

INFECCIONES GRAVES ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD

El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo del Dr. Carlos Lovesio, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

Existe un grupo de enfermedades infecciosas que tienen su origen en la comunidad, son de rápida instalación y de curso fulminante, y se asocian con una alta tasa de mortalidad. Su presentación en la sala de emergencia es generalmente inespecífica, y en general requieren la rápida derivación a terapia intensiva.

Muchas de estas enfermedades tienen características iniciales similares, a pesar de la amplia variedad de causas, curso clínico y tratamiento. Por tanto, es útil adoptar una metodología de evaluación uniforme y disponer un tratamiento inicial orientado a la posible etiología. Se debe insistir en que el tratamiento empírico o específico debe realizarse sin demora. La elección de los agentes terapéuticos apropiados se debe basar en la información obtenida a través de la historia clínica, el examen físico y los exámenes de laboratorio orientados en función de la sospecha diagnóstica.

SEPSIS POSESPLENECTOMÍA

CONCEPTO

En 1952, King y Shumacker describieron cinco casos de sepsis fulminante en infantes esplenectomizados. Luego de este informe, fue establecida firmemente la asociación entre la esplenectomía y la sepsis fulminante.

La entidad de sepsis posesplenectomía (*overwhelming postsplenectomy infection -OPSI-*) puede ser definida como una infección que se produce habitualmente luego de la esplenectomía o en un huésped hipoesplénico, que evoluciona en un corto tiempo y produce síntomas severos, cursando en general con hipotensión, coagulación intravascular diseminada, falla pluriparenquimatosa y una elevada mortalidad.

PATOGÉNESIS

La patogénesis de la OPSI está relacionada con la pérdida de las funciones inmunológicas del bazo. Como parte del sistema reticuloendotelial, el bazo cumple varias funciones: fagocitosis y *clearance* de partículas no opsonizadas, desarrollo de respuestas inmunes específicas, y producción y procesamiento de opsoninas.

El bazo funciona como un voluminoso filtro situado estratégicamente en la circulación. Su extensa microcirculación facilita la fagocitosis, ya que su sistema de células linforreticulares puede “limpiar” el 4% del volumen sanguíneo por minuto. Aparte de remover las células rojas

viejas o anormales, el bazo desempeña un rol crítico en el secuestro de partículas no opsonizadas. La pérdida del *clearance* de patógenos de la sangre luego de la esplenectomía, coloca a los pacientes en un riesgo particular para el desarrollo de infecciones con bacterias encapsuladas.

El bazo también es un sitio para la generación de la respuesta temprana de inmunoglobulinas, en particular del tipo IgM. El secuestro bacteriano en el bazo durante la infección induce una rápida síntesis de anticuerpos en el huésped normal. También se ha comprobado una disminución en los niveles de factores responsables de la opsonización, tales como la properdina y la tuftsin, en los pacientes esplenectomizados. Otros estudios han comprobado una disminución en el número de subpoblaciones de linfocitos T con una respuesta menor a los tests de estimulación antigénica. La función de los neutrófilos y de las células NK, así como la producción de citoquinas, también pueden estar afectadas.

EPIDEMIOLOGÍA

La OPSI se ha asociado con asplenia de cualquier origen, incluyendo la esplenectomía por enfermedades malignas, enfermedades hematológicas benignas tales como la esferocitosis, trauma abdominal, esplenectomía incidental en cirugía o remoción en operaciones comando (Tabla 1). En ocasiones el proceso no se asocia con la ablación quirúrgica del bazo.

Tabla 1.- Causas de asplenia en 77 pacientes que desarrollaron OPSI (Waghorn D.)

Causas del déficit esplénico	No de casos
Esplenectomía	77
Trauma	34
Enfermedades hematológicas malignas (Hodgkin, leucemias)	13
Enfermedades hematológicas no malignas (PTI, anemias hemolíticas)	24
Daño accidental en cirugía	7
Otras causas	4
Asplenia médica (sin esplenectomía)	5

La importancia de la OPSI radica en su excesiva morbilidad y mortalidad a pesar de su baja incidencia. Teniendo en cuenta ello, en los últimos años se han hecho grandes esfuerzos para evitar la esplenectomía. Posey y colaboradores informan una tendencia a disminuir la ablación del órgano luego del trauma abdominal en niños del 20% en las series entre 1971 y 1980 al 4% entre 1981 y 1990.

En la actualidad, las mayores indicaciones para la esplenectomía en los adultos continúan siendo el hiperesplenismo, trauma, e incidental en otras cirugías. En niños, las indicaciones mayores son el hiperesplenismo y la esferocitosis hereditaria, y la enfermedad de Hodgkin, con una disminuida incidencia en la púrpura trombocitopénica idiopática, incidental a otras cirugías, y anemias hemolíticas. En general, se admite que los estados de hiperesplenismo justifican el 5% de todas las esplenectomías; el trauma, el 10 al 30%; incidental en otras cirugías; el 20% al 36%, y las enfermedades malignas, del 19 al 34%.

La incidencia total de infecciones graves luego de la esplenectomía es baja, y la incidencia de OPSI fatal más baja aún, variando entre el 0,1 y el 8,5% de todas las esplenectomías. Se admite un riesgo estimado para la vida de un sujeto esplenectomizado del 5 %. Los niños menores de 15 años tienen un riesgo mayor de OPSI (0,13 a 8,1%) comparado con los adultos (0,28 a 1,9%).

La incidencia está afectada por la enfermedad de base y la edad. Singer concluye que en los adultos esplenectomizados por trauma, la incidencia de sepsis es igual a la de la población general, pero 58 veces más fatal. El metaanálisis de Holdsworth muestra una incidencia de sepsis del 15,7% luego de la esplenectomía por trauma en la infancia. La mayor incidencia, por encima del 25%, corresponde a la esplenectomía realizada para tratar desordenes hematológicos tales como talasemia, esferocitosis hereditaria, anemias congénitas y linfomas. Se debe destacar que la mayoría de los datos publicados lo fueron antes de la amplia disponibilidad de la vacunación anti neumocócica y anti *H. influenzae*, por lo que la incidencia actual puede ser menor.

Con pocas excepciones, se comprueba que la mayoría de las OPSI se presentan en los dos años iniciales que siguen a la esplenectomía, en que se producen del 50 al 70% de los casos. Las infecciones precoces también tienen la mayor mortalidad, ocurriendo aproximadamente el 80% de las infecciones fatales en los primeros dos años luego de la esplenectomía. El riesgo persiste a lo largo de toda la vida, habiéndose descripto casos más de 40 años después de la ablación del órgano. En la recopilación de Waghorn D., por ejemplo, la mitad de los casos se produjeron más de 40 años después de la esplenectomía.

La disfunción esplénica puede ocurrir secundariamente a una variedad de padecimientos gastrointestinales, inmunológicos, inflamatorios, infiltrativos y hematológicos, muchos de los cuales se han relacionado con casos individuales de OPSI (Tabla 2). Cuando en un extendido de sangre periférica se reconocen inclusiones en los glóbulos rojos conocidas como cuerpos de Howell-Jolly, se debe sospechar la existencia de una asplenia o hipoesplenismo funcional. El hallazgo de corpúsculos de Howell-Jolly, aunque no completamente sensible para los grados menores de hipoesplenismo, identifican un grado de hipoesplenismo que es el que representa un riesgo para el desarrollo de OPSI. Muchos de los pacientes que lo poseen, así como sus médicos, no conocen la existencia de la asplenia o hipoesplenismo.

Tabla 2.- Condiciones que se pueden asociar con hipoesplenismo.

Tipo	Desorden
Hematológicas	Enfermedad de células falciformes Otras hemoglobinopatías Trombocitopenia Histiocitosis maligna
Gastrointestinales	Esprue celiaco Dermatitis herpetiformis Colitis ulcerativa Enfermedad hepática
Inmunológicas	Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoidea
Infiltrativas	Amiloidosis Sarcoidosis
Varias	Bartonellosis Infección HIV Trasplante de médula ósea Nutrición parenteral Tratamiento quimioterápico

MICROBIOLOGÍA

Está bien documentada la predisposición de los pacientes esplenectomizados a las infecciones con bacterias encapsuladas. Aunque la frecuencia de los agentes causales varía en las distintas series, se comprueba la importancia del *Streptococcus pneumoniae* como el patógeno mayor, justificando del 50 al 90% de todas las infecciones. En adición, aproximadamente el 60% de los casos fatales son causados por este germen. El *Haemophilus influenzae* es segundo en frecuencia, y justifica el 32% de la mortalidad. La *Neisseria meningitidis* es una causa importante de meningitis con sepsis.

Patógenos menos comunes incluyen la *E. coli*, *S. aureus*, estreptococo grupo B, y *Pseudomonas aeruginosa*, en particular en sujetos hospitalizados.

Se han descrito casos fatales producidos por *Capnocytophaga canimorsus* en sujetos esplenectomizados mordidos por perros, y una mayor susceptibilidad a la infección por parásitos intraeritrocitarios, incluyendo babesiosis y malaria, que desarrollan un curso fulminante atípico, y a los virus del grupo herpes.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la OPSI comienzan con un pródromo breve de fiebre y síntomas inespecíficos, evolucionando rápidamente al shock séptico. No existen en general evidencias de una infección local, y el proceso se suele acompañar de coagulación intravascular diseminada.

El comienzo habitualmente es en horas, a más tardar en uno o dos días. La fiebre precede al shock en horas. Otros síntomas iniciales incluyen cefaleas, mal estado general y síntomas digestivos: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

El deterioro rápido es característico de la OPSI, con una pronta evolución al shock séptico. La neumonía y la meningitis son concomitantes frecuentes y se pueden encontrar hasta en el 50 % de los casos.

La coagulación intravascular diseminada es un acompañante habitual, y no es infrecuente el síndrome de Waterhouse-Friderichsen, producido primaria pero no exclusivamente por el *S. pneumoniae*. Es habitual la presencia de áreas de necrosis extensas en los miembros y el torso (Fig.



1).

Fig. 1.- Paciente con sepsis posesplenectomía 30 años después de una ablación del bazo por una patología presuntamente hematológica. En el rostro se observan signos de eritrocianosis, y en los miembros lesiones extensas de coagulación intravascular diseminada.

El examen inicial más útil es la visualización de un extendido de sangre periférico, en el cual se puede reconocer la presencia de bacterias. La visualización de organismos en el frotis periférico sugiere una cantidad de bacterias de $>10^6$ organismos/ml, 10^4 o más que lo que existe en las bacteriemias habituales, lo cual contribuye a la morbilidad y mortalidad del proceso. Los hemocultivos son habitualmente positivos dentro de las 24 horas y deben ser realizados para identificar el patógeno y guiar la terapéutica subsecuente. Se deben obtener cultivos de cualquier otro sitio de compromiso tisular, incluyendo orina, esputo o secreciones cutáneas.

Otros exámenes recomendables incluyen: estado ácido base y gases en sangre, estudio completo de coagulación, química sanguínea y radiografía de tórax. No es infrecuente la presencia de hipoglucemia severa.

Si está indicada, se debe realizar una punción lumbar, particularmente en infantes o niños debido a la alta incidencia de meningitis meningocócica en esta población.

MORTALIDAD

En la forma grave de la enfermedad, la mortalidad alcanza del 50 al 75%, con la muerte ocurriendo dentro de las 24 a 48 horas del inicio, a pesar de un tratamiento médico intensivo y de la administración de antibióticos apropiados. En la autopsia, es común encontrar un compromiso multiorgánico. Información más reciente sugiere que cuando el paciente requiere atención médica en forma rápida, la mortalidad se puede reducir al 10%.

PREVENCIÓN

El mayor potencial para disminuir la mortalidad de la OPSI reside en la adecuada prevención. Se ha comprobado, sin embargo, que existe una escasa información respecto a esta entidad en el ambiente médico, y como consecuencia, en los mismos pacientes esplenectomizados.

Educación. La educación del paciente representa una estrategia mandatoria tendiente a prevenir la OPSI. Una serie de estudios han mostrado que entre el 11 y el 50% de los pacientes esplenectomizados desconocen su riesgo para desarrollar infecciones graves, o las conductas de precaución adecuadas que deben tomar. Una amplia política informativa en este sentido permitiría una reducción significativa de la afección.

Inmunización. Una aproximación lógica a la prevención de las infecciones severas en los pacientes asplénicos es la vacunación. Se dispone de vacunas capsulares altamente inmunogénicas contra los tres microorganismos habitualmente productores de la OPSI: *S. pneumoniae* (23 serotipos, que cubren el 85% de las infecciones), *H. influenzae* tipo b, y *N. meningitidis* (grupos A, C, Y y W135). La esplenectomía es una indicación generalmente aceptada para el uso de estos productos. En estas vacunas no se encuentran incluidas todas las cepas patógenas, por lo que la infección puede ocurrir a pesar de una respuesta inmune adecuada.

La vacunación neumocócica debe realizarse al menos dos semanas antes de una esplenectomía electiva. Si este periodo de tiempo no se puede cumplimentar, el paciente debe ser inmunizado tan pronto como sea posible luego de la recuperación quirúrgica. La inmunogenicidad de la vacuna puede reducirse si se administra luego de la esplenectomía o cuando el paciente está recibiendo quimioterapia. No existen datos en la literatura sobre la eficacia de la vacunación en poblaciones funcionalmente hipoesplénicas, aunque se reconoce que el 20% de los sujetos asplénicos pueden mostrar una mala respuesta inmunológica. Se recomienda la revacunación para individuos asplénicos o funcionalmente hipoesplénicos cada cinco o seis años, y aquellos que no presentan una adecuada respuesta de anticuerpos deben ser informados sobre otras medidas de prevención, como la quimioprofilaxis con antibióticos por tiempo indefinido.

Quimioprofilaxis con antibióticos. Muchos autores recomiendan la profilaxis con antibióticos contra la infección por neumococo en los pacientes asplénicos. La profilaxis con antibióticos parece desempeñar un rol particularmente importante en los primeros años luego de la esplenectomía en la población pediátrica en que el riesgo de OPSI es mayor. Tradicionalmente se recomienda una dosis diaria única de penicilina o amoxicilina, pero estos antibióticos no protegen

contra organismos resistentes. Se han informado casos de fracaso de la profilaxis. La indicación es menos clara en los adultos.

Otra opción, recomendada por algunos especialistas, es administrar a los pacientes asplénicos una dosis de un antibiótico antineumocócico en forma empírica inmediatamente a la aparición de cualquier proceso febril. Obviamente, el manejo óptimo de todo paciente esplenectomizado incluye la evaluación médica inmediata; pero si esto no es posible, el paciente debe ser instruido para iniciar la autoadministración del antibiótico y concurrir con premura al médico.

Evitar la esplenectomía. Existe en el momento actual en la comunidad médica un reconocimiento adecuado de la conveniencia de preservar el bazo. En este sentido, se ha propuesto en los pacientes traumatizados la conducta conservadora, que va desde la observación hasta la cirugía limitada e incluso el autoimplante de los restos del órgano en la cavidad abdominal. Las determinaciones de la función esplénica sugieren que la esplenectomía parcial o la reparación del órgano preservan mayor función que el implante de tejido esplénico.

TRATAMIENTO

El punto crítico en el manejo es el reconocimiento temprano del paciente en riesgo, seguido por un tratamiento inmediato y agresivo. Todos los pacientes asplénicos con fiebre de origen desconocido deben ser tratados como una emergencia médica. La penicilina intravenosa ha sido el tratamiento de elección, debido a que provee una excelente actividad contra neumococo y meningococo. Con el cambio en la patente de resistencia, algunos autores proponen el inicio del tratamiento con un antibiótico de amplio espectro, enfatizando el empleo de drogas con actividad contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*. En este sentido, la ceftriazona constituye la droga de elección (Tabla 3).

El déficit de volumen intravascular se debe corregir en forma agresiva. Otras modalidades terapéuticas, tales como el empleo de vasopresores o heparina para el manejo de la CID pueden estar indicadas en casos seleccionados. Se ha recomendado el empleo de corticoides hasta poder establecer la integridad de la función suprarrenal y en pacientes con meningitis.

Tabla 3.- Tratamiento empírico ante la sospecha de OPSI.

Droga	Dosis adulto	Dosis pediátrica
Cefotaxima	2 g IV cada 8 horas	25-50 mg/kg IV cada 6 horas
Ceftriazona	2 g IV cada 12-24 horas	50 mg/kg IV cada 12 horas
+/- Gentamicina	5-7 mg/kg IV cada 24 horas	2,5 mg/kg IV cada 8 horas
O +/- Ciprofloxacina	400 mg IV cada 12 horas	
O +/- Vancomicina	1-1,5 g IV cada 12 horas	30 mg/kg IV cada 12 horas

Si el paciente sobrevive al episodio séptico inicial, las complicaciones de la CID pueden hacer necesaria la amputación de partes distales de las extremidades debido a la necrosis isquémica. La cirugía está indicada en presencia de gangrena de los miembros que pueden actuar como focos secundarios de infección. Las áreas de necrosis de la piel serán tratadas de la misma manera que en los quemados, con debridamiento e implante secundario. En ocasiones puede ser necesario realizar fasciotomías. Las intervenciones quirúrgicas rara vez están indicadas en el manejo inicial, y las amputaciones, si son necesarias, se realizarán cuando el paciente haya superado la etapa de resucitación.

BIBLIOGRAFÍA

Ambrosino D., Molrine D.: Critical appraisal of immunization strategies for prevention of infection in the compromised host. *Hemat Oncol Clin North Amer* 7:1027-1993

Brigden M.: Postsplenectomy sepsis syndrome. *Postgraduate Med* 77:215-1985

Brigden M.: Overwhelming postsplenectomy infection. Still a problem. *West J Med* 157:440-1992

Brigden M., Pattullo A.: Prevention and management of overwhelming postsplenectomy infection: an update. *Crit Care Med* 27:836-1999

Holdsworth R., Irving A.: Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg* 78:1031-1991

King H., Shumacker H.: Splenic studies. I. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann Surg* 136:239-1952

Lynch A., Kapila R.: Overwhelming postsplenectomy infection. *Infect Dis Clin North Amer* 10:693-1996

Norris R., Vergis E., Yu V.: Overwhelming postsplenectomy infection: a critical review of etiologic pathogens and management. *Infect in Medicine* 13:779-1996

Posey D., Marks C.: Overwhelming postsplenectomy sepsis in childhood. *Amer J Surg* 145:318-1983

Read R., Finch R.: Prophylaxis after splenectomy. *J Antimicrob Chemother* 33:4-1994

Singer D.: Postsplenectomy sepsis. En Rosenberg H., Bolander R. (Edit.) *Perspectives in pediatric pathology*. Year Book Med Publ, Chicago 1973

Waghorn D.: Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 54:214-2001

SÍNDROME CARDIOPULMONAR POR HANTAVIRUS

CONCEPTO

En el año 1993, se identificó un brote epidémico de una enfermedad febril aguda asociada con insuficiencia respiratoria, shock y una elevada mortalidad en el sudoeste de Estados Unidos. Los exámenes microbiológicos iniciales y los hallazgos de autopsia no indicaron ninguna causa conocida para la enfermedad. Los especímenes fueron evaluados para múltiples agentes etiológicos, y se determinó la presencia de anticuerpos IgM e IgG para varios virus del grupo Hanta en el suero. En poco tiempo se recogió la evidencia necesaria para certificar que la enfermedad era producida por virus de este grupo particular.

Al momento actual, el Síndrome pulmonar por Hantavirus (SPH) se ha reconocido no solamente en EE.UU., sino también en Europa y en Sudamérica. En Argentina existen tres áreas epidémicas para la enfermedad: Orán en Salta; un área del centro del país superponible al área de Fiebre hemorrágica argentina; y una zona en el sur, en la Provincia de Neuquén.

ETIOLOGÍA

Los Hantavirus son un grupo de virus ARN de cadena simple relacionados serológica, genética y epidemiológicamente pertenecientes al género Hantavirus, familia Bunyaviridae. La microscopía electrónica demuestra que se trata de partículas esféricas, con una envoltura, con un diámetro de 80 a 110 nm, con una morfología característica en pelota de fútbol, y proyecciones finas superficiales de 7 nm. Son inactivados por el calor, pH ácido, detergentes, formalina, solventes de los lípidos y rayos ultravioletas. El genoma consiste en tres segmentos de ARN: L, M, y S. La morfología y estructura genética de todos los bunyavirus son similares, aunque los diferentes géneros dentro de la familia difieren en detalles de su genoma.

