaciones.
- Un paciente con leucemia linfocítica crónica acude por historia de 1 mes de evolución de alteración del estado general, cefalea, febrícula y mialgias. En la exploración se aprecia rigidez de nuca y paresia bilateral del VI par. En el LCR se encuentran 200 células/ml (60% linfocitos), proteínas totales 150 mg/dl, glucosa 10 mg/dl (glucemia simultánea 80 mg/dl y adenosina desaminasa de 6. La prueba de tinta china es positiva. ¿Cuál de los siguientes procesos es el más probable?
 - Neuroborreliosis.
 - Carcinomatosis meníngea.
 - Meningitis criptocócica.
 - Meningitis tuberculosa.
- ¿En qué proceso es el aciclovir el tratamiento estándar?
 - Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
 - Panencefalitis esclerosante subaguda.
 - Encefalitis subaguda del VIH.
 - Encefalitis herpética (VHS-1).
- Un paciente acude por una historia de 2 días de cefalea y fiebre; en la exploración está consciente y tiene rigidez de nuca sin otros signos neurológicos. El LCR está a presión elevada con 100 linfocitos/ml, 50 mg/dl de proteínas y 60 mg/dl de glucosa. El tratamiento empírico inicial más correcto es:
 - Penicilina, cloranfenicol, metronidazol.
 - Paracetamol.
 - Aciclovir.
 - Cefotaxima, vancomicina.
- La leucoencefalopatía multifocal progresiva es más frecuente en los pacientes:
 - Con esclerosis múltiple.
 - Con herpes labial recidivante.
 - Con inmunodeficiencia.
 - No vacunados del sarampión.
- El germen causal más frecuente de una meningitis purulenta extrahospitalaria en España es:
 - Neisseria meningitidis*.
 - Streptococcus pneumoniae*.
 - Streptococcus* β -hemolítico.
 - Haemophilus influenzae*.
- En un paciente con un absceso cerebral, ¿cuál es la pauta terapéutica antibiótica empírica más apropiada?
 - Penicilina G sódica, 20 MU i.v., y cloranfenicol, 2 g/6 h.
 - Penicilina G sódica, 20 MU i.v., más gentamicina, 80 mg/8 h i.v.
 - Cefotaxima, 12 g/24 h, más gentamicina, 80 mg/8 h i.v.
 - Cefotaxima, 12 g/24 h, más metronidazol, 600 mg/8 h.
- Para la quimioprofilaxis de la meningitis meningocócica en un adulto se prescribe:
 - Penicilina G sódica, 2 MU (dosis única).
 - Penicilina benzatina, 2 MU (dosis única).
 - Ampicilina, 2 g/día durante 2 días.
 - Rifampicina, 600 mg/12 h durante 2 días.
- La bacteria que con más frecuencia produce romboencefalitis es:
 - Listeria monocytogenes*.
 - Haemophilus influenzae*.
 - Streptococcus pneumoniae*.
 - Pseudomonas aeruginosa*.
- Todos los síntomas y signos siguientes se observan en la tabes dorsal, excepto uno:
 - Arreflexia tendinosa.
 - Amiotrofia neurógena difusa.
 - Pupilas de Argyll Robertson.
 - Dolores lancinantes.
- El virus del herpes simple 2 es el principal agente causal de:
 - La encefalitis focal aguda del adulto.
 - La panencefalitis esclerosante subaguda (PEES).
 - La meningitis linfocitaria recurrente.
 - La parálisis flácida por mielitis aguda.
- Un paciente procedente de Sudamérica acude por crisis convulsivas. Se detectan en la TC varias imágenes quísticas, que captan contraste, rodeadas de edema y que contienen el escólex del cisticerco. El tratamiento indicado es:
 - Praziquantel, 50 mg/kg/día durante 15 días.
 - Albendazol, 15 mg/kg/día durante 10 días.
 - Praziquantel, 50 mg/kg/día durante 15 días, más albendazol, 15 mg/kg/día durante 10 días.
 - Praziquantel, 50 mg/kg/día durante 15 días, más albendazol, 15 mg/kg/día durante 10 días, más prednisona, 1 mg/kg/día, o dexametasona, 0,1 mg/kg/día, de 5 a 10 días.

Respuestas

- Correcta: *d*. El paciente presenta una meningitis linfocitaria subaguda, con signos de hipertensión intracraneal y glucorraquia baja altamente sospechosa de origen tuberculoso. En espera de la confirmación del laboratorio, el tratamiento empírico antituberculoso es el más correcto.
- Correcta: *b*. La parálisis facial bilateral y otras radiculitis es característica de la neuroborreliosis en fase secundaria con meningitis linfocitaria (no purulenta). Puede haber artritis de grandes articulaciones. No hay estados de mal convulsivos ni demencia.
- Correcta: *c*. El paciente presenta una meningitis linfocitaria subaguda con glucorraquia baja, lo que ocurre en los supuestos *b*, *c* y *d*. La prueba de tinta china es diagnóstica