Los Hantavirus productores del Síndrome pulmonar son varios. En EE.UU. se han identificado el Virus Sin Nombre, productor de la mayoría de los casos; el virus Black Creek Canal, el virus New Cork, el virus Monongahela y el virus Bayou. En nuestro país se ha identificado cuatro genotipos que producen enfermedad: Oran, Lechiguanas, HU39694 y los Andes, siendo este último el más estudiado. Cada uno de ellos presenta una estructura genómica particular.

EPIDEMIOLOGÍA

Los Hantavirus son mantenidos en la naturaleza en especies únicas de roedores, pertenecientes a la subfamilia Sigmodontinae, admitiéndose que cada tipo de virus se asocia con un tipo particular de roedor reservorio. En EE.UU., el virus Sin Nombre se encuentra en las especies de rata *Peromyscus maniculatus*. En nuestro país, se han encontrado varias especies de ratas (*Oligoryzomys flavescens*, *Oligoryzomys longicaudatus*, *Akodon azarae*, *Bolomys obscurus*, *Oligoryzomys chacoensis*, *Calamys callosus*) infectadas con hantavirus. La infección en los roedores persiste durante toda la vida y es aparentemente asintomática.

Los humanos adquieren la infección primariamente por vía de la inhalación de excretas aerosolizadas (orina, saliva, etc.). Se admite que la infección también se puede transmitir por mordeduras de los roedores, contaminación directa de la piel lesionada con excreta de los roedores, y posiblemente a través de la ingesta de agua o alimentos contaminados. Los ectoparásitos son

considerados como vectores potenciales, pero no existe evidencia concluyente que establezca que la enfermedad humana pueda adquirirse de este modo.

En nuestro país, la epidemia del sur ha provisto la primera indicación de la posibilidad de la transmisión interhumana del virus. La mayoría de los individuos afectados vivían o visitaron la región, de modo que no es posible descartar totalmente la posibilidad del contacto, pero algunos de los enfermos no tuvieron ningún contacto aparente con roedores, pero sí con otros enfermos, en particular personal del equipo de salud. En otras regiones, en cambio, se admite que la posibilidad de transmisión persona a persona es muy remota.

En EE.UU., la relación entre individuos infectados y enfermos alcanza al 100%, asumiendo que no existen formas subclínicas de infección. En el norte de Argentina, en cambio se ha reconocido una forma leve de infección por hantavirus con una incidencia de muerte del 13,3%. Estudios ecológicos y epidemiológicos realizados en Salta y Jujuy demuestran una elevada seroprevalencia humana del 6,5%. La mayoría de los pacientes con anticuerpos positivos (86%) no refirieron síntomas compatibles con la enfermedad. Es posible que hantavirus menos virulentos sean responsables de la forma leve y subclínica de la enfermedad existente en esta región.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Los hallazgos microscópicos de autopsia en pacientes con SPH incluyen edema pulmonar y derrame pleural voluminoso de tipo seroso. El examen microscópico del pulmón demuestra un edema intraalveolar y la presencia de un infiltrado de linfocitos atípicos en el tejido intersticial, con mínima formación de una membrana hialina. Los neutrófilos son escasos, y no existe evidencia de un efecto citopático viral o de inclusiones virales.

La explicación más probable de los hallazgos pulmonares es la existencia de un aumento de la permeabilidad vascular pulmonar, lo cual se comprueba por la obtención de grandes volúmenes de fluido rico en proteínas en el aspirado traqueal y la presencia de derrame pleural. Aun en los casos fatales de SPH, las células endoteliales y los neumonocitos aparecen morfológicamente normales. Presumiblemente, la correlación clínica de estos hallazgos es el rápido comienzo de la enfermedad y la relativamente rápida recuperación lograda por algunos pacientes.

El deterioro funcional del endotelio vascular es central en la patogénesis del SPH. Sin embargo, la patogénesis del síndrome es compleja, y una depresión miocárdica podría contribuir significativamente a la mortalidad. No es claro como el síndrome de shock se relaciona con factores tales como la distribución viral y los mediadores inmunológicos y farmacológicos que alteran la permeabilidad capilar. Parece haber una compartimentalización de una respuesta inmune selectiva de los pulmones en los pacientes con SPH, en combinación con niveles extremadamente elevados de antígenos virales en la vasculatura pulmonar. Estos hallazgos sugieren que el mecanismo del reclutamiento de células inflamatorias en el pulmón podría resultar de una atracción y adherencia específicas de una población selectiva de células inflamatorias a un endotelio microvascular pulmonar activado.

La lesión parenquimatosa en el pulmón en el SPH ha llevado a la conclusión errónea sobre la causa de muerte en estos pacientes. En efecto, es el shock cardiogénico y no el edema pulmonar el responsable final de la muerte. El shock cardiogénico se asocia con hipoxia tisular,

acidosis metabólica y el desarrollo de arritmias severas y refractarias. Cuando el virus infecta el endotelio vascular, la respuesta inmune, mediada por linfocitos, activa a los macrófagos y sus productos, produciendo pérdida capilar. Los mediadores solubles que posiblemente llegan directamente del pulmón finalmente afectan al corazón.

CUADRO CLÍNICO

El SPH comienza con una fase prodrómica que generalmente dura de tres a seis días. Los hallazgos habituales son fiebre y mialgias, y es frecuente que no existan manifestaciones pulmonares en esta etapa. Ocasionalmente los síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos y dolor abdominal, sugieren una patología intestinal primaria. En algunos casos son prominentes las cefaleas y mareos. Los hallazgos físicos, los exámenes de laboratorio y la radiografía de tórax pueden ser completamente normales durante esta etapa. En este momento se plantea el diagnóstico diferencial con otras enfermedades virales tales como influenza y meningitis aséptica.

Los pródromos son seguidos por una fase cardiopulmonar generalmente iniciada por tos seca y disnea. Los hallazgos físicos incluyen taquipnea, taquicardia, fiebre e hipotensión. La taquipnea precede a la aparición de rales y a las anomalías en la radiografía de tórax. En un corto período, que puede no superar las 24 horas, el paciente presenta severo distress respiratorio y shock, que hacen necesaria la asistencia respiratoria mecánica y el apoyo con inotrópicos. Es característica la instalación de un edema agudo de pulmón severo en un período de pocas horas. Si el paciente supera esta fase, entra en una fase de convalecencia.

La fase de convalecencia del SPH se caracteriza por mejoría de la oxigenación y de la función hemodinámica. La progresión en esta fase es considerablemente rápida. En pocos días, un paciente aparentemente moribundo que requiere máxima asistencia ventilatoria y soporte hemodinámico, puede ser extubado y se pueden discontinuar las drogas vasoactivas. La recuperación es completa si el paciente sobrevive la etapa cardiopulmonar.

Los exámenes de laboratorio en la etapa de estado demuestran la presencia de hemoconcentración, trombocitopenia, prolongación del tiempo parcial de tromboplastina, leucocitosis, que en ocasiones es marcada (> 25.000 células/mm³), con un aumento en la proporción de granulocitos inmaduros en sangre periférica y la aparición característica de inmunoblastos circulantes. Se produce un aumento de las enzimas hepáticas. Se evidencia una disminución de la PaO₂ y de la saturación de oxígeno en sangre arterial, hipocapnia y eventual acidosis metabólica. Con frecuencia existe una moderada proteinuria, pero la insuficiencia renal no es característica de esta enfermedad; en los casos severos sólo se producen elevaciones discretas de la creatinina sérica.

La radiografía de tórax puede ser normal en la admisión; sin embargo, a medida que la enfermedad progresa se hace evidente un edema agudo de pulmón. Es característica la presencia de imágenes de edema bibasal o perihilar (Fig. 2). La presencia de derrame pleural es frecuente. No existe cardiomegalia. La falta de compromiso inicial de las zonas periféricas del pulmón, la prominencia del edema intersticial, y la presencia de derrame pleural en las etapas iniciales de la enfermedad están en contraste con los hallazgos radiográficos característicos del Síndrome de dificultad respiratoria agudo de otras etiologías.

La evaluación hemodinámica con catéter de arteria pulmonar muestra una patente característica que diferencia el cuadro de la sepsis. En efecto, los pacientes con SPH presentan una presión capilar pulmonar normal, un índice cardíaco normal o disminuido y una resistencia vascular sistémica elevada.

En la Argentina, el cuadro clínico presenta ciertas diferencias con el descrito en EE.UU: Con más frecuencia se afectan niños, alcanzando en algunas zonas hasta el 16% de los enfermos. En nuestro país, la insuficiencia renal aparece más frecuentemente, alcanzando hasta el 64% de los casos en una serie, con niveles más elevados de urea y creatinina que los atribuibles exclusivamente al shock. Los pacientes sufren más mialgias, probablemente como resultado de una rhabdomiólisis asociada, que se evidencia por un aumento de los niveles de creatin-fosfokinasa en el 80% de los casos. También se ha reconocido el aumento de las transaminasas, aun en casos sin shock, indicando, probablemente, un mayor nivel de daño hepático directo. En Chile se han descrito trastornos de coagulación durante la fase cardiopulmonar en el 81% de los casos, y menos frecuentemente en los casos en Argentina.

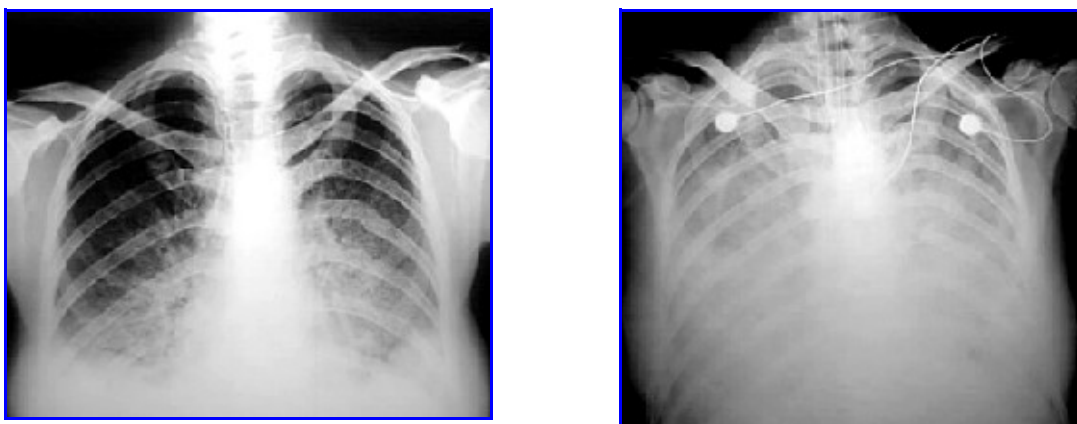


Fig. 2. Radiografía de tórax de paciente con Síndrome pulmonar por Hantavirus.

DIAGNÓSTICO

La sospecha diagnóstica se establece cuando un paciente con contacto posible o probado con roedores presenta un cuadro de distress respiratorio de rápida evolución, con o sin shock asociado, y sin otra causa que lo justifique. El diagnóstico en la fase prodrómica resulta particularmente difícil, habiéndose desarrollado distintas estrategias para establecer el diagnóstico diferencial.

Los exámenes de laboratorio pueden ser altamente orientadores, en particular la presencia de hemoconcentración, leucocitosis con desviación a la izquierda, plaquetopenia y presencia de inmunoblastos circulantes. Los inmunoblastos se caracterizan por la presencia de un citoplasma basófilo, nucléolo prominente, y una elevada relación núcleo-citoplasma.

Todos los pacientes evaluados en la Universidad de New Mexico que presentaron la tríada de trombocitopenia, aumento del recuento de glóbulos blancos con formas inmaduras y más de 10% de inmunoblastos, en adición a la tríada de presión capilar normal, índice cardíaco normal o bajo y resistencia vascular sistémica elevada en la evaluación hemodinámica, presentaron un SPH.

En la actualidad, el diagnóstico de SPH se confirma por la detección serológica de anticuerpos IgM en el suero por ELISA, o un aumento en cuatro veces o más en los anticuerpos IgG para Hantavirus en muestras sucesivas. Pueden ser detectados antígenos de Hantavirus en tejidos por inmunohistoquímica, y se puede realizar una amplificación de la secuencia de nucleótidos del virus por RT-PCR. Los resultados de estas tres modalidades diagnósticas son casi siempre concordantes cuando se dispone de un material adecuado para examinar.

MORTALIDAD

La mortalidad del SPH es elevada, alcanzando en las primeras series hasta al 50% de los pacientes afectados. En Argentina, se reportaron 210 casos entre 1989 y 1999, con una incidencia de mortalidad del 33%. La muerte puede producirse dentro de las primeras dos horas del inicio de los síntomas respiratorios, y la mayoría de las muertes ocurren dentro de las 24-48 horas de hospitalización. La muerte habitualmente es precedida por un agravamiento rápido de la insuficiencia respiratoria y el comienzo abrupto de acidosis láctica, shock y disociación electromecánica. Los indicadores de mal pronóstico incluyen un nivel de lactato mayor de 4 mmol/l, marcada hemoconcentración, un índice cardíaco menor de 2 l/min/m² e hipotensión persistente. Los pacientes que mueren habitualmente presentan una coagulación intravascular diseminada, incluyendo hemorragia y elevadas cantidades de glóbulos blancos. El elemento determinante, sin embargo, es el grado de trombocitopenia.

PREVENCION

La elevada mortalidad de esta enfermedad ha conducido a evaluar medidas para su prevención. Se construyó un plásmido que contiene el segmento M del genoma del virus los Andes (pWRG/AND-M); la vacunación de monos rhesus con el producto desencadenó una respuesta de anticuerpos de alto nivel contra el virus los Andes y otros hantavirus asociados, incluyendo el virus Sin Nombre. Los datos obtenidos favorecen el desarrollo de una vacuna y demuestran la utilidad de la profilaxis posexposición en individuos con alto riesgo de exposición.

TRATAMIENTO

El rápido reconocimiento del síndrome clínico, antes del desarrollo de un severo distress respiratorio, probablemente pueda reducir la mortalidad. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para el desarrollo de hipoxia, insuficiencia respiratoria, hipotensión, shock, acidosis láctica o arritmias cardíacas. Se debe realizar control hemodinámico con catéter de arteria pulmonar en todos los pacientes con síndrome cardiopulmonar. Todos ellos deben recibir antibióticos de amplio espectro hasta establecer con certeza el diagnóstico de SPH. El manejo intensivo inicial implica la rápida corrección de las anormalidades electrolíticas, pulmonares y hemodinámicas.

Se deben administrar fluidos, usualmente cristaloides, hasta alcanzar una presión capilar pulmonar de 12-15 mmHg, y luego recurrir a los inotrópicos para aumentar la contractilidad

miocárdica. Las drogas recomendadas son la dopamina (4-8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) o la dobutamina (5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Si se superan los niveles de presión capilar pulmonar precitados se corre el riesgo de aumentar el edema pulmonar, el cual responde escasamente a la ventilación mecánica.

En el momento actual existe un estudio destinado a establecer la utilidad de la terapéutica con ribavirina intravenosa en el SPH. Teniendo en cuenta la rápida evolución de esta enfermedad cuando está instalada la etapa cardiopulmonar, y el probable origen inmunológico del proceso, es difícil que la terapéutica antiviral modifique significativamente el pronóstico. Otros autores están evaluando el posible efecto terapéutico de los corticosteroides.

BIBLIOGRAFÍA

- Butler J., Peters C.: Hantaviruses and Hantavirus Pulmonary Syndrome. *Clin Infect Dis* 19:387-1994
- Castillo C., Naranjo J., Sepulveda A.: Hantavirus pulmonary syndrome due to Andes Virus in Temuco, Chile. *Chest* 120:548-2001
- Chertcoff J., Quadrelli S.: Hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Clin Pulm Med* 9:75-2002
- Clement J., Heyman P.: Hantavirus infections: a world-wide emerging zoonosis. *Travel Med Intern* 14:59-1996
- Courouble P., Vanpee D., Delgrange E.: Hantavirus infections: clinical presentation in the emergency room. *Eur J Emerg Med* 8:17-2001
- Ferres M., Vial P.: Hantavirus infection in children. *Curr Opin Pediatr* 16:70-2004
- Glass G.: Hantaviruses. *Curr Opinion Infect Dis* 10:362-1997
- Enria D., Padula P., Segura E.: Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina: possibility of person-to-person transmission. *Medicina (Buenos Aires)* 56:709-1996
- Hjelle B., Jenison S., Torrez Martínez N.: A novel Hantavirus associated with an outbreak of fatal respiratory disease in the Southwester United States. *J Virology* 68:592-1994
- Hjelle B., Torrez Martinez N., Koster F.: Epidemiologic linkage of rodent and Human Hantavirus genomic sequences in case investigations of Hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis* 173:781-1996
- Huges J., Peters C., Cohen M.: Hantavirus Pulmonary Syndrome: an emerging infectious disease. *Science* 262:850-1993
- Khan A., Khabbaz R., Armstrong L.: Hantavirus Pulmonary Syndrome: the first 100 US cases. *J Infect Dis* 173:1297-1996
- Khan A., Young J.: Hantavirus pulmonary syndrome: at the crossroads. *Curr Opin Infect Dis* 14:205-2001
- Levis S., Briggiler A., Cacase M.: Emergence of hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. *J Trop Med Hyg* 54 (Suppl 441-1995

Levis S., Rowe J., Morzunov S.: New hantaviruses causing hantavirus pulmonary syndrome in central Argentina. *Lancet* 349:998-1997

Levy H.: Hantavirus infection. *Curr Opin Infect Dis* 10:103-1997

Mertz G., Hjelle B., Bryan R.: Hantavirus infection. *Advances in Internal Medicine* 42:369-1997

Moolenaar R., Dalton C., Lipman H.: Clinical features that differentiate Hantavirus Pulmonary Syndrome from other acute respiratory illnesses. *Clin Infect Dis* 21:643-1995

Peters C., Khan A.: Hantavirus Pulmonary Syndrome: the new american hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 34:1224-2002

Pini N.: Hantavirus pulmonary syndrome in Latin America. *Curr Opin Infect Dis* 17:427-2004

Schmaljohn C., Hjelle B.: Hantaviruses: a global disease problem. *Emerging Infect Dis* 3: 95-1997

Thorpe C., Poutsiaka D.: Life threatening community acquired infections. En Irwin R., Cerra F., Rippe J. (Edit): *Intensive Care Medicine Vol 1*. Lippincott-Raven, New York 1998

Wells R., Estani S., Yadon Z.: An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission?. *Emerg Infect Dis* 3:171-1997

Zaki S., Greer P., Coffield L.: Hantavirus Pulmonary Syndrome: pathogenesis of an emerging infectious disease. *Amer J Pathology* 146:552-1995

GANGRENA GASEOSA O MIONECROSIS CLOSTRIDIAL

ETIOPATOGENIA

Los microorganismos responsables de las manifestaciones clínicas de la gangrena gaseosa pertenecen al género *Clostridium*. Se trata de bacilos anaerobios Gram positivos, que tienen un esporo central o subterminal cuando crecen en medios artificiales. En el material clínico, el clostridio no forma esporas. Es un germen saprófito ampliamente distribuido en el suelo, el agua y el tracto intestinal del hombre y de los animales.

Se han identificado seis especies de *Clostridium* capaces de producir gangrena gaseosa en el hombre: *Cl. perfringens*, *C. novyi*, *Cl. septicum*, *Cl. histolyticum*, *Cl. bifermentans* y *Cl. fallax*.

El *Clostridium perfringens* es el aislamiento más común (80% de los casos) siendo uno de los agentes de más rápido crecimiento de las especies clostridiales, con un tiempo de generación, bajo condiciones ideales, cercano a los ocho minutos. Este organismo produce colagenasas y proteasas que inducen una gran destrucción tisular, así como una α -toxina, que tiene un rol en la elevada mortalidad asociada con la mionecrosis clostridial. La α -toxina produce una destrucción capilar extensa y hemólisis, conduciendo a la necrosis del músculo y de la fascia, piel y tejido subcutáneo.