- de criptococosis, una infección característica de los pacientes inmunodeprimidos.
4. Correcta: *d*. Aciclovir es el tratamiento de elección en la encefalitis herpética. La infección por el VIH precisa la terapia combinada (TARGA). No hay tratamiento establecido para los otros supuestos.
 5. Correcta: *b*. El cuadro clínico y el resultado del LCR sugieren una meningitis linfocitaria benigna y no hay base para iniciar un tratamiento antibiótico ni antiviral.
 6. Correcta: *c*. La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una infección oportunista por virus del grupo poliovirus JC, que suele ocurrir en pacientes inmunodeprimidos.
 7. Correcta: *b*. La incidencia del meningococo y de *H. influenzae* ha descendido de forma importante gracias a la vacunación. La eficacia de la vacunación frente a neumococo en los niños o en poblaciones seleccionadas no ha modificado, todavía, la frecuencia global de la meningitis neumocócica.
 8. Correcta: *d*. Cefotaxima (o ceftriaxona) más metronidazol, y se añade vancomicina en caso de abscesos múltiples o posquirúrgicos.
 9. Correcta: *d*. La de la rifampicina es la pauta más recomendada. El ciprofloxacino es también útil, pero en dosis de 500 mg.
 10. Correcta: *a*. Después de *Listeria monocytogenes*, los gérmenes que producen romboencefalitis más a menudo son los virus.
 11. Correcta: *b*. En la tabes dorsal se ven afectadas las raíces sensitivas dorsales, no las ventrales motoras, por lo que no hay amiotrofias graves salvo en fases terminales. Las otras cuatro propuestas son todas manifestaciones características de la tabes dorsal.
 12. Correcta: *c*. El VHS-2 es el principal agente etiológico de la meningitis recidivante de Mollaret. El VHS-2 produce la encefalitis necrosante del recién nacido. La encefalitis focal del adulto es más frecuente por el VHS-1. La PEES se debe al virus del sarampión. Las parálisis flácidas son más frecuentes por enterovirus.
 13. Correcta: *d*. En ensayos controlados la asociación de los dos cisticidas cuando hay más de tres quistes ha demostrado mejores resultados sin incrementar los efectos secundarios. Los corticoides evitan el incremento del edema y el riesgo de agravar la hemorragia intracraneal al producirse la lisis de los quistes.

DO NOT COPY
brandtjulio@gmail.com

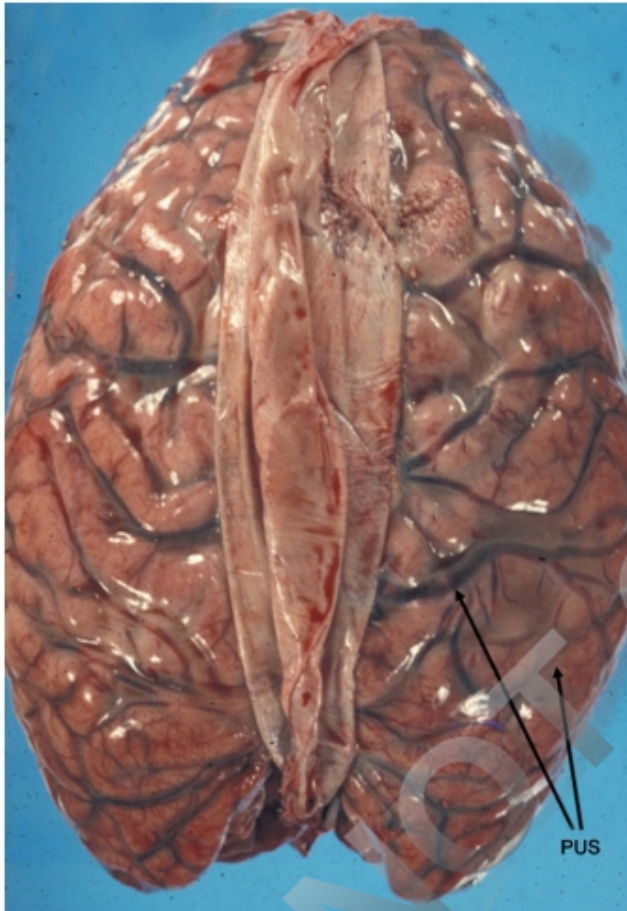


Figura e15.1 Meningitis purulenta en fase aguda. Meninges congestivas. Exudado amarillento verdoso que cubre la superficie y tapa algunas venas corticales.

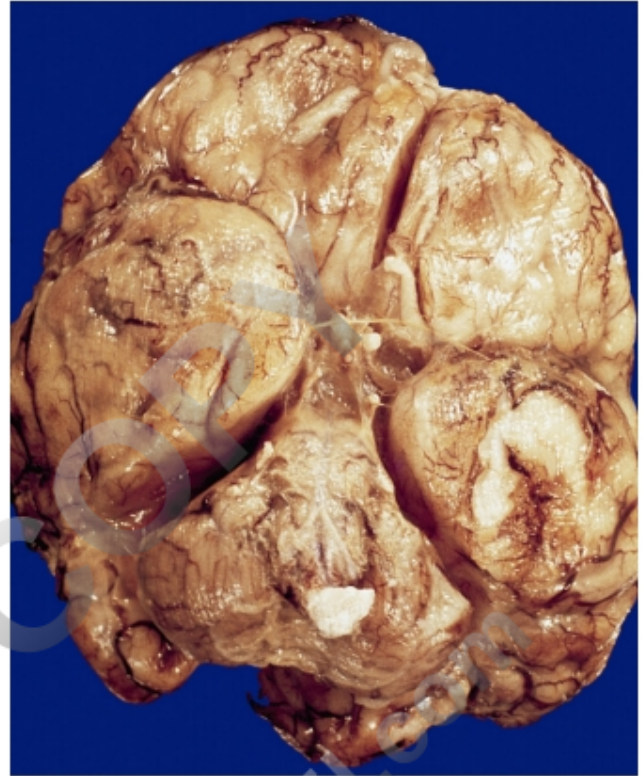


Figura e15.2 Meningitis purulenta evolucionada. Meninges opacas fibrosadas.

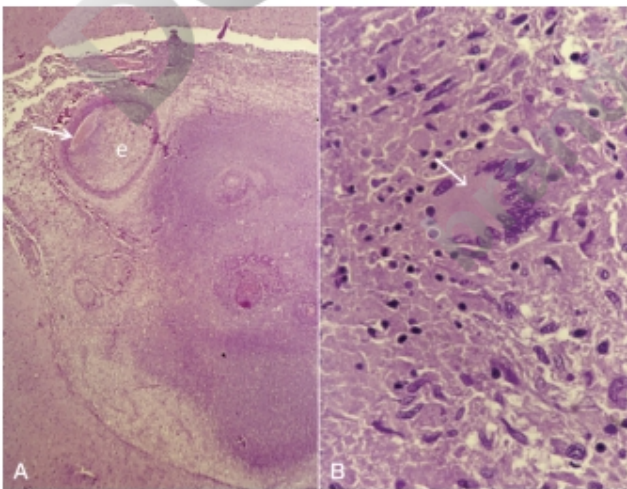


Figura e15.3 Meningitis tuberculosa. **A.** Granulomas histiocitarios caseificados y con células gigantes en el espacio meníngeo. La flecha señala una arteriola con intensa endoarteritis (e), que deja una pequeña luz permeable. **B.** Células gigantes.

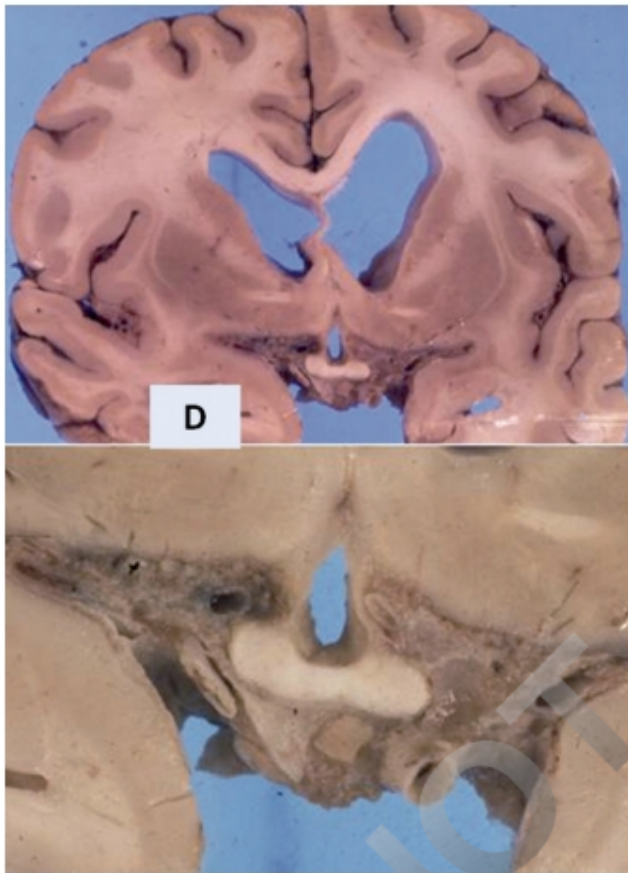


Figura e15.4 Menigitis tuberculosa evolucionada. Hidrocefalia. Aracnoiditis densa en la base alrededor del quiasma óptico.

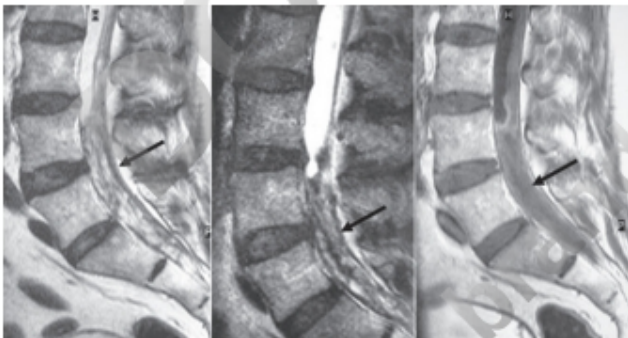


Figura e15.6 Menigitis tuberculosa evolucionada. Aracnoiditis de cola de caballo.

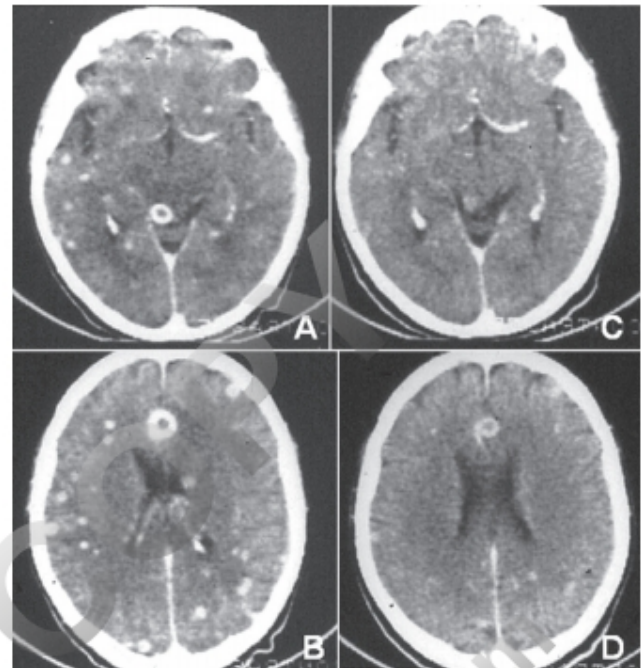


Figura e15.5 Tuberculomas múltiples. TC con contraste. A y B. En el momento del diagnóstico. C y D. Las lesiones se reducen o desaparecen con el tratamiento inicial.