En la mayoría de los casos de gangrena gaseosa existe una asociación más o menos importante entre gérmenes aerobios y anaerobios, lo cual genera una superinfección que agrava el estado local y puede generalizarse por diseminación hematógena. Los gérmenes aerobios involucrados son habitualmente las enterobacterias y el estafilococo.

PUERTA DE ENTRADA

La gangrena gaseosa se ha asociado con tres grupos fundamentales de procesos: traumáticos, quirúrgicos y médicos.

Gangrena gaseosa postraumática: Sobreviene en tres tipos de circunstancias:

a) En los politraumatizados, que presentan generalmente una atricción de un miembro, junto con lesiones cutáneas, óseas y vasculares, y que, por lo común, han sido sometidos a un intento fallido de conservación.

b) A partir de heridas contaminadas con restos de ropa, tierra u objetos extraños, tratadas con sutura hermética.

c) A partir de una fractura expuesta tratada con reducción y cierre inmediato.

Múltiples factores determinan la aparición de gangrena gaseosa en estas circunstancias. El más frecuente es la isquemia tisular, que favorece el crecimiento de anaerobios. Esta isquemia puede ser regional, por sección u obliteración de un grueso vaso, o más localizada, por la lesión muscular con hematoma compresivo. El segundo factor determinante es la contaminación de la herida en profundidad por cuerpos extraños.

De lo dicho se desprende que cualquier acto quirúrgico incompleto que deje cuerpos extraños en contacto con focos de necrosis tisular, cubiertos por un plano tegumentario hermético, expone a la aparición de gangrena gaseosa, aun bajo tratamiento antibiótico profiláctico.

Gangrena gaseosa posquirúrgica. Aparece fundamentalmente después de la cirugía digestiva, la cirugía vascular y la cirugía ginecológica.

Tras la cirugía vascular, algunos pacientes desarrollan gangrena del muñón de un miembro amputado a consecuencia de una arteriopatía obliterante. El factor isquémico actúa como predisponente, y en muchas ocasiones se trata de pacientes diabéticos.

La infección posaborto por *Cl. perfringens* es rara, y genera habitualmente un cuadro toxémico grave con hemólisis e insuficiencia renal aguda.

Una situación particular plantea la gangrena gaseosa que sigue a intervenciones quirúrgicas asépticas (simpaticectomía lumbar, osteosíntesis, prótesis articulares). En este sentido se admite que la contaminación proviene del medio o de la piel del paciente inadecuadamente esterilizada.

Gangrena gaseosa médica. Las gangrenas gaseosas de origen médico son poco frecuentes, pero no pueden desconocerse. Dentro de éstas están las subsecuentes a inyecciones

intramusculares, en particular de antibióticos, vasoconstrictores, insulina, corticoides, etc. El desarrollo de gérmenes es favorecido en esta localización por una desinfección insuficiente de la piel o por fenómenos de isquemia local generados por la droga inyectada. Este tipo de gangrena gaseosa es particularmente grave, y por lo común el paciente muere con un cuadro de toxemia.

Se han informado recientemente septicemias clostridiales en ausencia de gangrena gaseosa, con punto de partida en enfermedades de la vía biliar, enfermedades malignas, especialmente del aparato digestivo, o trastornos mieloproliferativos. La gangrena gaseosa espontánea es producida habitualmente por el *Cl. septicum*, y se asocia con enfermedades malignas, en particular cáncer de colon.

FISIOPATOLOGÍA

La poca frecuencia de la gangrena gaseosa es un fenómeno extraño si se tiene en cuenta la presencia habitual del *Clostridium* en la naturaleza. Altemeier y Furste han estimado que la incidencia de la enfermedad después de grandes traumatismos abiertos es menor del 2%, mientras que la contaminación se encuentra en el 40% de las heridas traumáticas estudiadas bacteriológicamente.

Para multiplicarse, el *Clostridium* debe encontrar condiciones favorables. El factor más importante es la disminución del potencial de oxidoreducción a nivel tisular. Esa disminución puede ser la consecuencia de una merma o de la ausencia de flujo sanguíneo por una lesión vascular, un descenso de la presión arterial sistémica o lesiones obliterantes preexistentes.

Otros factores contribuyen a la disminución del potencial redox tisular, como la presencia de cuerpos extraños o tejidos necróticos, la acción de sustancias isquemiantes y el desarrollo de otros gérmenes.

La extensión rápida de la gangrena se explica por la acción de diferentes toxinas secretadas por el germen. La α -toxina del *Cl. perfringens* es importante en el desarrollo de la mionecrosis. Todos los *Cl. perfringens* producen esta toxina, siendo el tipo A el causal más frecuente de la enfermedad y el que la produce en mayor cantidad. Esta toxina es capaz de hidrolizar importantes componentes de la membrana celular, produciendo hemólisis así como lisis de leucocitos, plaquetas, fibroblastos y células musculares intactas. La bacteriemia, con o sin mionecrosis, puede producir hemólisis masiva. La toxina θ , por su parte, es letal, y tiene propiedades cardiotóxicas y hemolíticas.

Los signos generales pueden deberse a una diseminación hematogena del germen, con hemólisis masiva, a la reabsorción de productos tóxicos provenientes de los tejidos necrosados, y a la pérdida de agua, electrolitos y sangre a partir de los tejidos gangrenados.

CUADRO CLÍNICO

El tiempo que media entre el traumatismo o el acto quirúrgico inicial y la aparición de la gangrena no es fácil de determinar en todos los casos. En efecto, el factor causal no siempre se puede precisar exactamente en el tiempo, y los primeros signos de la afección pueden ser solapados.

El tiempo medio de incubación oscila entre 12 horas y seis días. En los casos en que la incubación es menor de 24 horas, la evolución suele ser fatal.

Históricamente, la mionecrosis clostridial fue una enfermedad asociada con las lesiones de guerra, pero en la actualidad la mayoría de los casos se producen como consecuencia de un trauma civil. La mortalidad es consecuencia del fracaso en reconocer la infección clostridial en forma temprana, lo que lleva a un retardo en el debridamiento de los tejidos desvitalizados. Los pacientes generalmente se presentan con un comienzo súbito de dolor en el sitio del trauma o de la herida quirúrgica, que aumenta rápidamente en severidad y se extiende fuera de los bordes originales de la lesión. La piel inicialmente está edematosa y tensa; su apariencia pálida progresa a un color magenta. Las bullas hemorrágicas son comunes, así como la exudación de un material seroso muy mal oliente. El examen de este líquido por técnica de Gram revela abundante cantidad de gérmenes gram-positivos alargados con escasos leucocitos.

El diagnóstico definitivo de la gangrena gaseosa se basa en la apariencia del músculo en el examen directo por exposición quirúrgica, debido a que la mayoría de los cambios asociados con esta infección no son aparentes cuando el tejido se inspecciona con una incisión mínima. Inicialmente el músculo aparece pálido, edematoso y sin respuesta a la estimulación. A medida que la enfermedad progresa, el músculo se hace francamente gangrenoso, negro y extremadamente friable. Esto ocurre, sin embargo, muy tardíamente y generalmente se acompaña de septicemia y shock. A pesar de la hipotensión profunda, la falla renal y otras evidencias de fracaso orgánico, estos pacientes están alertas y extremadamente sensibles al medio. Están concientes de la severidad progresiva de su condición y generalmente demuestran pánico justo antes de caer en un delirio tóxico y, eventualmente, coma.

Estos hallazgos clínicos deben despertar la sospecha precozmente en el curso de la enfermedad, a fin de ser reconocidos y poder llevar a cabo un debridamiento quirúrgico agresivo. El gas en la herida es un hallazgo relativamente tardío, y para el momento de la aparición de crepitación, el paciente puede estar moribundo. Aproximadamente el 15% de los pacientes tienen hemocultivos positivos, pero este también es un hallazgo tardío. El examen radiográfico de las partes blandas puede mostrar la presencia de gas en los tejidos (Fig. 3).

LABORATORIO

Se puede describir un perfil biológico bastante característico de la gangrena gaseosa, que consiste en:

- a.- Hipovolemia inicial con anemia intensa de difícil corrección.
- b.- Síndrome de hipercatabolismo, con aumento de la uremia e hipoproteinemia.
- c.- Acidosis metabólica.
- d.- Síndrome inflamatorio, evidenciado por leucocitosis con neutrofilia.

e.- Trastornos hemostáticos, caracterizados en algunas ocasiones por coagulación intravascular diseminada y en otras por fibrinólisis.

f.- Hemólisis intravascular tóxica. La ictericia aparece en el 25% de los casos, y tiene origen comúnmente en la hemólisis masiva producida por los gérmenes causales.

g.- Desde el punto de vista bacteriológico, el *Clostridium* se puede recuperar con frecuencia de la superficie lesional, pero rara vez (10 a 15%) se documenta una bacteriemia. En algunos pacientes se obtienen múltiples microorganismos del área lesional. El aislamiento de otros gérmenes no invalida el diagnóstico clínico de gangrena gaseosa.

Si bien el hallazgo de una bacteriemia por *Clostridium* fue considerada de escaso valor pronóstico, actualmente se admite que se asocia con una elevada mortalidad.



Fig. 3.- Radiografía de pierna de paciente con gangrena gaseosa espontánea. Se observa la calcificación de la arteria tibial posterior, lo que determina un severo síndrome isquémico, y la presencia de gas en los tejidos blandos (flecha).

MORTALIDAD

La mortalidad por gangrena gaseosa continúa siendo elevada. Caplan, en una revisión de 34 casos, informa una mortalidad del 32,3%. La mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes de edad avanzada y en caso de gangrena de la pared abdominal. Goulon, en Francia, por su parte, refiere 53 casos, con una mortalidad del 45%. Este autor indica como factores de interés pronóstico la rapidez del diagnóstico y del tratamiento, la topografía de la gangrena, la presencia de complicaciones generales y la edad del paciente.

PROFILAXIS

La profilaxis de la gangrena gaseosa impone fundamentalmente el respeto de ciertos principios de cirugía general: ablación de cuerpos extraños, limpieza correcta de las heridas profundas, prudencia en el cierre de las heridas tratadas tardíamente.

Con respecto al empleo de antibióticos, la única droga recomendada en esta situación es la penicilina. En tal sentido, se han descrito casos de gangrena gaseosa en pacientes que recibían cefalosporinas profilácticas, habiéndose demostrado que casi la mitad de las cepas de *Clostridium* son resistentes a estos antibióticos.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en tres pilares fundamentales: limpieza quirúrgica precoz y eficaz, oxigenación hiperbárica y antibioticoterapia.

Tratamiento quirúrgico. El principio de tratamiento quirúrgico es simple: se deben eliminar los tejidos necrosados hasta áreas de buena vascularización, sin cerrar la herida primariamente para evitar la aparición de zonas de anaerobiosis.

Las modalidades quirúrgicas son múltiples, pero debe tenerse como principio guía realizar excisiones cuyos límites permitan el mínimo de daño funcional residual con el máximo de seguridad para la vida del paciente.

A nivel de los miembros, se pueden adoptar dos actitudes:

a.- En presencia de una lesión poco extendida, se puede practicar debridamiento-excisión, dejando la herida ampliamente abierta.

b.- En caso de lesiones masivas, se puede autorizar una amputación razonable, dejando el área operatoria abierta, cubierta por apósitos estériles con o sin irrigación de antibióticos.

A nivel del tronco es difícil realizar una sistematización, y sólo se puede recomendar la exeresis amplia de los tejidos necrosados, dejando abierta la herida operatoria.

Oxigenación hiperbárica. La única manera de brindar oxígeno en suficiente cantidad en el epicentro del área inflamatoria es a través del incremento de la tensión de oxígeno en solución en la sangre circulante. El protocolo habitual incluye la administración de oxígeno al 100% a 2,5 ATA por 120 minutos o a tres ATA por 90 minutos. La administración de oxígeno al 100% a tres atmósferas resulta en una presión parcial de oxígeno arterial de más de 2.000 mmHg, con una tensión de oxígeno a nivel tisular de alrededor de 400 mmHg y aproximadamente 6 mL de oxígeno disuelto en el plasma por decilitro. Se realizarán tres sesiones de tratamiento durante las primeras 24 horas y luego dos sesiones por día hasta un total de siete sesiones. La única contraindicación absoluta de la terapia hiperbárica es la presencia de neumotórax. La complicación más frecuente es la lesión del oído medio.

Las tensiones de oxígeno logradas se han demostrado efectivas experimentalmente para inhibir el crecimiento de gérmenes anaerobios así como de sus toxinas, representando el aporte más significativo de los últimos años en el tratamiento de la gangrena gaseosa.

En el momento actual, muchos autores recomiendan realizar una cirugía conservadora con apertura de las heridas, fasciotomías, remoción de los tejidos necróticos, cuerpos extraños y coágulos tan pronto como sea posible luego del ingreso del paciente, y antes del primer tratamiento con cámara hiperbárica. Con respecto al debridamiento y cirugía definitivos, las amputaciones deben ser diferidas hasta que se produzca una clara demarcación entre el tejido viable y los tejidos necróticos. Esta metodología ha demostrado ser útil en cuanto al salvataje de tejido viable sin aumentar la mortalidad.

La oxigenoterapia hiperbárica efectuada correctamente ha permitido en algunos centros disminuir la mortalidad por gangrena gaseosa, a la vez que reducir la invalidez permanente causada por amputaciones de emergencia.

Tratamiento médico. Es complementario de la cirugía y de la oxigenoterapia hiperbárica, y se basa en la antibioticoterapia y la reanimación general.

La antibioticoterapia es siempre necesaria a fin de destruir al *Clostridium* y a los gérmenes de superinfección. El *Clostridium* es sensible a numerosos antibióticos, pero se recomienda el empleo de penicilina como droga electiva.

El tratamiento general es igualmente indispensable, y consiste en reemplazo de volemia, corrección de los desequilibrios hidroelectrolíticos y ácido base, tratamiento de la insuficiencia renal aguda y nutrición adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

- Caplan E., Kluge R.: Gas gangrene. Arch Intern Med 136:788-1976
Delalonde J., Perramout M.: Gangrene gazeuses posoperatoires. Ann Anesth Franc 4:351-1981
Dellinger P.: Necrotizing soft tissue infections. En Davis J., Shires G. (Ed.): Principles and management of surgical infections. Lippincott– New York, 1991
Feingold D.: The diagnosis and treatment of gangrenous and crepitant cellulitis. Curr Clin Top Infect Dis 259:1990
Hirn M.: Hyperbaric oxygen in the treatment of gas gangrene and perineal necrotizing fasciitis. A clinical and experimental study. Acta chirurgica: The Europ J Surg Supp 570, 1993
Lagarde P., Carbon C.: L'infection a Clostridium perfringens: problemes poses en dehors de la reanimation. Sem Hop Paris 52:1000-1976
Nichols R., Florman S.: Clinical presentations of soft-tissue infections and surgical site infections. Clin Infect Dis 33(Suppl 2):S84-2001
Roding D., Boerema I.: Ten years of experience in the treatment of gas gangrene with hyperbaric oxygen. Surg Gyn Obst 134:579-1972
Wattel E., Gosselin B.: Actualite de la gangrene gazeuse. Ann Anesth Franc 18:825-1977
Wu W., Lieber M.: Hyperbaric oxygen therapy: ten common questions related to the management of severe necrotizing skin and soft-tissue infections. Infect Dis Clin Pract 10:429-2001

FASCITIS NECROTIZANTE

DEFINICIÓN

La fascitis necrotizante es un proceso necrotizante rápidamente progresivo que afecta el tejido subcutáneo y la fascia, y que se acompaña de toxicidad sistémica grave. En forma característica respeta el músculo subyacente.

Fue descripta originalmente por Meleney en 1924, quien evaluó 20 pacientes con gangrena por estreptococo microaerófilo, que presentaban un proceso necrotizante rápidamente evolutivo, el cual comprometía el tejido subcutáneo y la fascia pero respetaba el músculo y se acompañaba de fiebre, toxicidad sistémica grave, postración y apatía. El término fascitis necrotizante fue introducido por Wilson en 1952 y es la denominación preferida en la actualidad ya que describe el hallazgo más consistente de la enfermedad, la necrosis de la fascia. Una variedad de la enfermedad es la gangrena de Fournier, que se caracteriza por la presencia de una infección necrotizante localizada en el periné.

ETIOLOGÍA

Bisno y Stevens han clasificado a la fascitis necrotizante en tipos I y II, de acuerdo al agente productor y a ciertas características clínicas.

Forma polimicrobiana (Tipo I). Múltiples especies aerobias y anaerobias, con un promedio de cinco en cada lesión, pueden ser cultivadas de los planos fasciales involucrados. Los gérmenes más frecuentemente aislados son estreptococos y enterobacterias. En un número variable de casos se aíslan anaerobios. Muchos autores especulan que la sinergia entre organismos aerobios y anaerobios es responsable de la necrosis de la piel y de los tejidos blandos y del proceso destructivo de la fascia característico de la fascitis necrotizante.

Las infecciones polimicrobianas se asocian con distintos procesos clínicos: procedimientos quirúrgicos, en particular resecciones intestinales y trauma penetrante; úlceras de decúbito, traumas menores o abscesos perianales; drogadicción, o lesiones de los genitales externos femeninos o masculinos. En general se trata de pacientes inmunocompetentes.

Forma monobacteriana (Tipo II). Los patógenos en este tipo son el *Streptococcus piogenes* β hemolítico grupo A, el *Staphylococcus aureus*, y estreptococos anaerobios. La mayoría de los pacientes adquieren la infección fuera del hospital, y la mayor parte de estas infecciones se producen en las extremidades, en particular los miembros inferiores. Con frecuencia existe una causa predisponente, tal como diabetes, aterosclerosis, o insuficiencia venosa con edema. La mortalidad en este grupo es elevada, aproximadamente el 50% en pacientes con enfermedad vascular severa.

Recientemente se han reportado casos de fascitis necrotizante producidas por estreptococos del grupo B. Esta afección, anteriormente rara y observada sólo en mujeres adultas en el periodo posparto y en diabéticos, en la actualidad se ha reconocido en adultos varones y en mujeres no grávidas.

En la Tabla 4 se indican las características anatomoclínicas y microbiológicas de las lesiones necrosantes de los tejidos blandos.

Tabla 4.- Clasificación simplificada y características anatomoclínicas y microbiológicas de las fascitis necrotizantes y enfermedades relacionadas (Brun-Buisson C.)

Tipo	FN estreptocócica (tipo II)	FN mixta o sinérgica (tipo I)	Fascitis por <i>Clostridium</i>	Mionecrosis clostridial
Dolor	++/+++	+ a ++	+	+++
Signos cutáneos	Edema, eritema extenso, bullas necróticas	Edema, eritema, lesiones bullosas y necróticas, ulceradas	Menores: edema, decoloración	Placas decoloradas, equimóticas + bullas necrohemorrágicas, anestesia
Signos sistémicos	+ a +++ (shock tóxico)	+ a +++	+	+++
Progresión	Rápida a muy rápida (1 a 3 días)	Moderada a lenta (3 a 14 días)	Moderada (>3 días)	Muy rápida (1 a 3 días)
Presencia de gas	No	+/-	++	+++
Atentado de fascias profundas	+ a +++	0 a ++	0	+++
Atentado muscular	-/+ (secundario)	-/+ (secundario)	0	+++
Puerta de entrada, factor desencadenante	Trauma (cirugía) o lesión cutánea mínima, erisipela, quemadura	Lesión vascular (úlceras) cirugía, infección local	Cirugía	Trauma no penetrante, inyección IM, sepsis
Terreno	Insuficiencia vascular, DAINES	Diabetes	Diabetes	Inmunosupresión
Microbiología	Streptococo A, otros estreptococos	Enterobacterias, anaerobios, enterococo, estafilococo	<i>C. perfringens</i>	<i>C. perfringens</i> , <i>C. heamolyticus</i> , <i>C. septicum</i>

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En general, las infecciones necrotizantes de los tejidos blandos pueden ser clasificadas como celulitis, fascitis o miositis, dependiendo de cuál es el tejido comprometido por la necrosis.