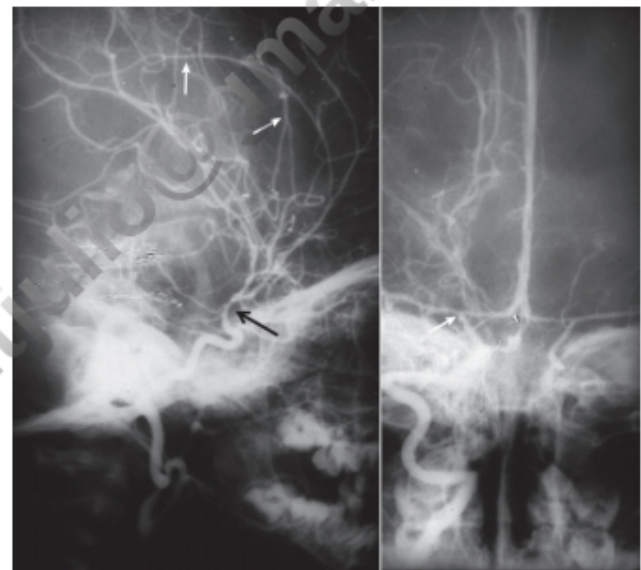


Figura e15.7 Menigitis tuberculosa evolucionada. Arteritis de las arterias del polígono de Willis. A. La flecha negra señala la estenosis de la arteria carótida supraclinoidea. Las flechas blancas muestran el estiramiento de la arteria cerebral anterior por la gran hidrocefalia. B. Estenosis de las arterias de la base.

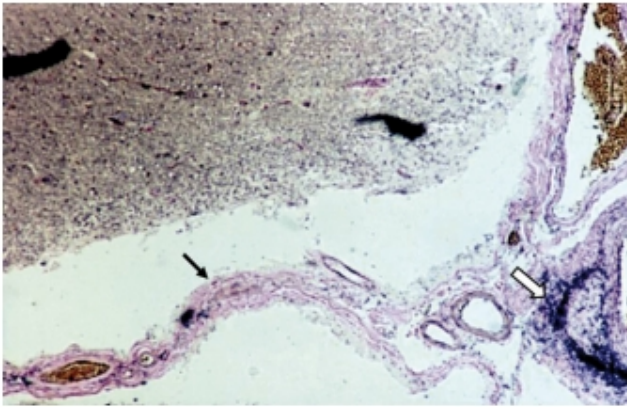


Figura e15.8 Neurosífilis meningovascular. Engrosamiento meníngeo (flecha negra) e inflamación de la arteria espinal anterior (flecha blanca).

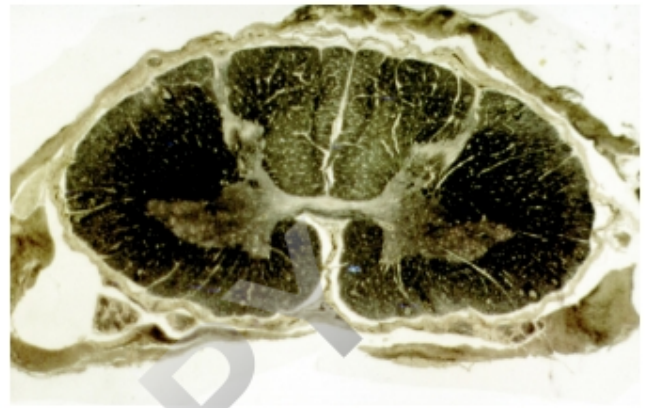


Figura e15.11 Tabes dorsal. Desmielinización parcial de los cordones posteriores. Gran engrosamiento de las meninges, al cual se atribuye el estrangulamiento de las raíces posteriores.

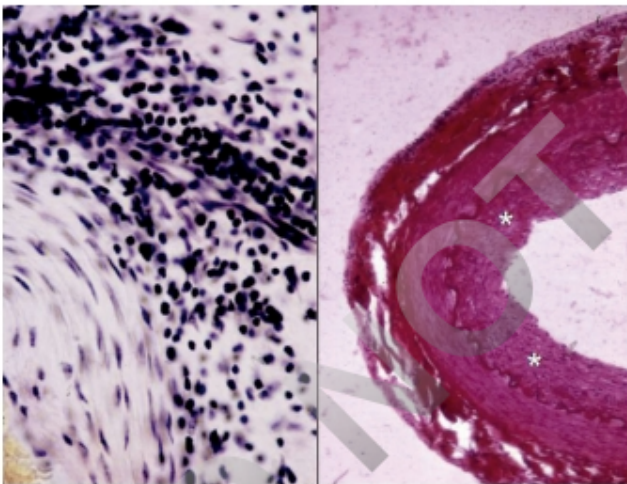


Figura e15.9 Neurosífilis meningovascular. Inflamación arterial y endarteritis que llega a ser obliterante (asteriscos).