La fascitis necrotizante se caracteriza por la asociación patognomónica de una necrosis rápidamente progresiva y edema de la grasa subcutánea y la fascia adyacente, sufrimiento de la piel y respeto del músculo, por lo menos en el período inicial del proceso.

Esta condición se caracteriza por una invasión microbiana angiotrombótica y necrosis de licuefacción. Histológicamente, se observa la necrosis de la fascia superficial, la infiltración con polimorfonucleares de la dermis profunda y de la fascia, la trombosis y supuración de venas y arterias que pasan a través de la fascia, y la proliferación microbiana en la fascia destruida. Inicialmente predomina una fase horizontal. A medida que la condición progresa, se produce la necrosis isquémica de la piel con gangrena de la grasa subcutánea y de la dermis, que se manifiesta por la formación de bullas, necrosis de la piel y ulceraciones. El músculo está menos comprometido por el proceso necrotizante.

FISIOPATOLOGIA

El conocimiento de la fisiopatología de la fascitis necrotizante es importante para discernir la presentación clínica de la enfermedad. El sitio primario de patología es la fascia superficial. Las bacterias proliferan dentro de la fascia superficial y elaboran enzimas y toxinas que permiten que el organismo se disemine a través de dicha fascia. El mecanismo preciso de diseminación no se ha dilucidado, pero se admite que participa la expresión de enzimas bacterianas tales como la hialuronidasa, que degrada la fascia. El proceso patológico clave resultante de esta proliferación incontrolada de bacterias es la invasión microbiana angiotrombótica y la necrosis licuefactiva de la fascia superficial.

A medida que el proceso progresa, la oclusión de los vasos nutrientes perforantes de la piel produce una isquemia progresiva de la misma. Este es el evento responsable de las manifestaciones cutáneas de la fascitis necrotizante a medida que la enfermedad evoluciona. En la progresión ulterior, la necrosis isquémica de la piel se complica con gangrena de la grasa subcutánea, dermis y epidermis, manifestándose por la formación de bullas, ulceraciones y necrosis de la piel.

FACTORES PREDISPONENTES

Frecuentemente, pero no en forma inevitable, los pacientes que desarrollan fascitis necrotizante tienen enfermedades asociadas significativas. Cualquier proceso que comprometa la inmunidad aumenta el desarrollo y la progresión de las infecciones bacterianas severas.

La diabetes mellitus es probablemente la condición comórbida más común en pacientes con fascitis necrotizante. La edad avanzada, la hospitalización prolongada, las enfermedades malignas, y el alcoholismo son frecuentemente mencionados como factores contribuyentes.

Otros factores de riesgo asociados incluyen la terapia con corticoides, malnutrición, terapia radiante, drogas inmunosupresoras, insuficiencia renal, hemodiálisis, enfermedad cardíaca orgánica, vasculitis, empleo de drogas ilícitas por vía endovenosa, lupus, úlceras de decúbito en parapléjicos y SIDA.

Algunos autores sostienen que el empleo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) puede desencadenar y agravar el proceso de fascitis necrotizante, en particular el tipo II. Los AINEs inhiben los mecanismos de defensa mediados por leucocitos, suprimen la fiebre y aumentan la producción de citoquinas. El efecto neto es enmascarar los signos y síntomas clínicos de la enfermedad. De tal forma, pueden retardar el diagnóstico y tratamiento apropiados, facilitar la diseminación de la infección y predisponer a los pacientes al shock y a la falla pluriparenquimatosa.

Una forma particular de fascitis monomicrobiana es la llamada idiopática o espontánea. Cuando aparece eritema, induración y tensión en ausencia de trauma u otra forma obvia de infección, se debe sospechar esta entidad.

CUADRO CLÍNICO

El origen de la infección es variable, pero habitualmente ocurre después de un traumatismo, incluso mínimo, o de un acto quirúrgico. La introducción del patógeno en el espacio subcutáneo se produce por cualquier disrupción de la piel, ya sea por trauma, abrasión, quemadura, laceración, contusión, infección o incisión quirúrgica. En adición a la inoculación directa del tejido subcutáneo desde la superficie, también es posible la diseminación hematogena desde un sitio distante.

En las fases iniciales, la distinción entre una celulitis que puede responder al tratamiento antimicrobiano exclusivamente y una infección necrotizante que requiere cirugía puede ser difícil. Varios hallazgos clínicos sugieren la presencia de una infección necrotizante de la piel y sus estructuras profundas: 1) dolor severo y constante, 2) presencia de bullas relacionadas con la oclusión de vasos profundos que atraviesan la fascia o los compartimentos musculares, 3) necrosis de la piel o equimosis que precede a la necrosis, 4) gas en los tejidos profundos, detectado por palpación o imágenes, 5) edema que se extiende por fuera de los márgenes del eritema, 6) anestesia cutánea, 7) toxicidad sistémica, manifestada por fiebre, leucocitosis, delirio y fallo renal; y 8) diseminación rápida, a pesar del tratamiento antibiótico.

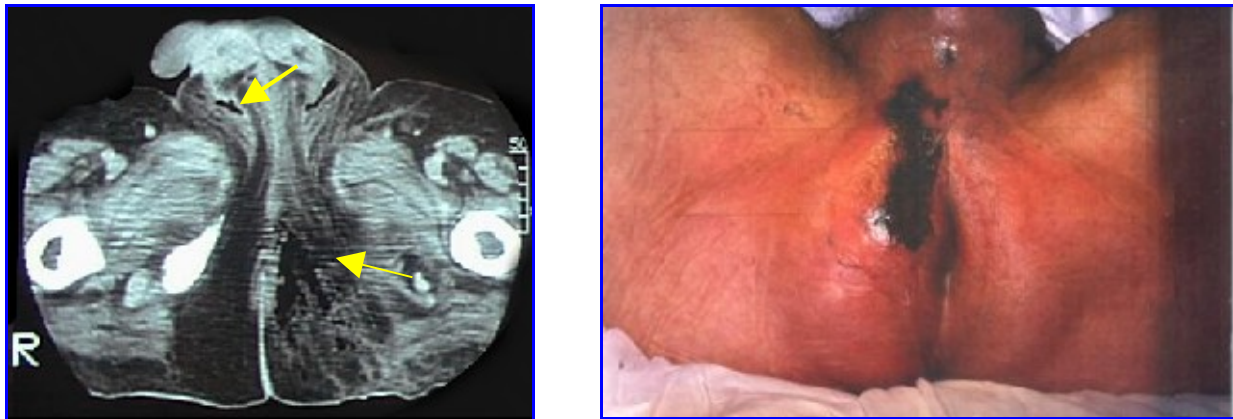


Fig. 4. Paciente neutropénico con gangrena de Fournier. En la TAC de pelvis se observa gas en la zona escrotal y en las fosas isquiorrectales.

Aunque la fascitis necrotizante puede afectar cualquier parte del organismo, los lugares preferentes son las extremidades, la pared anterior del abdomen y los flancos. La localización en la zona genital, perineal y perianal constituye la clásica gangrena de Fournier (Fig. 4).

La gangrena de Fournier es una enfermedad caracterizada por una fascitis necrotizante de las regiones perineal y genital, resultante de una infección polimicrobiana sinérgica. Independientemente de su causa primaria, la presentación clínica varía desde el dolor anorectal o genital con evidencia mínima de necrosis cutánea, pasando por una necrosis rápidamente progresiva de la piel y de los tejidos blandos, hasta una sepsis sistémica sin un foco aparente de infección. La gangrena de Fournier se caracteriza por necrosis de la piel y de los tejidos blandos del escroto y o del perineo que se asocia con una infección fulminante, dolorosa y severamente tóxica. El diagnóstico definitivo se realiza por la identificación de un área necrótica negra en el escroto que se asocia con signos locales y sistémicos de infección (Fig. 5). La reflexión posterior del peritoneo está limitada en su parte superior por el elevador del ano, que se une al esfínter anal externo. Si el

aparato esfinteriano está dañado por la causa primaria de la infección o por un proceso necrotizante, la infección puede extenderse a lo largo del recto en el espacio presacro, el espacio retrovesical y los tejidos pelvirectales. Esto puede involucrar los espacios retroperitoneales a nivel del abdomen superior, y en última instancia, la infección puede penetrar en la cavidad peritoneal, provocando una peritonitis difusa.

La gangrena de Fournier es una emergencia médico-quirúrgica. Si la infección no se trata, la muerte se produce por falla orgánica múltiple. El reconocimiento precoz y el tratamiento adecuado pueden minimizar la pérdida de tejidos, especialmente de la piel y tejidos blandos del



escroto y perineo, y pueden evitar la pérdida completa de los genitales.

Fig. 5.- Gangrena de Fournier. Necrosis peneana escrotal. Debridamiento amplio suprapúbico y perineal.

Una localización particularmente grave de la fascitis necrotizante es la cervical (Fig. 6). Cuando se localiza en el área submandibular, la fascitis necrotizante se conoce con el nombre de angina de Ludwig. La misma es una complicación rara de procesos odontogénicos o de infecciones cervicales profundas. La fascitis necrotizante cervical se define por los siguientes criterios: a) inflamación en el espacio submandibular, con escasa o nula cantidad de pus, y con diseminación al cuello por debajo del nivel del hueso hioides, b) compromiso de más de un espacio en el cuello, c) necrosis tisular con infiltración serosanguinolenta pútrida, d) compromiso del tejido conectivo y de las fascias, eventualmente de los músculos, pero no de las estructuras ganglionares, y e) diseminación por contigüidad. La fascitis necrotizante cervical tiende a involucrar los tejidos profundos y extenderse caudalmente al tórax y mediastino, produciendo complicaciones mayores y muerte. Existe una forma de fascitis necrotizante cervical que sigue a un proceso anginoso, y que se caracteriza por una infección de los tejidos blandos del cuello asociada a trombosis venosa yugular, embolismo pulmonar séptico y severa sepsis sistémica (Fig. 7). Se conoce como Síndrome de Lemierre y el germen involucrado en el 85% de los casos es el *Fusobacterium necrophorum*, bacilo Gram negativo anaerobio estricto que habita como comensal en la cavidad oral, el tracto genital femenino y el tracto gastrointestinal.

Cuando la fascitis necrotizante localiza en los miembros, cualquiera que sea la causa desencadenante, la afección comienza como un área de celulitis dolorosa, eritematosa o de color bronceado, indurada, caliente y edematosa, que no responde al tratamiento antibiótico. En la etapa

inicial, la fascitis necrotizante es sumamente dolorosa. El dolor fuera de proporción con los hallazgos físicos en un paciente que presenta un cuadro de toxicidad sistémica debe hacer sospechar esta enfermedad. En ocasiones se comprueba un área de anestesia sobre la piel, probablemente debida a un infarto de los nervios cutáneos localizados en la fascia y tejidos blandos subcutáneos

necrosados. En el 50% de los casos se puede percibir crepitación o manifestaciones radiográficas de enfisema subcutáneo. En raras ocasiones aparecen linfadenitis y linfangitis, pero la trombosis venosa es común. La progresión de la enfermedad es alarmantemente rápida; la piel presenta sufrimiento intenso, y se forman bullas o vesículas con líquido rosado o carmín (Fig. 8). Aunque inicialmente dolorosa, el área puede desarrollar anestesia secundaria por necrosis de los



nervios.



Fig. 6. Fascitis necrotizante en localización cervical. Se observa la presencia de gas y tejidos necróticos a la derecha, con progresión al mediastino anterior, donde se observa modificación de la grasa y burbujas aéreas (flecha).

Lo fundamental de la fascitis necrotizante es la necrosis de la fascia con sufrimiento secundario de la piel, sin compromiso muscular por el proceso necrotizante inicial. No se conoce la razón de este compromiso selectivo. Un signo característico de la fascitis necrotizante en presencia de una herida visible o en caso de presentarse una ulceración subsecuente, es la posibilidad de pasar un estilete sin dificultad a través de las fascias normalmente adherentes.

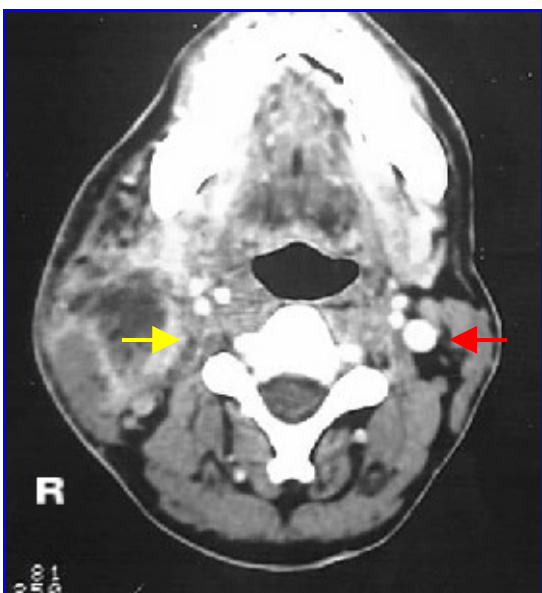


Fig. 7.- Síndrome de Lemierre. TAC del cuello con contraste intravenoso. Se observa un proceso supurativo en el lado derecho, con trombosis de la vena yugular (flecha amarilla). A la izquierda se observa la vena yugular con contraste (flecha roja).



Fig. 8.- Fascitis necrotizante del miembro inferior secundaria a traumatismo cerrado.

El proceso tisular local se acompaña de manifestaciones sistémicas graves. Los pacientes presentan un cuadro tóxico extremo; están postrados e indiferentes. Se produce una deshidratación intensa, con trastornos hidroelectrolíticos e hipoalbuminemia, como consecuencia del edema masivo. Se ha descrito la falla pluriparenquimatosa como mecanismo evolutivo final del proceso. Cuando el organismo patógeno es una cepa virulenta de *Estreptococo* β hemolítico grupo A, la

presentación clínica es habitualmente la del síndrome de shock tóxico por estreptococo. El mismo se caracteriza por la presencia de hipotensión arterial, fiebre, rash, descamación y falla multiorgánica. Los signos clásicos de la fascitis necrotizante en estos pacientes también pueden estar presentes, pero la disfunción orgánica está fuera de proporción con respecto a los signos y síntomas locales, y la necrosis de los tejidos blandos puede ocurrir tardíamente.

Las manifestaciones sistémicas precedentes se producen en muchos pacientes con sospecha de fascitis necrotizante. Sin embargo, se debe tener en cuenta que otros pacientes pueden tener pocas manifestaciones generales, por lo menos en el inicio del proceso. Esto es particularmente cierto en pacientes inmunocomprometidos tales como los diabéticos. Se debe recordar que estos pacientes tienen una respuesta inmunológica deprimida a la infección y pueden aparecer bien en el inicio a pesar de la presencia de una severa infección necrotizante. El empleo de antibióticos de amplio espectro en el inicio de la enfermedad puede ser responsable de la aparente falta de manifestaciones sistémicas a medida que el proceso tisular progresa.

En los últimos años se han descrito variantes hiperagudas y subagudas de la fascitis necrotizante. La variante hiperaguda se presenta con un curso fulminante con progresión rápida a los tejidos adyacentes, septicemia severa y fallo multiorgánico dentro de las 24 horas del inicio. Las especies vibrión, incluyendo el *Vibrio vulnificus*, *Vibrio parahaemolyticus* y *Photobacterium damsela* (*Vibrio damsela*) son agentes causales específicos de las formas hiperagudas. Los pacientes en general son mayores de 50 años y tienen habitualmente una enfermedad hepática crónica o diabetes mellitus. Los pacientes infectados con *V. vulnificus* presentan lesiones bullosas en la piel, que se observan en el tronco y en las extremidades inferiores. Estas bullas hemorrágicas pueden progresar a ulceraciones necróticas o a una fascitis necrotizante. Si no se realiza un debridamiento rápido y amplio de la zona afectada, la mortalidad alcanza al 100%.

La forma subaguda de fascitis necrotizante en cambio, sigue un curso más indolente. Los pacientes habitualmente presentan disconfort en la zona afectada con escaso dolor, el que puede persistir por semanas o meses. Es frecuente que se produzca un deterioro súbito y si no se realiza un debridamiento amplio el pronóstico es ominoso.

Los exámenes de laboratorio demuestran anemia hemolítica, leucocitosis, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia y eventualmente evidencias de coagulación intravascular diseminada. La presencia de mioglobinuria, así como la persistencia de niveles elevados de CPK sugieren la persistencia de tejidos no viables y de la necesidad de nuevos debridamientos.

La tinción de Gram del exudado demuestra los patógenos y provee una ayuda inicial para el tratamiento. El material para cultivo debe obtenerse de los tejidos profundos, siendo particularmente adecuado en este sentido un trozo de la fascia obtenida en el momento de la operación. También pueden ser de ayuda los hemocultivos.

La radiografía de los tejidos blandos puede mostrar gas en el tejido celular subcutáneo aun en ausencia de crepitación, y debe solicitarse cuando el diagnóstico no es claro por el examen físico. La crepitación y la demostración de gas en la radiografía son hallazgos tardíos. En un estudio, el aire en el tejido celular subcutáneo fue visible en la radiografía en el 90 % de los pacientes diabéticos con fascitis necrotizante.

La ultrasonografía se ha utilizado para el diagnóstico y para delinear la extensión de la infección en pacientes con gangrena de Fournier. La técnica también es útil para diferenciar la gangrena de Fournier de otras causas de “escroto agudo”, tales como la torsión testicular, hematoma, tumor, abscesos y epididimitis. En contraste con la mayoría de otras causas de dolor escrotal agudo, los testículos habitualmente aparecen normales en los pacientes con gangrena de Fournier.

La TAC de pelvis y periné puede establecer la patología de base y demostrar la extensión de la inflamación y la presencia de enfisema subcutáneo. Este método puede ser particularmente útil si la causa de la infección es intraabdominal o se trata de un proceso retroperitoneal. La tomografía también es útil en la localización cervical de la fascitis necrotizante, ya que permite definir la extensión lesional y la eventual progresión mediastinal del proceso. La acumulación de fluidos generalmente involucra múltiples espacios en el cuello y no sigue los compartimentos fasciales. Es común la presencia de un engrosamiento difuso de la piel y el oscurecimiento de los planos grasos subcutáneos. La presencia de colecciones gaseosas, engrosamiento de la grasa mediastinal y niveles hidroaéreos en el mediastino son indicativos de mediastinitis. En las lesiones en los miembros, se ha descrito la presencia de un engrosamiento de la fascia profunda con aumento del refuerzo con contraste, presencia de fluido y gas en los planos tisulares en y alrededor de la fascia superficial.

Toda vez que se plantee el diagnóstico de fascitis necrotizante, lo mejor es confirmar la infección de los tejidos profundos a través del examen visual directo de la fascia y del músculo subyacente. La mayoría de los cirujanos con cierta experiencia en las infecciones necrotizantes de los tejidos blandos pueden hacer el diagnóstico en la mesa de operaciones. Los hallazgos operatorios incluyen la presencia de una fascia grisácea necrótica, la demostración de una falta de resistencia de la fascia superficial normalmente adherente ante la disección roma, la falta de sangrado de la fascia durante la disección y la presencia de un pus aguado mal oliente. Andreasen y col. han descrito el “test del dedo”, que consiste en realizar una incisión de 2 cm. con anestesia local en la zona afectada llegando hasta la fascia profunda, introducir el dedo índice y con una suave maniobra evaluar las características tisulares, que corresponden a lo descrito en los hallazgos operatorios.

Recientemente, Wong y colaboradores han analizado los cambios en el perfil bioquímico en pacientes con fascitis necrotizante, con el objeto de establecer un score que permita el diagnóstico temprano de esta grave enfermedad (Tabla 5). El score se calcula por la totalidad de cada uno de los seis factores predictivos definidos en el estudio denominado *Laboratory risk indicador for necrotizing fasciitis* (LRINEC). Un score de seis o más presenta un valor predictivo positivo de 92% y un valor predictivo negativo de 96%. Un score de ocho o más es altamente predictivo de fascitis necrotizante. El score debe ser validado en forma prospectiva antes de sugerir su aplicación rutinaria.

Tabla 5.- El score LRINEC (*laboratory risk indicador for necrotizing fasciitis*)

Variable	Score
Proteína C reactiva (mg/l)	
<150	0
150 o más	4
Recuento total de glóbulos blancos (1000/por mm ³)	
<15	0
15-25	1
> 25	2
Hemoglobina (g/dl)	
>13,5	0
11-13,5	1
<11	2
Sodio (mEq/l)	
135 o más	0
<135	2
Creatinina (mg/dl)	
1,5 o menos	0
>1,5	2
Glucosa (mg/dl)	
180 o menos	0
>180	1

MORTALIDAD

No obstante el desarrollo de agentes antimicrobianos potentes, no se ha demostrado un cambio significativo en la morbimortalidad de esta afección. En una revisión colectiva sobre 146 pacientes, la mortalidad fue del 38%.

En la fascitis necrotizante cervical, la mortalidad alcanza al 30%. El factor más importante que define la gravedad de esta patología es la extensión mediastinal de la misma, alcanzando en los casos en que la misma se produce una mortalidad del 44%.

En la extensa serie de Elliott y col., se documenta que los factores de riesgo de muerte más significativos son la edad avanzada, el sexo femenino, la extensión de la infección, el retardo en el primer debridamiento, la elevación de los niveles séricos de creatinina, la hiperlactacidemia y el grado de disfunción orgánica a la admisión.

La muerte habitualmente es provocada por sepsis, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal o falla pluriparenquimatosa. El factor más importante que define la evolución es el retardo en el diagnóstico y en la realización del debridamiento quirúrgico definitivo. La interpretación de un proceso de inicio de una fascitis necrotizante como una simple celulitis es probablemente la primera razón para el retardo del tratamiento. En caso de diagnóstico dudoso, se debe proceder a la exploración quirúrgica, en particular si los síntomas clínicos no se correlacionan con la respuesta sistémica y si la celulitis no responde rápidamente al tratamiento con antibióticos.

Ciertos factores premórbidos, tales como la edad mayor de 50 años, diabetes mellitus, aterosclerosis, malnutrición, empleo de drogas endovenosas e insuficiencia renal también se asocian con mal pronóstico y mayor mortalidad.

TRATAMIENTO

Las modalidades terapéuticas incluyen el empleo de antibióticos, la cirugía, el tratamiento de sostén de órganos y sistemas, y eventualmente la oxigenoterapia hiperbárica.

Empleo de antibióticos. El objetivo de la terapéutica antibiótica inicial es asegurar una cobertura amplia para gérmenes aerobios Gram positivos y Gram negativos y para organismos anaerobios. Las recomendaciones para el tratamiento antibiótico inicial específico varían. Las mismas incluyen habitualmente el empleo de penicilina o cefalosporinas y cobertura para anaerobios con metronidazol o clindamicina. En la Tabla 6 se indican los regímenes antimicrobianos propuestos en las últimas Guías para el diagnóstico y manejo de infecciones de piel y tejidos blandos (Stevens D. y col.-2005-).

Tabla 6. Tratamiento de las infecciones necrotizantes de la piel, fascia y músculos.

Terapéutica antimicrobiana de primera línea	Dosis en adultos	Antimicrobianos en pacientes con hipersensibilidad a la penicilina
<i>Infecciones mixtas</i>		
Ampicilina-sulbactam	1,5-3,0 g cada 6-8 hs IV	Clindamicina o metronidazol con un aminoglucósido o fluoroquinolona
o		
Piperacilina-tazobactam	3,37 g cada 6-8 hs IV	
más		
Clindamicina	600-900 mg cada 8 hs IV	
más		
Ciprofloxacina	400 mg cada 12 hs IV	
Imipenem/cilastatin	1 g cada 6-8 hs IV	
Meropenem	1 g cada 8 hs IV	
Ertapenem	1 g por día IV o IM	
Cefotaxima	2 g cada 6 hs IV	
más		
Metronidazol	500 mg cada 6 hs IV	
o		
Clindamicina	600-900 mg cada 8 hs IV	
<i>Infecciones por Streptococcus</i>		
Penicilina	2-4 MU cada 4-6 hs IV	Vancomicina, linezolid o daptomicina
más		
Clindamicina	600-900 mg cada 8 hs IV	
<i>Infección por Staphylococcus</i>		
Cefazolina	1 g cada 8 hs IV	
Vancomicina (cepas resistentes)	30 mg/kg/día en dos dosis IV	
Clindamicina	600-900 mg cada 8 hs IV	
<i>Infección por Clostridium</i>		
Clindamicina	600-900 mg cada 8 hs IV	
Penicilina	2-4 MU cada 4-6 hs IV	

La terapia puede ajustarse *a posteriori* en función de los resultados de los cultivos y de la susceptibilidad a los antibióticos. El empleo de dosis elevadas de penicilina continúa siendo el tratamiento de elección para la fascitis necrotizante producida por *Streptococcus piogenes*.

Aun con una terapéutica antibiótica adecuada y precoz, la infección puede progresar debido al hecho que la trombosis de los vasos superficiales impide el acceso de los antibióticos al sitio de infección, y la hipoxia tisular dificulta el mecanismo letal oxidativo de los leucocitos. Por ello, es fundamental la terapéutica quirúrgica precoz.

Tratamiento quirúrgico. El tratamiento de la fascitis necrotizante es primero y fundamentalmente quirúrgico. Apenas la condición del paciente permita la administración de una anestesia general, se procederá al debridamiento completo del área en el quirófano. En ocasiones, los pacientes persisten en shock séptico pese a una resucitación adecuada y la administración de antibióticos, en cuyo caso no se deberá demorar la cirugía, debido a que la corrección del estado séptico no se logrará hasta no erradicar el proceso gangrenoso.

La cirugía adecuada incluye el debridamiento inicial de todos los tejidos necróticos y el drenaje de los planos fasciales involucrados, con extensa fasciotomía hasta encontrar tejidos sanos. Luego de la exploración inicial, y debido al potencial de rápida progresión de la enfermedad, el área operatoria debe ser evaluada frecuentemente, con nuevos debridamientos en la medida en que los mismos se consideren necesarios. En casos de compromiso de las extremidades, la amputación puede ser necesaria para controlar la infección, en particular en pacientes con enfermedad vascular periférica o diabetes.

El tratamiento primario de la gangrena de Fournier es quirúrgico. El equipo quirúrgico debe estar preparado no sólo para drenar un absceso o realizar un debridamiento, sino también para realizar un procedimiento quirúrgico mayor. Si no se reconoce una clara causa perineal, se debe sospechar un foco abdominal y realizar una exploración abdominal. Si durante el debridamiento se encuentran testículos necróticos, se debe buscar un foco abdominal, debido a que estos órganos tienen una vascularización intraabdominal y habitualmente escapan a la necrosis si sólo está comprometido el tejido subcutáneo. En algunos casos, puede ser necesario realizar una colostomía y o una cistostomía para asegurar el control definitivo de la infección.

Cuidados generales. Como en todo paciente crítico, la resucitación agresiva con fluidos, la analgesia, el control de las funciones respiratoria y renal, así como el adecuado soporte nutricional, son fundamentales para asegurar la recuperación.

Oxígeno hiperbárico. Si se dispone de cámara de oxígeno hiperbárico, la misma puede ser considerada como un tratamiento adyuvante en pacientes con fascitis necrotizante. Hasta el momento actual no existe ningún estudio randomizado, prospectivo y controlado que demuestre la eficacia de la oxigenación hiperbárica en el tratamiento de la fascitis necrotizante. Es muy importante destacar que, mientras en la mionecrosis clostridial la oxigenación hiperbárica puede ser instituida antes de la intervención quirúrgica para ayudar a delimitar el área lesional, su uso en la fascitis necrotizante de ningún modo debe demorar el debridamiento quirúrgico precoz y extenso.

Aplicación de un sistema de vacío y aspiración. El sistema de vacío y aspiración consiste en colocar una esponja de cobertura realizada con un compuesto de poliuretano sobre la herida. Cubriendo a esta esponja se encuentra un dispositivo no colapsable que a través de un sistema de tubos se conecta con una bomba de aspiración. La presión de aspiración se ajusta entre 50 y 125 mmHg, y se puede usar en forma intermitente o continua. Con este dispositivo, la zona de pérdida de sustancia es comunicada con una presión subatmosférica aplicada a la esponja. El tamaño de los poros de la esponja promueve un máximo crecimiento del tejido de granulación. Las razones que se han propuesto para explicar los beneficios significativos en la cicatrización de las heridas con este sistema incluyen: 1) remoción del excesivo fluido de edema con el aumento en el flujo sanguíneo tisular, 2) disminución en la cantidad de bacterias, y 3) movilización y crecimiento de los tejidos que rodean a la pérdida de sustancia en respuesta a las fuerzas mecánicas de succión. Para el caso



particular de las pérdidas de sustancia producidas por los amplios debridamientos requeridos por las lesiones por fascitis necrotizante, se recomienda emplear este sistema después de la segunda o tercera intervención, cuando se tenga seguridad de la desaparición de todos los tejidos desvitalizados.

BIBLIOGRAFIA

- Aldridge K.: The occurrence, virulence, and antimicrobial resistance of anaerobes in polymicrobial infections. *Amer J Surg* 169: 5A(Suppl):2S-1995
- Amendola M., Casillas J.: Fournier's gangrene: CT findings. *Abdom Imaging* 19:471-1994
- Andreasen T., Green S., Childers B.: Massive soft-tissue injury: diagnosis and management of necrotizing fasciitis and purpura fulminans. *Plast Reconstr Surg* 107:1025-2001
- Aronoff D., Bloch K.: Assessing the relationship between the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and necrotizing fasciitis caused by Group A Streptococcus. *Medicine* 82:225-2003
- Bakleh M., Wold L., Mandrekar J.: Correlation of histopathologic findings with clinical outcome in necrotizing fasciitis. *Clin Infect Dis* 40:410-2005
- Bisno A., Stevens D.: Streptococcal infections of skin and soft tissues. *New Eng J Med* 334:240-1996
- Brener B., Vitullo M.: Necrotizing fasciitis. *Ann Emerg Med* 11:384-1982
- Brun-Buisson C.: Stratégie de prise en charge des fasciites nécrosantes. *Med Mal Infect* 30:(Suppl 5)S427-2000
- Chapnick E., Abter E.: Necrotizing soft-tissue infections. *Infect Dis Clin North Amer* 4:835-1996
- Chen J., Fullerton K., Flynn N.: Necrotizing fasciitis associated with injection drug use. *Clin Infect Dis* 33:6-2001
- Chirinos J., Lichtstein D., Garcia J.: The evolution of Lemierre syndrome. *Medicine* 81:458-2002
- Cunningham S., Napolitano L.: Necrotizing soft tissue infection from decubitus ulcer after spinal cord injury. *Spine* 29:E172-2004
- DeFranzo A., Argenta L., Marks M.: The use of vacuum-assisted closure therapy for the treatment of lower-extremity wounds with exposed bone. *Plast Reconstr Surg* 108:1184-2001
- Elliot D., Kufera J., Myers R.: The microbiology of necrotizing soft tissue infections. *Am J Surg* 179:361-2000
- Freeman H., Oluwole S.: Necrotizing fasciitis. *Amer J Surg* 142:377-1981
- File T., Tan J.: Treatment of bacterial skin and soft tissue infections. *Surg Gyn Obst* 172:17-1991
- Gallup D., Freedman M., Meguiar R.: Necrotizing fasciitis in gynecologic and obstetric patients: a surgical emergency. *Am J Obstet Gynecol* 187:305-2002
- Giuliano A., Lewis F.: Bacteriology of necrotizing fasciitis. *Amer J Surg* 134:52-1977
- Gorbach S.: Antibiotic treatment of anaerobic infections. *Clin Infect Dis* 18 (Suppl 4): S305-1994
- Gorbach S.: IDCP Guidelines: Necrotizing fasciitis. *Infect Dis in Clin Practice* 5:406-1996
- Gorbach S.: IDCP Guidelines: Necrotizing skin and soft tissue infections. *Infect Dis in Clin Practice* 5:463-1996
- Green R., Dafoe D., Raffin T.: Necrotizing fasciitis. *Chest* 110:219-1996
- Laucks S.: Fournier's gangrene. *Surg Clin North Amer* 74:1339-1994
- Lille S., Sato T., Engrav L.: Necrotizing soft tissue infections: obstacles in diagnosis. *J Amer College of Surgeons* 182:7-1996
- Lin C., Yeh F., Lin J.: Necrotizing fasciitis of the head and neck: an analysis of 47 cases. *Plast Reconstr Surg* 107:1684-2001
- Lindenbaum Y., Nahman S., Mendell J.: Fatal group A Streptococcal necrotizing myopathy. *J Clin Neuromusc Dis* 3:113-2002
- Majeski J., John J.: Necrotizing soft tissue infections: a guide to early diagnosis and initial therapy. *Southern Med J* 96:900-2003
- McHenry C., Malangoni M.: Necrotizing soft tissue infections. En Fry D.: *Surgical infections*. Little Brown Co Boston 1994





- McGee E.: Necrotizing fasciitis: review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. Crit Care Nurs Q 28:80-2005
- Meleney F.: Hemolytic streptococcus gangrene. Arch Surg 9:317-1924
- Morpurgo E., Galandiuk S.: Fournier's gangrene. Surg Clin N Am 82:1213-2002
- Nadler L., Tchirkow G.: Fournier'gangrene: a true emergency. Complicat in Surg 26: May 1992
- Nichols R., Florman S.: Clinical presentation of soft-tissue infections and surgical site infections. Clin Infect Dis 33(Supp 2):S84-2001
- Paty R., Smith A.: Gangrene and Fournier's gangrene. Urol Clin North Amer 19:149-1992
- Poeze M., Greve J., Ramsay G.: Necrotizing fasciitis. En Vincent J.: Year Book of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 1996
- Sanchez U., Peralta G.: Infecciones necrosantes de partes blandas: nomenclatura y clasificación. Enfer Infecc Microbiol Clin 21:196-2003
- Shupak A., Shoshani O.: Necrotizing fasciitis: an indication for hyperbaric oxygenation therapy? Surgery 118:873-1995
- Sutherland M., Meyer A.: Necrotizing soft tissue infections. Surg Clin North Amer 74:591-1994
- Stevens D.: Could nonsteroidal antiinflammatory drugs enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome?. Clin Infect Dis 21:977-1995
- Stevens D., Bisno A., Chambers H.: Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections. Clin Infect Dis 41:1373-2005
- Sutjita M.: Skin and soft tissue infections. Top Emerg Med 25:117-2003
- Webb L.: New techniques in wound management: vaccum-assisted wound closure. J Am Acad Orthop Surg 10:303-2002
- Wong C., Chang H., Pasupathy S.: Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. J Bone and Joint Surg 85-A:1454-2003
- Wong C., Khin L.: The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. Crit Care Med 32:1535-2004
- Wong C., Wang Y.: The diagnosis of necrotizing fasciitis. Curr Opin Infect Dis 18:101-2005
- Wongworawat M., Schnall S., Holtom P.: Negative pressure dressings as an alternative technique for the treatment of infected wounds. Clin Orth Relat Research 414:45-2003
- Wu W., Lieber M.: Hyperbaric oxygen therapy: ten common questions related to the management of severe necrotizing skin and soft-tissue infections. Infect Dis Clin Pract 10:429-2001
- Zittergruen M., Grose C.: Magnetic resonance imaging for early diagnosis of necrotizing fasciitis. Pediatr Emerg Care 9:26-1993

INFECCIONES GRAVES PRODUCIDAS POR ESTREPTOCOCOS

ETIOLOGÍA

El *Streptococcus pyogenes*, también conocido como Estreptococo hemolítico del grupo A (GAS) es un patógeno primario común de la garganta y de la piel. El mismo puede causar una amplia variedad de enfermedades, desde una faringitis banal a un severo shock tóxico, y secuelas inmunológicas retardadas, incluyendo la fiebre reumática, la glomerulonefritis y el eritema nudoso.

Recientemente se han descrito infecciones graves producidas por estreptococos no pertenecientes al grupo A, incluyendo casos de Síndrome de shock tóxico por estreptococos del



grupo G y C, y bacteriemias graves o fatales en pacientes neutropénicos producidas por *Streptococcus mitis*.

EPIDEMIOLOGÍA

Al comienzo de este siglo, las infecciones por GAS eran la causa de muchas muertes debidas a escarlatina, fiebre reumática y septicemia. Por razones poco conocidas, la morbilidad y la mortalidad de las infecciones por GAS disminuyeron luego de la década del 40 por un período de aproximadamente 40 años. Sin embargo, en la última década se ha constatado un resurgimiento de enfermedades graves causadas por GAS. Según el estudio del Center for Disease Control de EE.UU., se producen aproximadamente 10.000 a 20.000 casos de infecciones invasivas severas por este germen por año en ese país. De ellas, la gran mayoría corresponde a lesiones de piel y tejidos blandos (celulitis, abscesos, fascitis necrotizante, gangrena), y cerca del 3 al 6% al verdadero síndrome de shock tóxico (Mulla Z.). En Suecia, por su parte, entre 1988 y 1989 se reportaron más de 500 casos de infecciones graves por GAS, de los cuales 68 evolucionaron a la muerte.

FISIOPATOLOGÍA

Se admite que un cambio en los factores de virulencia de los GAS podría explicar la nueva agresividad y el porqué del ataque de huéspedes inmunocompetentes. La interacción entre el GAS y el huésped humano es íntima, y existen evidencias a favor de que el organismo tiene la capacidad de neutralizar y adaptarse a una amplia variedad de mecanismos de defensa.

Las bacterias Gram positivas no presentan endotoxinas. Sin embargo, la pared celular contiene una fina lámina de peptidoglicano, el cual se encuentra directamente adosado a la membrana plasmática. Embebidas en el peptidoglicano se encuentran las moléculas del ácido lipoteicoico. Varios estudios *in vitro* han demostrado que estos componentes estructurales son capaces de compartir propiedades con las endotoxinas, por ejemplo, en su capacidad de inducir la producción de citoquinas proinflamatorias por las células mononucleares.

Una característica definitoria de las bacterias Gram positivas es su capacidad de producir toxinas solubles extracelulares. El paradigma de estas sustancias es la *Toxic-shock syndrome toxin-1* (TSST-1), proteína producida por ciertas cepas de *S. aureus* y responsable de las manifestaciones del Síndrome de shock tóxico producido por este germen (ver más adelante).

Recientemente, Herwald y col. han descripto una actividad particular de la proteína M del estreptococo. Cuando el germen invade la sangre, la proteína es liberada de su superficie y forma un complejo con el fibrinógeno. Los complejos proteína M-fibrinógeno se unen a las integrinas en la superficie de los polimorfonucleares, activándolos. Una vez activados, los polimorfonucleares se adhieren al endotelio y se degranulan, liberando una amplia variedad de enzimas hidrolíticas y produciendo una explosión respiratoria. El daño resultante del endotelio subyacente conduce a la pérdida capilar y a la hipercoagulabilidad, lo que a su vez causa la hipotensión, coagulación intravascular diseminada y daño orgánico que son característicos del Strept TSS.

El síndrome de shock tóxico por estreptococo y por estafilococo puede estar relacionado con la capacidad de ciertos factores bacterianos de actuar como superantígenos. Los SPEA, SPEB, SPEC, MF, SSA y la proteína M, así como la TSST-1 del estafilococo y varias enterotoxinas,

pueden actuar como tales. Los superantígenos son inusuales debido a que no requieren un procesamiento previo para ser reconocidos por las células presentadoras de antígenos. Los mismos estimulan la respuesta de células T a través de su capacidad de unirse tanto a los componentes del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II de las células presentadoras de antígenos como a la región V β del receptor de las células T. Esto produce la inducción de citoquinas por los monocitos (factor de necrosis tumoral α , interleuquina 1 y 6 y linfoquinas). Estas citoquinas desempeñan un rol importante en la inducción del shock y de la falla orgánica, a lo cual también podría contribuir la producción de citoquinas por mecanismos menos específicos. Parecería ser que el mecanismo de activación del receptor CD14 no estaría limitado a las endotoxinas, sino que este receptor también podría ser activado por componentes de la pared celular de las bacterias Gram positivas. Poco es lo que se conoce respecto a la transducción de señales luego de la activación del CD14 en estas circunstancias, pero se admite que podrían existir diferencias en relación a lo que ocurre cuando es activado por las endotoxinas, en particular en cuanto a la participación de coreceptor *toll receptor*, que en este caso sería el TR2.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Peterson y colaboradores han propuesto una serie de definiciones para la comunicación de los casos de infecciones severas por estreptococos grupo A, que se indican a continuación:

Infección invasiva por GAS (I GAS): aislamiento de GAS de un sitio normalmente estéril.