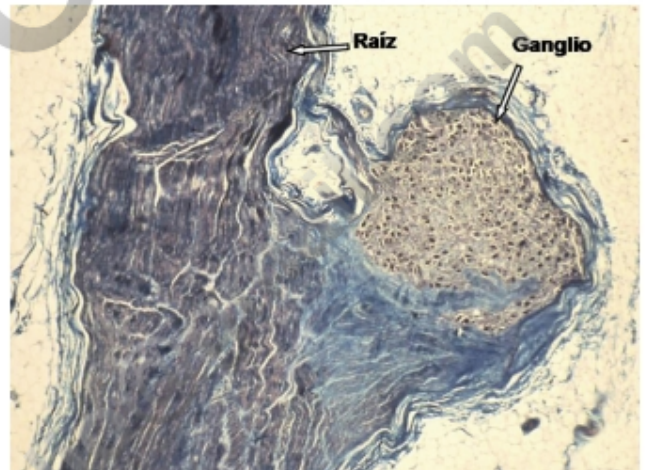


Figura e15.12 Tabes dorsal. Ganglio de la raíz posterior, tricromo. Desmielinización de la raíz posterior y conservación del número de neuronas en el ganglio.

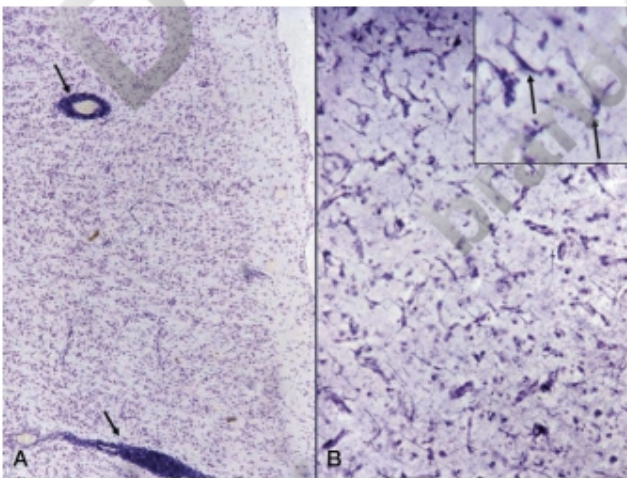


Figura e15.10 Neurosífilis parenquimatosa (parálisis general progresiva). A. Intensos focos inflamatorios perivenosos y desorganización de la arquitectura cortical. B. Infiltración microglial (tinción de Rio Hortega).

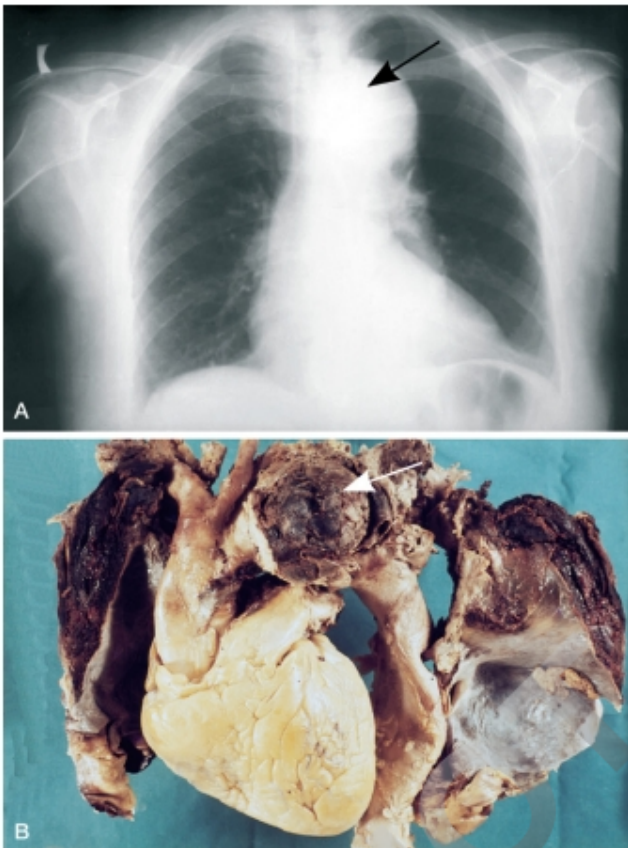


Figura e15.13 Aortitis sífilítica con aneurisma del cayado. **A.** Radiografía de tórax. **B.** La rotura del aneurisma fue la causa de la muerte por hemopericardio.