Infección severa invasiva por GAS (SI GAS): aislamiento de GAS de un sitio normalmente estéril asociado a presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg, dentro de las 24 horas de obtener el resultado positivo del cultivo.

Síndrome estreptocócico invasivo severo (SISS): aislamiento de GAS y signos de compromiso multisistémico.

Síndrome estreptocócico símil shock tóxico (STS-LS): aislamiento de GAS asociado a disminución de la presión arterial y a compromiso multisistémico.

Desde el punto de vista clínico, por su parte, el GAS puede producir diversas formas de patología grave, incluyendo fascitis necrotizante, miositis, bacteriemia y síndrome de shock tóxico. En el presente apartado se analizará el síndrome de shock tóxico producido por el estreptococo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El Síndrome de shock tóxico por estreptococo (Strep TSS) puede comenzar en forma insidiosa. Aproximadamente el 20% de los pacientes presentan un síndrome símil influenza, caracterizado por fiebre, dolores generalizados, escalofríos, mialgias, faringitis, náuseas, vómitos y diarrea. Otros presentan fiebre con síntomas gastrointestinales antes del *strep TSS*. El dolor constituye el síntoma inicial más común, es abrupto y severo, y habitualmente precede a cualquier evidencia física de infección localizada. Más frecuentemente se localiza en una extremidad, aunque puede existir cefaleas o dolor simulando una sinusitis, peritonitis, inflamación pelviana, infarto de miocardio o pericarditis.

El signo de presentación habitual es la fiebre, que varía entre 38 y 40°C, excepto en los casos más graves, en que puede existir hipotermia y shock. La confusión está presente en el 55% de los pacientes, y en algunos puede haber excitación o coma.

Cuando el shock tóxico se asocia a una lesión cutánea, ésta se evidencia por tumefacción, dolor y eritema en el sitio de infección. En algunos casos es característica la apariencia de una fascitis necrotizante.

La hipotensión y la taquicardia fuera de proporción con la fiebre están presentes en la mayoría de los pacientes. La hipotensión se desarrolla en horas. En prácticamente todos los enfermos se constata un síndrome de pérdida capilar, caracterizado por la aparición de edemas generalizados cuando se procede a la rehidratación. Puede existir un rash difuso eritodérmico (Fig. 9), que puede descamar en la convalecencia (Fig. 10), pero que es más común en el síndrome de shock tóxico producido por el estafilococo.

En el 10% de los pacientes, la presión arterial se puede normalizar entre cuatro y ocho horas luego de la administración de antibióticos, resucitación fluida o infusión de inotrópicos o vasoconstrictores. En la mayoría, sin embargo, el shock y la disfunción renal progresan o persisten por 48 a 72 horas a pesar del tratamiento, y algunos pacientes requieren hemodiálisis.

En el 55% de los pacientes se produce un Síndrome de dificultad respiratoria aguda, en general luego del comienzo de la hipotensión, y posiblemente relacionado con el síndrome de pérdida capilar difuso. La severidad del cuadro es tal que el 90% de los pacientes requieren asistencia ventilatoria mecánica. Otras complicaciones incluyen CID y signos de compromiso hepático. En la descripción original de 20 casos de Stevens y colaboradores (1989), 19 cursaron con shock, 12 tenían bacteriemia, 11 desarrollaron SDRA, 17 insuficiencia renal aguda y 6 fallecieron.



Fig. 9.- Rash eritodérmico en paciente con sepsis por estreptococo grupo A.



Fig. 10.- Descamación de las manos a posteriori de la curación de la sepsis por estreptococo grupo A.

Los estudios iniciales de laboratorio demuestran leucocitosis con gran desviación a la izquierda. El hematocrito es normal pero muestra un descenso progresivo y se hacen evidentes signos de falla multiorgánica: disminución de la PaO₂, aumento de la urea, de la bilirrubina, de la creatinina, hipoalbuminemia, mioglobinuria, aumento de la CPK e hipocalcemia. Los hemocultivos son positivos en el 60% de los casos.

DIAGNÓSTICO

La intención del Working Group on Severe Group A Streptococcal Infections y la WHO fue proveer una definición para los casos clínicos de Strep TSS que requiere que el shock y la falla orgánica se produzcan precozmente en el curso de la infección (Tabla 7). El Strep TSS se define como cualquier infección por estreptococo grupo A asociada con el inicio temprano de shock y falla orgánica.

Los casos que reúnen los criterios IA y II (A o B) se pueden definir como casos definitivos. Una enfermedad que reúna los criterios IB y II (A o B) puede ser definida como caso probable si no se reconoce otra etiología.

Tabla 7. Propuesta de definición para casos de Síndrome de shock tóxico por estreptococo.

I.- Aislamiento del estreptococo grupo A

A.- De un sitio normalmente estéril (sangre, LCR, pleura, fluido peritoneal, biopsia tisular)

B.- De un sitio no estéril (garganta, esputo, vagina, lesión de piel, etc.)

II.- Signos clínicos de severidad

A.- Hipotensión arterial: PAS < 90 mm Hg en adultos o < 5% del percentilo para la edad en niños, asociado a

B.- Dos o más de los siguientes signos

Compromiso renal: creatinina > 2 mg/dl para adultos o más del doble del límite superior para la edad. En pacientes con enfermedad renal preexistente, un aumento de dos veces sobre el nivel basal.

Coagulopatías: plaquetas < 100.000/mm³, o signos de CID

Compromiso hepático: aumento de la ALT, AST, o bilirrubina total más de dos veces por encima del límite superior para la edad

Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Rash cutáneo eritematoso generalizado que puede descamar

Necrosis de tejidos profundos, incluyendo fascitis necrotizante, miositis o gangrena

PRONOSTICO

Los factores pronósticos involucrados en la mala evolución de las infecciones invasivas por GAS son la edad avanzada, la presencia de síndrome de shock tóxico, meningitis o neumonía, y la infección con cepas *emm1* o *emm3*, todos los cuales se consideran predictores independientes de muerte. La mortalidad atribuible a las infecciones graves alcanza al 15-20%.

TRATAMIENTO

La selección de antibióticos es críticamente importante para el tratamiento del Strep TSS. La penicilina, eritromicina y clindamicina son las drogas de elección para el tratamiento de las infecciones por GAS. Se ha comprobado que en pacientes con infecciones severas, en los cuales existe un gran inóculo de gérmenes, la eficacia de la penicilina está considerablemente disminuida. Eagle ha postulado que el fracaso de la penicilina en estos casos es debido al lento crecimiento del germen en presencia de un gran inóculo, y a la posible pérdida de determinadas PBP que impedirían la fijación del antibiótico.

La eficacia de la clindamicina en las infecciones por GAS es multifactorial y no está afectada por el tamaño del inóculo o el estado de crecimiento. La clindamicina es un potente supresor de la síntesis de toxinas bacterianas. La droga también facilita la fagocitosis del *S. pyogenes* por inhibición de la síntesis de proteína M. Adicionalmente, la clindamicina suprime la síntesis de PBP, enzimas involucradas en la síntesis de la pared bacteriana. La droga tiene un efecto posantibiótico más largo que la penicilina. Recientemente se ha comprobado que la clindamicina produce la supresión de la inducción de la síntesis de TNF por el lipopolisacárido bacteriano, sugiriendo que su eficacia *in vivo* estaría relacionada con su capacidad de modular la respuesta inmune del huésped.

Es mandatoria la pronta y agresiva exploración y debridamiento de cualquier área cutánea sospechosa de celulitis. La exploración quirúrgica temprana con una pequeña incisión, con la visualización del músculo y de la fascia y la toma de cultivos, provee un diagnóstico etiológico definitivo y precoz. En algunos casos puede ser necesario recurrir a la fasciotomía o incluso a la amputación.

Debido a la hipotensión intratable y al síndrome de pérdida capilar difuso, pueden ser necesarios grandes volúmenes de fluidos intravenosos (10-20 l/día). La terapéutica con vasopresores -dopamina o norepinefrina-, debe ser utilizada con precaución, por el riesgo de gangrena distal de los miembros en este grupo particular de pacientes.

La administración de gammaglobulina intravenosa provee opsoninas y anticuerpos neutralizantes de toxina al suero del paciente, y este tratamiento puede resultar en una reducción de la respuesta de citoquinas *in vivo*. La gammaglobulina intravenosa se ha informado como efectiva en casos aislados así como en un estudio con casos controles, el cual, sin embargo, debió ser

terminado luego de reclutar solamente 22 pacientes debido al escaso número de pacientes enrolables. La dosis recomendada es de 1 g/kg el primer día y luego 500 mg/kg durante los días 2 y 3.

BIBLIOGRAFÍA

- Bartter T., Dascal A.: Toxic strep syndrome: a manifestation of group A streptococcal infection. *Arch Intern Med* 148:1421-1988
- Bochud P., Cometta A., Francioli P.: Virulent infections caused by alpha haemolytic streptococci in cancer patients and their management. *Curr Opin Infect Dis* 10:422-1997
- Brown E.: The molecular basis of Streptococcal toxic shock syndrome. *N Engl J Med* 350:2093-2004
- Darenberg J., Ihendyane N., Sjolín J.: Intravenous immunoglobulin G therapy in Streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 37:333-2003
- Eagle H.: Experimental approach to the problem of treatment failure with penicillin. *Amer J Med* 13:389-1952
- Forni A., Kaplan E., Schlievert P.: Clinical and microbiological characteristics of severe Group A streptococcus infections and Strep TSS. *Clin Infect Dis* 21:333-1995
- Gallo U.: Toxic streptococcal syndrome. *Ann Emerg Med* 19:1332-1990
- Gardam M., Low D., Saginur R.: Group B streptococcal necrotizing fasciitis and streptococcal toxic shock like syndrome in adults. *Arch Intern Med* 158:1704-1998
- Hackett S., Stevens D.: Superantigens associated with staphylococcal and streptococcal toxic shock syndrome are potent inducers of TNF synthesis. *J Infect Dis* 168:232-1993
- Herwald H., Cramer H., Morgelin M.: M protein, a classical bacterial virulence determinant, forms complexes with fibrinogen that induce vascular leakage. *Cell* 116:367-2004
- Hirose Y., Yagi K., Honda H.: Toxic shock-like syndrome caused by non group A hemolytic streptococci. *Arch Intern Med* 157:1891-1997
- Mulla Z.: Invasive group A streptococcal disease and intensive care unit admissions. *Intensive Care Med* 28:1822-2002
- Nichol P., Rod R., Corliss R.: Central myonecrosis in a patient with group A beta hemolytic Streptococcus toxic shock syndrome. *J Trauma* 55:994-2003
- Norrby-Teglund A., Stevens D.: Novel therapies in Strep TSS: attenuation of virulence factor expression and modulation of the host response. *Curr Opin Infect Dis* 11:285-1998
- O'Brien K., Beall B., Barrett N.: Epidemiology of invasive group A streptococcus disease in the United States, 1995-1999. *Clin Infect Dis* 35:268-2002
- Opal S., Cohen J.: Clinical Gram positive sepsis: does it fundamentally differ from Gram negative bacterial sepsis? *Crit Care Med* 27:1608-1999
- Peterson C., Vogt J., Mascola L.: The evolving epidemiology of group A streptococcal infections. What does SISS = IGAS = STS-LS? Session 82 Abstracts ICAAC Orlando 1994
- Sellers B., Woods M., Morris S.: Necrotizing Group A Streptococcal infections associated with Streptococcal TSS. *Amer J Surg* 172:523-1996
- Stevens D., Gibbons A.: The Eagle effect revisited: efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in the treatment of streptococcal myositis. *J Infect Dis* 158:23-1988
- Stevens D.: Invasive Group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis* 14:2-1992
- Stevens D., Bryant A., Hackett S.: Gram positive shock. *Curr Opin Infect Dis* 5:355-1992
- Stevens D.: Streptococcal Toxic-Shock Syndrome. *Emerging Infect Dis* 1:68-1995
- Stevens D.: The toxic shock syndromes. *Infect Dis Clin North Amer* 10:727-1996
- Soravia C., Romand J.: Group A hemolytic streptococcus septicaemia: the toxic strept syndrome. *Intensive Care Med* 19:53-1993
- Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. *JAMA* 269:390-1993

SÍNDROME DE SHOCK TÓXICO POR ESTAFILOCOCO

EPIDEMIOLOGÍA

El Síndrome de shock tóxico asociado con las infecciones por *Staphylococcus aureus* (Staph TSS) fue descrito en 1978. Entre el 77 y el 93% de los Staph TSS ocurrieron en mujeres, y la mayoría de éstas (>90%) se encontraban entre los 15 y los 20 años de edad. La incidencia del Staph TSS fue alta en 1980, variando entre 2,4 y 16 casos por 100.000 habitantes en EEUU.

El pico de casos reportados en 1980 fue seguido por una declinación marcada y persistente. Numerosos estudios epidemiológicos establecieron que la enfermedad se asociaba con mujeres durante el ciclo menstrual, y que la colonización e infección vaginal con *S. aureus* jugaba un rol significativo. Los casos se asociaron con el empleo de un tipo particular de tampones muy absorbentes. Una nueva toxina, denominada *Toxic Shock Syndrome Toxin-1* (TSST-1) se aisló del *S. aureus*, y se encontró en más del 90% de las cepas responsables de casos menstruales de Staph TSS.

En 1980, se estableció que podían producirse casos de Staph TSS en mujeres fuera del periodo menstrual y también en hombres, independientemente de la edad, los que en general se encontraban asociados con procedimientos quirúrgicos. En contraste con los casos menstruales, la TSST-1 se detectó en sólo la mitad de las cepas aisladas de pacientes con la forma no menstrual de la enfermedad.

PATOGÉNESIS

La TSST-1 y enterotoxinas estafilocócicas son los mayores factores de virulencia asociados con casos de Staph TSS. Los determinantes genéticos de la TSST-1 y otras toxinas son elementos móviles del tipo de los transposones. La extrapolación de estos hallazgos al aparente aumento del riesgo de enfermedad con el empleo de tampones es difícil. Se ha sugerido que los tampones podrían aumentar la presión parcial de oxígeno vaginal, al menos durante la colocación, estimulando la síntesis de toxinas por las cepas colonizantes de *S. aureus*.

Las células mononucleares se pueden unir a la TSST-1 y a enterotoxinas estafilocócicas. En adición, estas toxinas se unen a sitios específicos de la región V β de los receptores de linfocitos T. La unión simultánea a monocitos y a linfocitos T resulta en una proliferación de células T y activación de ambos tipos celulares a través del mecanismo de superantígenos.

Los mecanismos de control de la producción de citoquinas por el mecanismo de superantígenos son pobremente conocidos, estando probablemente involucrados mecanismos de contrarregulación de citoquinas y aceleración de los programas de apoptosis celular.

CUADRO CLÍNICO

Un período prodrómico de dos o tres días precede a las manifestaciones físicas del Staph TSS con mal estado general, mialgias y escalofríos. La fiebre se asocia con moderada confusión y letargia. Muchas pacientes desarrollan diarrea en el inicio de la enfermedad. Predominan los síntomas de hipovolemia, con hiperventilación, palpitaciones e hipotensión arterial. La confusión, un signo prominente del Staph TSS, puede impedir el reconocimiento de la gravedad de la enfermedad y resultar en un tratamiento retardado.

Cuando el paciente es examinado, habitualmente presenta fiebre, taquicardia, taquipnea e hipotensión. Un rash eritematoso se observa en la mayoría de los pacientes, el que puede cubrir todo el cuerpo. El síndrome de pérdida capilar puede no hacerse aparente hasta que se realiza la resucitación con fluidos. Se produce la descamación de la piel, particularmente en los sitios en que previamente existía el eritema, en siete a 14 días.

Las restantes características del síndrome, así como los hallazgos de laboratorio, no difieren significativamente de los descriptos para el Síndrome de shock tóxico por estreptococos. Una diferencia significativa es la escasa mortalidad del Staph TSS (<3%), a diferencia de la elevada mortalidad del strep TSS. En la Tabla 8 se describen las principales características diferenciales entre ambas patologías.

Tabla 8. Comparación entre los síndromes de shock tóxico por estreptococo y estafilococo.

Hallazgo	Estafilococo	Estreptococo
Edad	Primariamente 15-35 años	Primariamente 20-50 años
Sexo	Predominantemente mujeres	Cualquiera
Dolor severo	Raro	Común
Hipotensión	100%	100%
Rash eritematoso	Muy común	Menos frecuente
Insuficiencia renal	Frecuente	Frecuente
Bacteriemia	Rara	60%
Necrosis tisular	Rara	Común
Factores predisponentes	Tampones, ¿uso de DAINE?	Heridas, quemaduras, uso DAINE?
Trombocitopenia	Común	Común
Mortalidad	< 3%	30-70%

DAINE: antiinflamatorios no esteroideos

TRATAMIENTO

Los pacientes con Staph TSS están muy hipotensos, taquicárdicos, febriles y pueden tener evidencias de coagulopatía. Las medidas generales de soporte descriptas para el strep TSS se aplican también a esta situación. En las mujeres menstruantes, la remoción de los tampones es importante. En sujetos con áreas quirúrgicas, se debe proceder al debridamiento, drenaje y remoción de suturas.

El tratamiento antibiótico se debe realizar con una droga con actividad antiestafilocócica. Los antibióticos que suprimen la síntesis proteica podrían ser más eficaces que los activos contra la pared bacteriana. La clindamicina tiene un efecto supresor sobre la síntesis de TSST-1.

Para evitar complicaciones clínicas con infecciones producidas por estafilococos meticilino resistentes, se deben considerar a éstos como patógenos potenciales en pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad. La elección de los agentes antimicrobianos apropiados para infecciones probables por *S.aureus* de la piel y tejidos blandos en pacientes comunitarios deben tener en cuenta la emergencia de estafilococos meticilino-resistentes en la comunidad; reconociendo que existen varios agentes antimicrobianos efectivos para tratar estas infecciones.

Algunos autores han propuesto el empleo de inmunoglobulinas para el tratamiento del Staph TSS. No hay estudios prospectivos en humanos que avalen su empleo.

BIBLIOGRAFÍA

- Fridkin S., Hageman J., Morrison M.: Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus disease in three communities. N Engl J Med 352:1436-2005
- Graham D., O'Brien M., Hayes J.: Postoperative toxic shock syndrome. Clin Infect Dis 20:895-1995
- Lowy F.: Staphylococcus aureus infections. N Engl J Med 339:520-1998
- Steinberg J., Clark C., Hackman B.: Nosocomial and community acquired staphylococcus aureus bacteremias from 1980 to 1993: impact of intravascular devices and methicillin resistance. Clin Infect Dis 23:255-1996
- Stevens D., Bryant A., Hackett S.: Gram positive shock. Curr Opinion Infect Dis 5:355-1992
- Stevens D.: The toxic shock syndromes. Infect Dis Clin North Amer 10:727-1996

MENINGOCOCCEMIA

CONCEPTO

La adquisición del diplococo Gram negativo *Neisseria meningitidis* puede resultar en una colonización faríngea asintomática o en una enfermedad invasiva. La meningitis es la presentación clínica más común, mientras que la septicemia meningocócica, también denominada meningococemia, es la forma más mortal de la enfermedad. La meningococemia es una emergencia médica. El reconocimiento temprano es esencial para poder realizar una terapéutica antibiótica apropiada y un cuidado de soporte intensivo, ya que el shock irreversible y la muerte pueden producirse dentro de horas del inicio de los síntomas. Las infecciones meningocócicas son contagiosas, y los contactos estrechos de los pacientes deben ser tratados con un antibiótico efectivo a fin de erradicar el estado de portador.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad meningocócica tiene una amplia distribución mundial como enfermedad endémica o en epidemias. Tres serogrupos, A, B y C, son responsables de más del 90% de los casos. Las grandes epidemias son producidas por cepas del grupo A. En general afecta a una parte pequeña

de la población, habitualmente perteneciente a los grupos socioeconómicos de escasos recursos. Los casos endémicos son producidos en general por los serogrupos B y C.