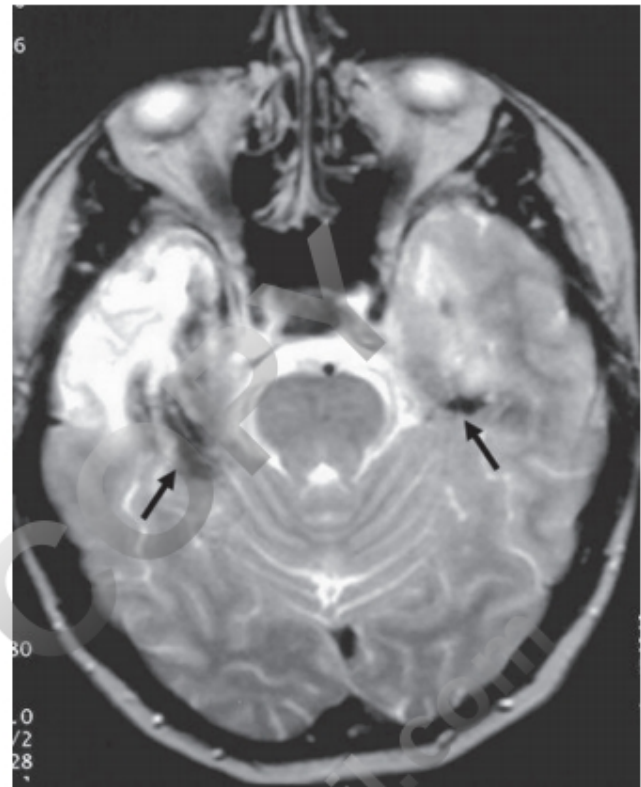


Figura e15.14 Encefalitis herpética evolucionada. Focos de hiposeñal por la hemosiderina residual de las lesiones hemorrágicas de la fase aguda.

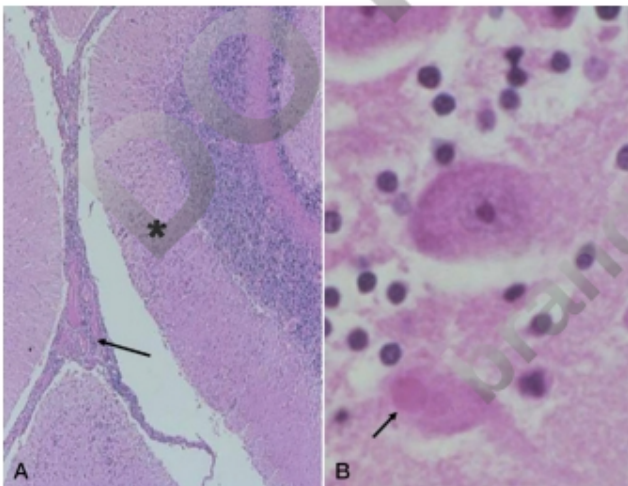


Figura e15.15 Rabia. **A.** Inflamación meníngea (*flecha*) e infiltración inflamatoria de la capa molecular (*asterisco*). **B.** Células de Purkinje. Cuerpo de inclusión de Negri (*flecha*).

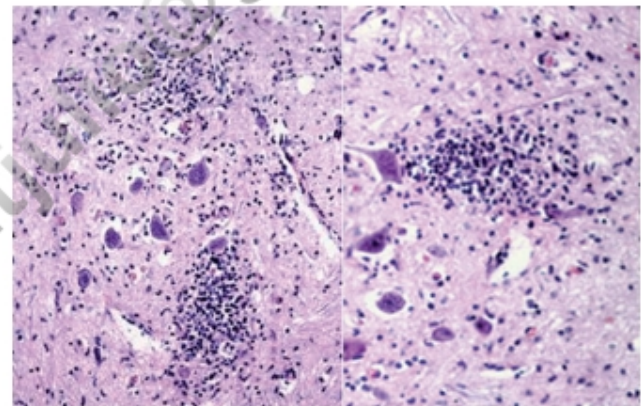


Figura e15.16 Poliomielitis. Bulbo raquídeo y asta anterior de la médula. Focos inflamatorios con neuronofagia de las motoneuronas.



Figura e15.17 EEG en la panencefalitis esclerosante subaguda. Complejosseudoperiódicos de Radermecker. Ondas polifásicas de alto voltaje. Las mioclonías (canal del cuádriceps) preceden a los complejos en el EEG.

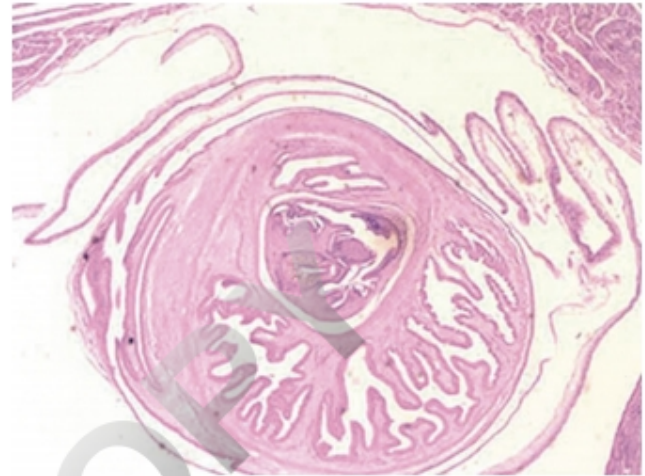


Figura e15.19 Larva de la *Taenia solium* o cisticerco.



Figura e15.20 Neurocisticercosis. Quistes medulares.



Figura e15.18 *Taenia solium*, escólex.

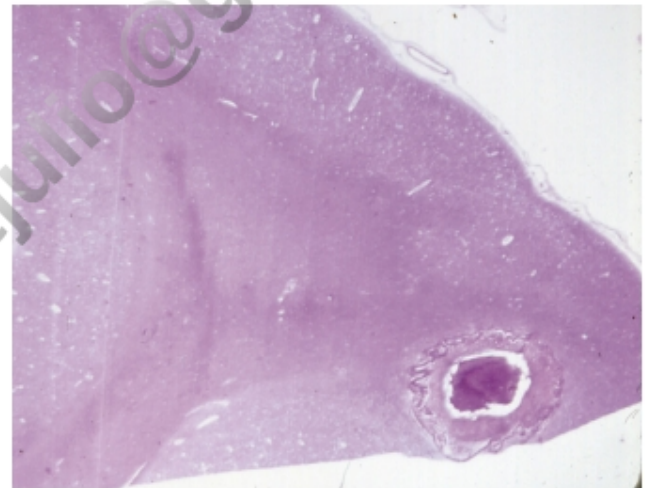


Figura e15.21 Neurocisticercosis. Quiste cortical calcificado.

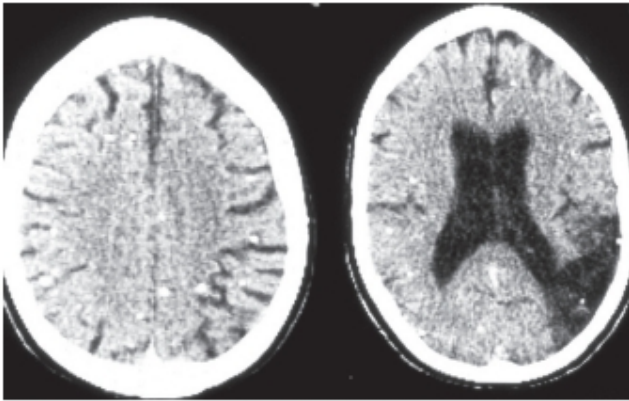


Figura e15.22 Neurocisticercosis. Infarto cerebral por arteritis. Se observan varios quistes antiguos calcificados.



Figura e15.23 Neurocisticercosis. Oclusión de la carótida supraclinoidea por arteritis (flecha). Solo se inyecta la arteria cerebral posterior.

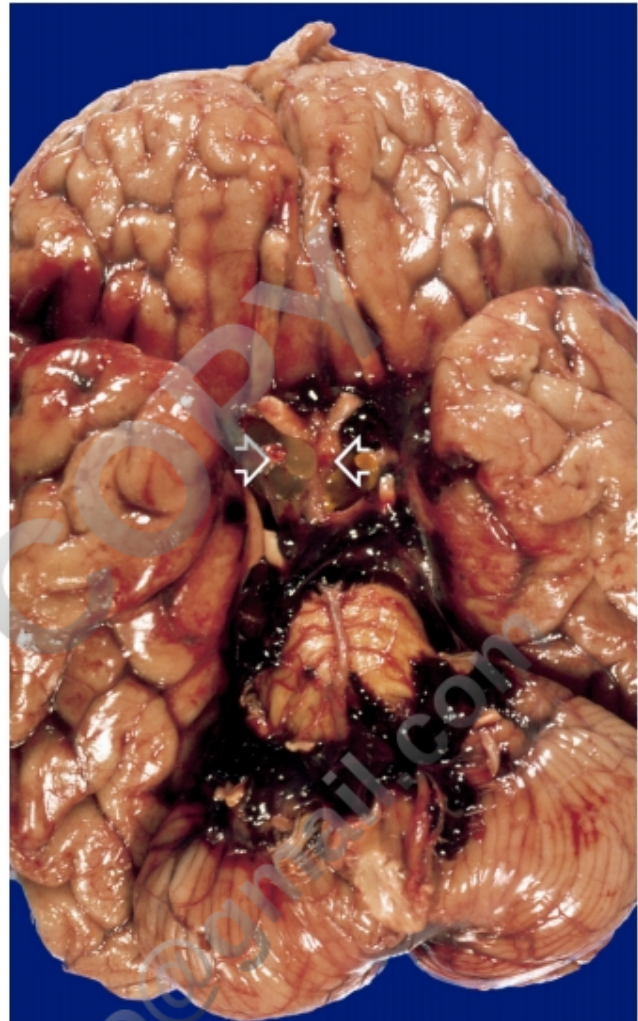


Figura e15.24 Neurocisticercosis. Hemorragia subaracnoidea por vasculitis. Las flechas indican un quiste racemoso.



Figura e15.25 Cisticercos calcificados en las masas musculares.

Tabla e15.1 Valor de las pruebas de diagnóstico de laboratorio en las principales enfermedades infecciosas del sistema nervioso central (SNC)