La incidencia de la enfermedad es mayor en menores de dos años, en los cuales no se han desarrollado anticuerpos protectores; la incidencia disminuye durante la infancia y luego aumenta a partir de la adolescencia y el inicio de la adultez. Aunque la incidencia de enfermedad meningocócica disminuye luego, ocurren más casos en personas entre 23 y 64 años de edad que en otros grupos etarios.

La mayoría de los pacientes con enfermedad meningocócica son individuos previamente sanos. Los sujetos con deficiencias de los componentes terminales del complemento C5 a C9 o properdina tienen un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad meningocócica, así como los que presentan deficiencias adquiridas del complemento: LES, mieloma múltiple, enfermedad hepática severa y síndrome nefrótico. Otro grupo con riesgo de desarrollo de enfermedad meningocócica es el de los pacientes que tienen asplenia funcional o anatómica o deficiencia de inmunoglobulinas.

PATOGÉNESIS

El tracto respiratorio superior de los humanos es el único reservorio conocido de la *N. meningitidis*, produciéndose la transmisión persona a persona a través de la ruta respiratoria por las secreciones faríngeas. Los portadores asintomáticos constituyen presumiblemente la mayor fuente de transmisión de las cepas patógenas. La prevalencia de portadores asintomáticos varía en las diferentes poblaciones, existiendo una preponderancia en los individuos que viven hacinados y que pertenecen a los estratos socioeconómicos bajos.

La evolución luego de la exposición al meningococo depende de una compleja interacción entre las características genéticas del germen y el estado inmunológico del huésped. Una vez que el meningococo ha colonizado la membrana mucosa de la orofaringe, puede penetrar la mucosa e invadir el torrente sanguíneo. Las infecciones virales pueden estar implicadas como cofactores de la invasión. En el torrente circulatorio, el meningococo es rápidamente destruido en presencia de complemento y anticuerpos específicos, tales como los dirigidos a la cápsula bacteriana. En ausencia de anticuerpos bactericidas, el organismo se multiplica y disemina.

El meningococo habitualmente es un comensal del ser humano. Sólo una minoría de los aislamientos de la nasofaringe produce enfermedad invasiva. Los gérmenes asociados con enfermedad invasiva elaboran una cápsula, que les proveen protección contra la desecación durante la transmisión y los protegen de los mecanismos inmunes. En adición, una serie de factores, incluyendo adhesinas, pilis y factores específicos de nutrición, contribuyen a su potencial patogénico. Finalmente, un factor mayor de virulencia del organismo es la liberación de vesículas de la membrana externa constituidas por lipooligosacáridos, proteínas, fosfolípidos y polisacáridos capsulares. Por último, el meningococo es capaz de generar autólisis, liberando ADN y componentes de la pared bacteriana que inducen la cascada inflamatoria.

La sepsis meningocócica severa se caracteriza por una marcada activación de las células inflamatorias, una coagulación intravascular diseminada y un compromiso vascular. Comparada con otras formas de shock séptico, la coagulopatía y la trombosis microvascular que se desarrollan en

este tipo de sepsis son particularmente graves. La *purpura fulminans* se produce en el 10 a 20% de los casos, y en los casos severos involucra la trombosis de grandes vasos con infarto de los dedos o de los miembros. Este desorden resulta de una compleja disregulación de los mecanismos hemostáticos normales. Se activan las vías procoagulantes, y existe una deficiencia tanto de los anticoagulantes naturales como del sistema fibrinolítico. La disfunción de la vía de activación de la proteína C parece ser crítica en el desarrollo de la trombosis en la *purpura fulminans*. En la enfermedad meningocócica, los niveles plasmáticos de proteína C y proteína S están marcadamente reducidos, pero también se encuentra involucrada una disfunción de la vía de activación endotelial de la proteína C. Faust y colaboradores han propuesto que la disrupción de la vía de activación endotelial de la proteína C es un evento inicial en el desarrollo de la trombosis diseminada y de la CID asociada con la enfermedad meningocócica severa.

CUADRO CLÍNICO

Las presentaciones clínicas habituales de la enfermedad meningocócica son la meningitis y la meningococemia. Ocasionalmente, la enfermedad se presenta como una bacteriemia oculta, neumonía primaria, orofaringitis, conjuntivitis, infección ginecológica o rectal. Una vez que es invadido el torrente circulatorio, la expresión clínica de la infección varía desde una bacteriemia autolimitada a una sepsis fulminante o a una meningitis sin septicemia.

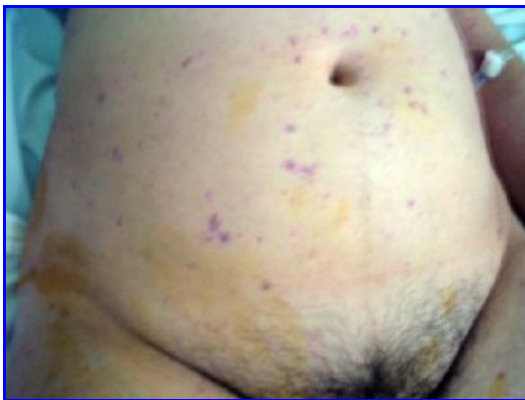
La infección meníngea, resultante de la diseminación hematogena, se produce en alrededor del 50% de los pacientes y es similar a otras formas de meningitis aguda, con un comienzo súbito de cefaleas, fiebre y rigidez de nuca, en ocasiones acompañados por náuseas, vómitos, fotofobia y una alteración del estado mental. La *N. meningitidis* puede ser aislada de la sangre en tres cuartos de los pacientes, pero la sepsis meningocócica se produce sólo en el 5 al 20% de los pacientes.

La meningococemia es precedida frecuentemente por una enfermedad aguda del tracto respiratorio superior. Los síntomas de inicio habituales son fiebre, escalofríos, mialgias, artralgias, náuseas, vómitos y cefaleas. La fiebre puede subir bruscamente y alcanzar los 40°C. Inicialmente los pacientes pueden no aparentar graves, pero rápidamente se instala un deterioro clínico considerable. Los pacientes con meningitis pueden presentar un inicio menos abrupto de los síntomas y menor compromiso del estado general.



Fig. 11.- Lesiones de coagulación intravascular diseminada características de sepsis meningocócica.

Las manifestaciones de la piel pueden ser el primer signo que establece la sospecha clínica de la meningococemia. Las petequias, presentes en aproximadamente el 60% de los pacientes, son la manifestación más común, pero también pueden aparecer lesiones maculares o maculopapulares. Las petequias generalmente se inician en las zonas articulares y en las axilas, y pueden progresar hasta comprometer cualquier parte del organismo, pero en general respetan las palmas, plantas y la cabeza. Las petequias pueden estar presentes en las superficies mucosas, incluyendo la conjuntiva palpebral. El número de lesiones cutáneas puede aumentar dramáticamente en horas y continuar comprometiendo partes del organismo hasta 24 horas después del inicio de la terapéutica. Las lesiones purpúreas o equimóticas se producen en las infecciones fulminantes y son más específicas de la meningococemia que las petequias (Fig. 11 y 12).



En la experiencia de Pollard y col., que incluye la asistencia de 425 niños graves con enfermedad meningocócica referidos a una unidad de terapia intensiva pediátrica en Inglaterra, se constató que el 80% de los casos probados por un rash característico, se evidenciaron hallazgos de meningococemia. Los que presentaron infección por meningococo desarrollaron el 7 al 10% presentaron sólo hallazgos de septicemia, y el 40% presentaron un cuadro mixto de meningitis con septicemia.

La meningococemia fulminante se ha referido como *purpura fulminans* o síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Rápidamente se hacen evidentes debilidad, aprensión y delirio. Las lesiones en piel se diseminan, son predominantemente purpúricas y equimóticas. Puede hacerse evidente una insuficiencia cardíaca, edema pulmonar y signos de severo deterioro de la perfusión periférica. La disfunción miocárdica está presente en la mayoría de los pacientes con meningococemia fatal y es generalmente más severa en los adultos.

El cuadro clínico de shock séptico domina la presentación de los pacientes con meningococemia fulminante. El shock séptico resulta de la pérdida de volumen plasmático circulante debido al aumento de la permeabilidad vascular, mal distribución del volumen

intravascular debido a cambios en el tono vasomotor, deterioro de la función miocárdica y alteración del metabolismo celular. El aumento de la permeabilidad vascular se desarrolla rápidamente en el curso de la meningococemia. La pérdida de proteínas plasmáticas, incluyendo albúmina y agua, desde el espacio intravascular al intersticio produce hipovolemia, disminución de la presión de llenado de las cavidades cardiacas y disminución del volumen minuto cardiaco. A ello se agrega en forma invariable la depresión de la función miocárdica. Clínicamente, el paciente presenta taquicardia, extremidades frías y cianóticas, disminución del volumen urinario, taquipnea, hipoxia, confusión y disminución del nivel de conciencia. La hipotensión puede ser un signo tardío, en particular en niños.

En aquellos que no responden a la terapéutica se constata insuficiencia renal aguda, acidosis, hipoxia e hipotensión refractarias, asociado a cianosis distal de los miembros. La coagulación intravascular diseminada es un hallazgo habitual, asociada a petequias y sangrado gingival, gástrico o de los sitios de punción.

DIAGNÓSTICO

La presencia de una enfermedad febril grave con petequias plantea múltiples diagnósticos diferenciales (Tabla 9).

Tabla 9.- Diagnósticos en 319 niños con fiebre y petequias (Nguyen Q. y col., y Baker R. y col.).

Sepsis bacteriana	39 (12%)
<i>Neisseria meningitidis</i>	26 (8,2%)
<i>Hemophilus influenzae</i> tipo b	9 (2,8%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (0,6%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (0,6%)
Otras infecciones bacterianas	68 (21,3%)
<i>Escherichia coli</i> (urinaria)	3 (0,9%)
Faringitis estreptocócica	23 (7,2%)
Neumonía por micoplasma	1 (0,3%)
Otras neumonías	11 (3,4%)
Otitis media	30 (9,4%)
Enfermedad por rickettsias	1 (0,3%)
Enfermedades virales	195 (61,1%)
Enfermedad por enterovirus	9 (2,8%)
Meningitis aséptica	16 (5,0%)
Infección por adenovirus	1 (0,3%)
Virus sincitial respiratorio	12 (3,8%)
Otros virus posibles	157 (49%)
Misceláneas	25 (7,9%)

Se debe tener en cuenta que el diagnóstico inicial de meningococemia es clínico, y el tratamiento no puede ser demorado mientras se esperan resultados de laboratorio confirmatorios. Los marcadores de una respuesta de fase aguda, como la leucocitosis o el aumento de la proteína C reactiva, pueden estar ausentes en el inicio de la enfermedad, especialmente en los casos graves. Por otra parte, en el 50% de los casos de sospecha clínica de enfermedad meningocócica, no existen evidencias de laboratorio de la enfermedad (cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo o tests de detección de antígenos).

El diagnóstico de meningococemia se confirma por el aislamiento de *N. meningitidis* de los cultivos de sangre. La sangre para cultivos debe ser obtenida en lo posible antes de la administración de antibióticos. El germen puede también aislarse de otros sitios estériles tales como líquido cefalorraquídeo, y menos frecuentemente de líquido sinovial, pleural o pericárdico. Los extendidos obtenidos por punción o raspado de las lesiones petequiales permiten la detección del diplococo en el 70% de los casos. En casos raros con alto grado de bacteriemia, los organismos pueden ser vistos en el extendido de sangre periférica y en LCR (Fig. 12).

Se han desarrollado tests serológicos rápidos para detectar los polisacáridos capsulares de la *N. meningitidis* en LCR, orina, y en algunos casos en suero u otros líquidos biológicos. Los métodos comerciales se basan en un test de aglutinación de particulares de látex y en un test de coaglutinación con estafilococos. La aplicación más útil de estos tests son los casos de infecciones parcialmente tratadas, debido a que los antígenos persisten en sangre luego de la administración de antibióticos, aun cuando los cultivos sean negativos.

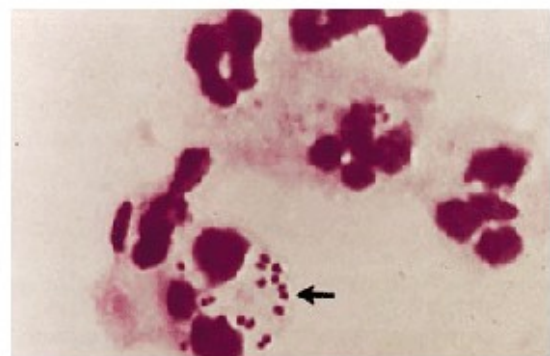
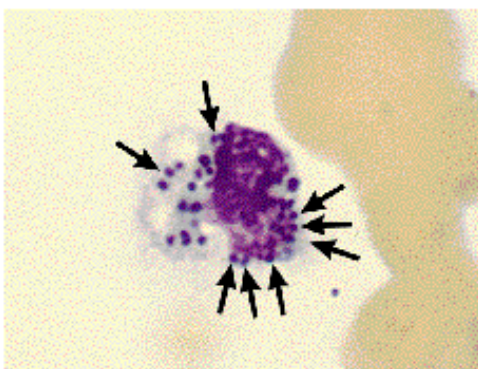


Fig. 12.- Visualización del meningococo en sangre periférica y en líquido cefalorraquídeo, dentro de leucocitos polimorfonucleares.

Los análisis de reacción de polimerasa en cadena (PCR) ofrecen la ventaja de detectar serogrupos específicos de *N. meningitidis* y no requieren organismos vivos para obtener un resultado positivo. Los tests de PCR para *N. meningitidis* no están disponibles comercialmente en EE.UU., pero esta técnica ha sido utilizada en Europa desde el año 1996, y en el año 1998, el 35%

de los casos de enfermedad meningocócica en Inglaterra fueron confirmados exclusivamente por PCR.

La punción lumbar puede asociarse en forma temporal con deterioro hemodinámico o neurológico en algunos pacientes con enfermedad meningocócica debido a la exacerbación del compromiso cardiorrespiratorio o al riesgo de herniación cerebral. Por lo tanto, la misma debe ser evitada cuando existe insuficiencia cardiorrespiratoria, aumento de la presión intracraneana o coagulopatía. Algunos autores recomiendan evitar o diferir la punción lumbar en pacientes con enfermedad meningocócica obvia, debido a que la información adicional que provee el procedimiento adiciona poco al diagnóstico y al tratamiento.

INDICADORES PRONÓSTICOS

La mortalidad global de la enfermedad meningocócica es del 8 al 10%, produciéndose la mayoría de las muertes en pacientes que presentan signos y síntomas de meningococemia. Varios investigadores han diseñado sistemas de escores utilizando parámetros clínicos y de laboratorio disponibles en el momento de la presentación para pronosticar la evolución de la infección (Tablas 10 y 11).

Tabla 10.- Factores pronósticos en la meningococemia aguda (Gedde-Dall y col.)

- 1.- pH sanguíneo < 7,35 es el mejor factor aislado predictivo de una evolución fatal seguido por:
trombocitopenia
bajo recuento de glóbulos blancos (< 10.000 mm³)
hipotensión
presencia de cianosis y equimosis
- 2.- La mortalidad en pacientes entre 5 y 19 años es menos de la mitad que en los pacientes menores o mayores de tales edades.
- 3.- El comienzo de hemorragias en la piel dentro de las 12 horas previas a la admisión al hospital parece no ser un indicador mejor que la aparición de lesiones a partir de la admisión

Tabla 11. Score pronóstico en septicemia meningocócica (Glasgow)

Presión arterial sistólica < 75 mmHg, edad < 4 años	
Presión arterial sistólica < 85 mm Hg, edad > 4 años	3
Diferencia temperatura piel/rectal > 3°C	3
Escore de Glasgow < 8 o deterioro en más de 3 puntos en 1 hora	3
Deterioro de la condición clínica percibida en la hora anterior al score	2
Ausencia de meningismo	2
Rash purpúrico extenso o equimosis diseminadas	1

Déficit de bases > - 8.0	1
Máximo escore	15

El escore pronóstico de Glasgow es de tipo clínico, se puede calcular en forma rápida y repetida, y permite una buena predicción de la mortalidad en UTI. Las conclusiones obtenidas indican que el valor de 9 o más es sensible en el 100%, específico en el 95% y tiene un valor predictivo positivo de 74% para establecer la mortalidad.

TRATAMIENTO

La meningococemia es una emergencia médica. Dependiendo que predomine el cuadro séptico o la meningitis, el problema terapéutico mayor será el shock o el aumento de la presión intracraneana. En algunos casos, ambos están presentes, y en otros, con enfermedad leve o moderada, no existen ni shock ni aumento de la presión intracraneana.

La sospecha temprana y la pronta administración de antibióticos son elementos críticos en el tratamiento de la meningococemia. Aunque los antibióticos deben ser administrados por vía intravenosa, si no se logra un rápido acceso se puede administrar la primera dosis por vía intramuscular hasta obtener un acceso venoso adecuado. El inicio inmediato de la antibiototerapia es fundamental, ya que se ha comprobado que la mayoría de los casos fatales se producen dentro de las primeras 12 a 24 horas desde el inicio de los síntomas.

La penicilina G es el antibiótico de elección para los aislamientos susceptibles. En general se administran antibióticos con un espectro más amplio, tales como la cefotaxima o la ceftriazona, en forma inicial en el paciente con meningitis o sepsis hasta confirmar el diagnóstico por cultivos.

La dosis de penicilina para los niños es de 250.000 a 300.000 U/kg/día intravenosa en dosis dividida cada cuatro a seis horas, por un mínimo de cinco días, o más en los casos complicados. La dosis para los adultos es de 12 a 24.000.000 U/día, en dosis dividida cada cuatro horas.

En España, las cepas de meningococo con resistencia a la penicilina alcanzan al 48%. El mecanismo de resistencia está originado en una disminuida afinidad del antibiótico para las PBP bacterianas. Aunque los pacientes infectados con cepas que exhiben alta resistencia no responden al tratamiento con penicilina, esta droga parece mantener su eficacia en pacientes con resistencia moderada. Los pacientes con cepas resistentes a la penicilina tienen una susceptibilidad reducida a la cefuroxima, pero la cefotaxima y la ceftriazona son activas.

En los pacientes con meningococemia es fundamental el cuidado de soporte intensivo. Al ingreso, se debe obtener rápidamente un adecuado acceso venoso. Se deben monitorizar la función cardíaca, el estado ácido base y la función pulmonar.

Todos los pacientes con meningococemia requieren aporte de fluidos. Los pacientes en shock séptico presentan vasodilatación y un síndrome de pérdida capilar que puede requerir altos volúmenes de aporte para mantener la presión arterial y corregir la hipovolemia. Puede ser

necesario el control de la presión venosa central o de la presión capilar pulmonar para evitar el desarrollo de edema pulmonar. Los pacientes que mueren de meningococemia presentan una presión venosa central y una presión capilar pulmonar persistentemente bajas. Los estudios hemodinámicos en niños indican que existe en forma asociada una disfunción miocárdica y una elevación de la resistencia vascular periférica. Si la resucitación con fluidos no es suficiente para restablecer la perfusión periférica se deben administrar agentes inotrópicos.

No es recomendable el tratamiento con corticoides en todos los pacientes con meningococemia. Su uso ha sido propuesto en pacientes con síndrome de Waterhouse-Friderichsen debido a la posibilidad de insuficiencia suprarrenal. El uso de dosis farmacológicas de corticoides también ha sido sugerido por sus posibles efectos benéficos en la reducción de la respuesta inflamatoria.