Organismo	Síndrome	Prueba	Comentario
Virus del Nilo occidental	Encefalitis Parálisis aguda	IgM en LCR	Diagnóstica de invasión del SNC
VHS-1	Encefalitis	PCR en LCR	Sensible y específica en la fase aguda
VHS-2	Encefalitis neonatal	PCR en LCR	Confirmatoria
	Meningitis linfocitaria recurrente	PCR en LCR	Sensible y específica en los primeros 3 días
VHZ	Meningoencefalitis	PCR en LCR	Confirmatoria
		Serología LCR	Marcador subagudo de la enfermedad
	Mielopatía Vasculitis postoftálmica Zóster sin herpes Zóster con paresia motora Leucoencefalitis	PCR en LCR	Confirmatoria Sensibilidad y especificidad desconocidas
Epstein-Barr	Síndromes postinfecciosos (Guillain-Barré, mielitis, cerebelitis, EAD)	Serología sangre (IgM-VCA o IgG-VCA, pero no IgG-EBNA)	Confirma infección reciente y asociación con el síndrome neurológico
	Encefalomielitis por el VEB	PCR (+) en LCR	Sugiere invasión del SNC
	Sospecha de linfoma en el SNC en sida o trasplante	PCR (-) en LCR	Sugiere linfoma
JC	Sospecha de LMP	PCR en LCR	Confirmatoria, pero sensibilidad del 70%
CMV	Ventriculitis o radiculitis ascendente en VIH (+)	PCR en LCR	Sensible y específica
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Meningitis	PCR en LCR	Rápida, pero de rendimiento incierto
		Cultivo LCR	Confirmatoria, pero poco sensible
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Meningoencefalitis, radiculitis, parálisis facial y otros pares craneales	Serología sangre	Confirma exposición, no causa
		Serología LCR	Específica de infección del SNC, pero sensibilidad incompleta
		PCR en LCR	Específica, pero poco sensible
<i>Tropheryma whipplei</i>	Deterioro cognitivo, miorritmia oculomasticatoria, ataxia, etc.	PCR en LCR	Confirmatoria, sensibilidad y especificidad inciertas
<i>Toxoplasma gondii</i>	Abscesos en pacientes con VIH (+)	Serología sangre	Sugiere el diagnóstico
		PCR en LCR	Confirmatoria
Prion	Demencia rápida, mioclonias, ataxia, movimientos anormales	Proteína 14-3-3 en LCR	Sensible y específica en pacientes seleccionados
		PrPres en LCR o epitelio nasal mediante RT-QuIC	Sensibilidad > 90%, especificidad del 100%

CMV, citomegalovirus; EAD, encefalomielitis aguda diseminada; EBNA, antígeno nuclear Epstein-Barr; LCR, líquido cefalorraquídeo; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RT-QuIC, *real-time quaking induced conversion*; VCA, antígeno cápside viral; VEB, virus de Epstein-Barr; VHS-1, virus del herpes simple 1; VHS-2, virus del herpes simple 2; VHZ, virus del herpes zóster.

Tabla e15.2 Resumen de algunas características de las encefalitis por arbovirus

Nombre	Animal reservorio	Vector	Cuadro clínico y evolución
E. de California (virus La Crosse)	Ardillas	Mosquito	Más frecuente en niños. Cuadro clínico moderadamente grave. Epilepsia como secuela en el 10-15%
E. San Louis	Pájaros	Mosquito	Más frecuente en adultos. Cuadro clínico inespecífico. Síndrome de secreción inadecuada de ADH. Mortalidad del 10%. Secuelas en el 10%
E. equina del este	Pájaros	Mosquito	Niños y adolescentes. Muy grave. Frecuentes signos focales. Evolución fulminante. Mortalidad del 70%
E. equina del oeste	Pájaros y roedores	Mosquito	Inespecífico. Más grave en niños. Mortalidad del 4%. Generalmente sin secuelas
E. equina venezolana	Roedores	Mosquito	Inespecífico. Más grave en niños, pero generalmente moderada. Mortalidad del 1% con escasas secuelas
E. japonesa B	Pájaros domésticos y salvajes	Mosquito	Inespecífico pero grave. Predominio infantil. Mortalidad del 40%. Secuelas extrapiramidales
E. rusa	Pequeños mamíferos y roedores	Garrapatas	Grave, lesión bulboespinal. Mortalidad del 25%. Posibles secuelas de tetrapleja o parapleja
E. centroeuropea	Pequeños mamíferos y roedores	Garrapatas	Inespecífico. Grave pero escasas secuelas

ADH, hormona antidiurética.

CUADRO e15.1 Criterios de diagnóstico de los diferentes niveles del trastorno cognitivo asociado al VIH (HAND)

Alteración cognitiva asintomática

Alteración de ≥ 2 dominios neurocognitivos con ≥ 1 DE por debajo de la media

La alteración cognitiva no interfiere en las actividades de la vida diaria, incluidos el trabajo, las tareas del hogar y las actividades sociales, evaluadas a través del propio sujeto o de medidas objetivas estandarizadas

El deterioro cognitivo está presente desde hace al menos 1 mes

No cumple criterios para diagnosticar demencia o delirio asociados al VIH

No se evidencia otra causa preexistente para la alteración, incluidos enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso de consumo de sustancias tóxicas

Trastorno cognitivo leve

Similar a la alteración cognitiva asintomática, pero con interferencia leve-moderada en las actividades de la vida diaria, incluidos el trabajo, las tareas del hogar y las actividades sociales, evaluadas a través del propio sujeto o de medidas objetivas estandarizadas

El empeoramiento está presente desde hace al menos 1 mes

No cumple criterios para diagnosticar demencia o delirio asociados al VIH

No se evidencia otra causa preexistente para la alteración, incluidos enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso de consumo de sustancias tóxicas

Demencia asociada al VIH

Existe un marcado empeoramiento adquirido en el funcionamiento cognitivo con alteración en ≥ 2 dominios neurocognitivos, con ≥ 2 DE por debajo de la media

Marcada interferencia en las actividades de la vida diaria, incluidos el trabajo, las tareas del hogar y las actividades sociales, evaluadas a través del propio sujeto o de medidas objetivas estandarizadas

El empeoramiento cognitivo está presente desde hace al menos 1 mes

No cumple criterios para diagnosticar delirio

No existe otra causa que lo justifique