Debido a que los pacientes con meningococemia generalmente tienen hallazgos clínicos y de laboratorio de CID, se ha propuesto la administración de bajas dosis de heparina con plasma fresco congelado. La terapéutica con heparina no ha demostrado ser beneficiosa y probablemente no esté indicada. Recientemente se ha incorporado el empleo de la proteína C activada en el tratamiento de la meningococemia.

Teniendo en cuenta la patogénesis del cuadro, se han propuesto distintos esquemas de tratamiento con mediadores antiinflamatorios, incluyendo agentes antiendotoxina y anticitoquinas. Algunos informes anecdóticos de hemofiltración/diálisis sugieren que esta técnica tendría alguna utilidad para la eliminación de mediadores inflamatorios.

La enfermedad meningocócica se extiende en el ámbito familiar y en los contactos próximos, por lo que es recomendable que todos los contactos reciban quimioprofilaxis tan pronto como sea posible. El agente debe ser capaz de penetrar en la vía aérea superior y erradicar el estado de portador, con lo cual se previene la enfermedad. La rifampicina continúa siendo la droga de elección para la quimioprofilaxis, debiendo administrarse en dosis de 10 mg/kg hasta un máximo de 600 mg, cada 12 horas por cuatro dosis. En adultos se puede utilizar una dosis única de ciprofloxacina de 500 mg por vía oral. En mujeres embarazadas se debe administrar una dosis única de 250 mg de ceftriazona intramuscular.

BIBLIOGRAFÍA

- Baker R., Seguin J., Leslie N.: Fever and petechiae in children. *Pediatrics* 84:1051-1989
- Busund R., Straume B., Revhaug A.: Fatal course in severe meningococcaemia. Clinical predictors and effective transfusion therapy. *Crit Care Med* 21:1699-1993
- Crum N., Chapman F., Russell K.: The many faces of meningococcal disease. *Infect Dis Clin Pract* 13:5-2005
- Faust S., Levin M., Harrison O.: Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 345:408-2001
- Gedde-Dahl T., Bjark P., Hoiby E.: Severity of meningococcal disease. Assessment by factors and scores and implications for management. *Rev Infec Dis* 12:973-1990
- Goldschneider I., Gotschlich E.: Human immunity to the meningococcus. *J Exp Med* 129:1307-1969
- Kennedy N., Duncan A.: Acute meningococcaemia: recent advances in management. *Anaesth Intens Care* 24:197-1996

- Nguyen Q., Nguyen N., Weiner L.: Incidence of invasive bacterial disease in children with fever and petechiae. *Pediatrics* 74:77-1984
- Pollard A., Britto J., Nadel S.: Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 80:290-1999
- Rosenstein N., Perkins B., Stephens D.: Meningococcal disease. *N Engl J Med* 344:1378-2001
- Salzman M., Rubin L.: Meningococemia. *Infect Dis Clin North Amer* 10:709-1996
- Sinclair J., Skeoch C., Hallworth D.: Prognosis of meningococcal septicaemia. *Lancet* ii:38 1987
- Thompson A., Sill J.: Validation of the GMSPS: a 10 year retrospective survey. *Crit Care Med* 19:26-1991
- Van der Kaay D., Kleijn E., de Rijke Y.: Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease. *Intensive Care Med* 28:1606-2002

EPIGLOTITIS

EPIDEMIOLOGÍA

La epiglotitis fue descrita originalmente como una enfermedad de los adultos. Sin embargo, a partir de la década de 1950 la epiglotitis se convirtió en una enfermedad de los niños. El empleo reciente de la vacunación contra el *Haemophilus* ha producido una declinación considerable en el número de niños con epiglotitis, y la enfermedad nuevamente se ha hecho más común en los adultos. En 1980 la relación niños/adultos era de 2,6:1, pero en el año 1993 había declinado a 0,4:1.

La mortalidad en niños es en la actualidad cercana al 1%, pero en el adulto puede variar entre 6 y 7%, alcanzando en algunas series al 20%. Parte de esta variación en la mortalidad puede resultar del retardo en establecer el diagnóstico, habiéndose establecido que el primer médico que ve al paciente con epiglotitis hace el diagnóstico en sólo el 35 al 70% de los casos.

La incidencia de la epiglotitis en el adulto es de alrededor de 1/100.000 casos por año. La edad promedio está entre los 42 y los 47 años, y la enfermedad afecta con más frecuencia a los varones.

ETIOLOGÍA

Múltiples microorganismos se han implicado en el origen de la epiglotitis. En la mayoría de los casos, sin embargo, no se realiza la identificación del germen. Los patógenos más comúnmente identificados son el *Haemophilus influenzae* y el estreptococo β hemolítico. En algunos casos se ha postulado la etiología viral, pero con excepción del virus herpes simples ningún otro virus ha sido identificado con seguridad.

El desarrollo de epiglotitis secundaria a organismos atípicos se ha relacionado con la presencia de deterioros inmunológicos. Así, se han descrito casos por *Aspergillus*, *Klebsiella*, *Candida* y otros, en pacientes portadores de EPOC, SIDA, alcoholismo, empleo de esteroides, historia de esplenectomía y enfermedades malignas.

CUADRO CLÍNICO

La epiglotitis es un síndrome producido como resultado de la inflamación, habitualmente producida por infección, que afecta a la epiglotis y a los tejidos adyacentes, razón por la cual algunos autores la denominan supraglotitis. Los síntomas habituales de la epiglotitis son inflamación severa de garganta en el 100% de los casos, disfagia dolorosa en el 75%, fiebre en el 90%, y respiración corta en el 78%. Otros síntomas incluyen dolor en la parte anterior del cuello y sensación de nariz tapada. Los signos incluyen linfadenopatías y dificultad respiratoria. La palpación de la laringe frecuentemente desencadena un dolor intenso, lo cual debe orientar la sospecha diagnóstica.

En los adultos, a diferencia de los niños, el empleo de la laringoscopia indirecta para visualizar la epiglotis se considera un procedimiento seguro. Cuando se dispone de un nasoendoscopio flexible el mismo constituye el método de elección para la visualización de la laringe. Si se logra visualizar la laringe, el diagnóstico se realiza sin inconvenientes. La epiglotis y los tejidos adyacentes aparecen edematosos e inflamados.

TRATAMIENTO

Los pacientes con diagnóstico de epiglotitis que se presentan con taquicardia, leucocitosis, y una historia de progresión rápida de dificultad deglutoria y respiratoria se encuentran en riesgo significativo de obstrucción respiratoria y deben ser tratados agresivamente. La presencia de taquicardia fuera de proporción con los otros síntomas se considera como un indicador temprano de compromiso potencial de la vía aérea e hipoxemia.

Friedman y colaboradores han descrito un sistema de estadificación para ayudar al manejo clínico de los pacientes con epiglotitis. Los pacientes con una frecuencia respiratoria menor de 20 por minuto y sin dificultad respiratoria se encuentran en Estadio I. Estos pacientes pueden ser manejados en forma conservadora, con observación estrecha en terapia intensiva. Los pacientes con dificultad respiratoria y o frecuencia respiratoria mayor de 20 por minuto (Estadio II) deben ser intubados en la sala de operaciones. Si la intubación no es posible, se debe recurrir a una cricotirotomía o a una traqueotomía en el ambiente controlado de una sala de operaciones. Los pacientes con frecuencia respiratoria mayor de 30 por minuto, o con dificultad respiratoria o hipercapnia o cianosis, se encuentran en Estadio III o IV y requieren inmediata intervención sobre la vía aérea. Otros autores no han encontrado una relación tan estrecha entre la sintomatología y la necesidad de una conducta agresiva.

Los pacientes deben recibir antibióticos en forma inmediata. La droga de elección es una cefalosporina de segunda o tercera generación. Algunos autores proponen el empleo de esteroides, pero no existen ensayos controlados que prueben el beneficio de estas drogas. Otros describen el uso de epinefrina por vía subcutánea o intramuscular. Los síntomas mejoran rápidamente y se puede evitar la intervención sobre la vía aérea.

Una gran proporción de adultos con epiglotitis pueden ser manejados en forma conservadora con observación estrecha en terapia intensiva, sin necesidad de intubación. Existen casos en que el compromiso respiratorio es súbito, incluyendo pacientes que parecen estar estables o aún con mejoría clínica. Se debe disponer de equipamiento para la intubación endotraqueal inmediata y para la cricotirotomía a la cabecera de la cama de todos los pacientes con epiglotitis que se encuentran en tratamiento conservador.

BIBLIOGRAFÍA

- Burkey B., Esclamado R., Morganroth M.: The role of cricothyrotomy in airway management. Clin Chest Med 12:561-1991
- Carey M.: Epiglottitis in adults. Am J Emerg Med 14:421-1996
- Frantz T., Rasgon B., Quesenberry C.: Acute epiglottitis in adults. Analysis of 129 cases. JAMA 272:1358-1994
- Friedman M., Toriumi D., Grybauskas V.: A plea for uniformity in the staging and management of adult epiglottitis. Ear Nose Throat J 67:873-1988
- Mayo Smith M.: Fatal respiratory arrest in adult epiglottitis in the ICU. Chest 104:964-1993
- Takala A., Eskola J., van Alphen L.: Spectrum of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in adults. Arch Intern Med 150:2573-1990

AGENTES BIOLÓGICOS UTILIZADOS EN ATAQUES TERRORISTAS

CONCEPTOS GENERALES

Desde los inicios de la historia se han utilizado una serie de agentes biológicos y químicos con fines homicidas. Recientemente, estos agentes han sido utilizados contra la población civil por grupos terroristas. Los ataques terroristas utilizando estos agentes tienen múltiples implicancias, ya que los mismos producen miedo, ansiedad y pánico en una amplia población. Los agentes biológicos son preferidos para su empleo con estos fines debido a que son razonablemente fáciles de adquirir, su producción no es costosa, y tienen la posibilidad de afectar grandes poblaciones. Los agentes biológicos se seleccionan en base a su toxicidad, facilidad de producción y estabilidad, y capacidad de ser dispersados en un aerosol respirable. Los agentes biológicos más comunes que han sido convertidos en armas de terrorismo incluyen el ántrax, la plaga, la tularemia, la toxina botulínica y el virus de la viruela. Los agentes químicos son más costosos y más difíciles de manufacturar y manipular, por lo que su empleo ha quedado, en general, reservado para la guerra convencional.

A pesar de sus diferentes características, los organismos, virus y toxinas utilizados como armas biológicas comparten una serie de propiedades comunes. La más notable es que pueden ser dispersados en aerosoles de partículas de 1 a 5 μm . El tamaño es crítico si el agente debe permanecer suspendido en el medio ambiente y debe ser inhalado hasta los bronquiolos distales y los alvéolos de las víctimas. Las partículas mayores de 5 μm tienden a ser filtrados en la vía aérea superior. Los aerosoles deben ser dispersados por una tecnología simple, incluyendo dispositivos de uso comercial masivo. La ingesta de alimentos o agua contaminados es otra posible vía de diseminación de un agente biológico. La contaminación deliberada de los alimentos y del agua es

una manera relativamente fácil de distribuir un agente biológico con propósitos de terrorismo, con el potencial de infectar un gran número de personas en una amplia área geográfica.

En la Tabla 12 se indican las manifestaciones que caracterizan a un ataque de bioterrorismo.

Tabla 12.- Hallazgos que caracterizan a un ataque biológico.

1. Aumento y descenso rápido de la curva epidémica en un corto periodo de tiempo (pocas horas o días).
2. A diferencia del ascenso y descenso lento que ocurren en los brotes naturales, existe un aumento rápido en el número de casos
3. Un número desproporcionado de individuos requiriendo asistencia por síntomas similares
4. Gran número de pacientes provenientes de un área geográfica limitada
5. Gran número de casos rápidamente fatales
6. Una menor incidencia de ataque en individuos que se encuentran en ambientes cerrados con respecto a los que se encuentran al aire libre
7. Aparición de una enfermedad poco común que tiene potencial para ser empleada como arma biológica (plaga, ántrax, tularemia, botulismo)
8. Aumento en el número de animales enfermos o muertos
9. Un gran número de casos dentro de las 48-72 horas del inicio del ataque sugiere un agente bacteriano, mientras que aquellos que se presentan en pocas horas sugieren un agente tóxico

El Centro de Control de Enfermedades de EE.UU. (CDC) mantiene una lista, actualizada anualmente (Tabla 13) de los agentes biológicos que deben ser considerados como potenciales armas utilizables en ataques terroristas. Los agentes de categoría A incluyen los clásicos productos capaces de ser diseminados fácilmente, utilizables en aerosol y capaces de producir accidentes masivos. Estos agentes serán analizados en este apartado, e incluyen el *Bacillus anthracis*, la viruela mayor, la toxina del *Clostridium botulinum*, la plaga y la tularemia, además de los agentes productores de las fiebres hemorrágicas virales.

Tabla 13.- Lista de agentes biológicos que pueden ser utilizados en un ataque terrorista (CDC).



que: *Categoría A:* Agentes de alta prioridad que entrañan un riesgo para la seguridad nacional debido a

- Pueden ser fácilmente diseminados o transmitidos persona a persona
- Causan una alta mortalidad con el potencial de producir un impacto público mayor
- Pueden causar pánico público y disrupción del funcionamiento social
- Requieren una atención especial y preparación del sistema público de salud

Los agentes de Categoría A incluyen:

- *Bacillus anthracis* (ántrax)
- Toxina del *Clostridium botulinum* (botulismo)
- *Yersina pestis* (plaga)
- *Francisella tularensis* (tularemia)
- Fiebres hemorrágicas virales

Categoría B: agentes de segunda prioridad que:

- Son moderadamente fáciles de diseminar
- Causan moderada discapacidad y pueden producir mortalidad
- Requieren un alto consumo de capacidad diagnóstica y de vigilancia epidemiológica

Los agentes de Categoría B incluyen:

- *Coxiella burnetti* (fiebreQ)
- *Brucella species* (brucelosis)
- *Burkholderia mallei*
- Toxina del *Ricinus communis* (castor)
- Toxina épsilon del *Clostridium perfringens*
- Enterotoxina B del *Staphylococcus*
- Agentes diseminados por alimentos o agua: especies *Salmonella*, *Shigella dysenteriae*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholera*, *Cryptosporidium parvum*

Categoría C: patógenos emergentes que tienen el potencial de ser utilizados como armas biológicas:

Los agentes de categoría C incluyen:

- Virus Nipah
- Hantavirus
- Fiebre hemorrágica por picadura de artrópodos
- Encefalitis por picadura de artrópodos
- Fiebre amarilla
- TBC multiresistente

Muchos médicos nunca han visto un caso causado por alguno de estos agentes. Muchas de estas enfermedades se presentan con síntomas y signos inespecíficos. Los casos iniciales en un brote generalmente son mal diagnosticados o permanecen sin diagnóstico. El diagnóstico de alguna de estas enfermedades en un área externa a la zona geográfica habitual, o que ocurre en un área donde el vector necesario está ausente, sugiere la posibilidad de un ataque terrorista. La aparición súbita de una enfermedad severa no diagnosticable en una coincidencia geográfica y temporal también debe sugerir bioterrorismo. En muchas epidemias de una enfermedad natural, existe un aumento progresivo del número de casos, a diferencia de lo que ocurre en los ataques terroristas, en que se produce la ocurrencia de muchos casos en forma simultánea. Cuando se sospechan, estos casos deben ser rápidamente notificados a las agencias gubernamentales de salud. Los exámenes necesarios para el diagnóstico de estas enfermedades habitualmente no están rápidamente disponibles y deben requerirse a algún ente gubernamental. Algunos de estos agentes biológicos son altamente contagiosos, y el manejo del material infectado debe ser realizado con medidas de bioseguridad de alto nivel.

ANTRAX

El *Bacillus anthracis* es una bacteria Gram positiva, aerobia, inmóvil, formadora de esporas. La forma vegetativa es incapaz de sobrevivir fuera de un huésped de sangre caliente, y los recuentos de colonia no son detectables en el agua luego de 24 horas. Sin embargo, las formas esporuladas son capaces de sobrevivir por extensos periodos de tiempo en el suelo y otras superficies. Como arma biológica el *Bacillus anthracis* puede ser dispersado como un aerosol. Clínicamente, esta forma puede producir el ántrax inhalatorio, la forma más mortal de la enfermedad, que normalmente es rara. También pueden producirse formas cutáneas y gastrointestinales. La forma cutánea no se considera letal con los regímenes antibióticos actuales, y la forma gastrointestinal es extremadamente rara.

El ántrax ocurre naturalmente más comúnmente en herbívoros que ingieren material del suelo contaminado. La infección humana se produce luego del contacto con animales o productos de animales infectados. Los individuos con exposición ocupacional a estos animales se encuentran

en riesgo de adquirir ántrax. No ha sido documentada la transmisión interhumana. El ántrax es utilizado como arma biológica debido a la elevada mortalidad de la enfermedad y a la estabilidad de las esporas, que pueden permanecer viables por décadas. Recientemente, en EE.UU. se han descrito varios casos de ántrax diseminados mediante la contaminación de la correspondencia con esporas.

El ántrax inhalatorio ocurre luego que las esporas son ingeridas por los macrófagos alveolares y transportadas a los linfáticos regionales. La germinación tiene lugar entre dos y cinco días pero puede retardarse hasta 60 días, luego de lo cual la enfermedad se extiende rápidamente. Los factores de virulencia mayores son la cápsula antifagocítica y tres toxinas (factor letal, factor edema y antígeno de protección). Las toxinas producen edema, hemorragia y necrosis, produciendo una linfadenitis torácica y una mediastinitis hemorrágica. La muerte se produce a pesar de la administración de antibióticos si los niveles de toxina alcanzan un nivel crítico.

Clínicamente se reconocen dos estadios de la enfermedad. El primer estadio dura entre horas y algunos días y se caracteriza por síntomas inespecíficos como fiebre, escalofríos, debilidad, cefaleas, vómitos, dolor abdominal, disnea, expectoración y dolor precordial. Este estadio puede ser seguido por un corto periodo de aparente normalidad. El segundo estadio se caracteriza por el reinicio súbito de fiebre, disnea, sudoración profusa y shock. En esta etapa aparecen hipocalcemia, hipoglucemia, hiperkalemia, depresión del centro respiratorio y acidosis terminal. En el 50% de los casos se evidencian delirio, meningismo, obnubilación, convulsiones y coma secundario a una meningitis hemorrágica. El compromiso intestinal también es común, siendo secundario a la diseminación hematogena. En el 33% de los casos hay arritmias supraventriculares. La infección severa conduce a la hipotensión y cianosis que progresan rápidamente a la muerte.

La radiografía de tórax es habitualmente anormal. Los cambios mediastinales incluyen ensanchamiento, borramiento paratraqueal y de los hilios y linfadenopatías. Con frecuencia existe derrame pleural, el cual puede ser voluminoso y hemorrágico, reacumulativo, y requerir repetidas toracocentesis (Fig. 13). En la mitad de los pacientes se observan infiltrados pulmonares. La tomografía de tórax es extremadamente útil para determinar la extensión de las adenopatías mediastinales. En presencia de signos meníngeos, el líquido cefalorraquídeo es hemorrágico y la tinción de Gram positiva. Los cultivos de sangre son casi siempre positivos dentro de las 24 horas; sin embargo, los laboratorios generalmente confunden al germen con una contaminación por *Bacillus cereus*.

La deposición de esporas en heridas y abrasiones produce el ántrax cutáneo, que es la forma más común de ántrax natural, siendo responsable del 95% de las infecciones en los países desarrollados (Fig. 14). El periodo de incubación es de 1 a 10 días, con una media de cinco días. Se desarrolla marcado edema local, seguido por la aparición de máculas indoloras pero pruriginosas que aumentan de tamaño hasta producir una úlcera rodeada por pequeñas vesículas que producen una descarga serosanguinolenta rica en organismos. Luego se forma una escara negra, deprimida e indolora. La toxemia con linfangitis y linfadenopatía generalmente acompaña a la lesión. Se han descrito complicaciones tales como hiponatremia, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal, anemia hemolítica y shock séptico. Sin tratamiento antibiótico, la mortalidad alcanza al 20%; con terapia antibiótica, la mortalidad es muy rara.

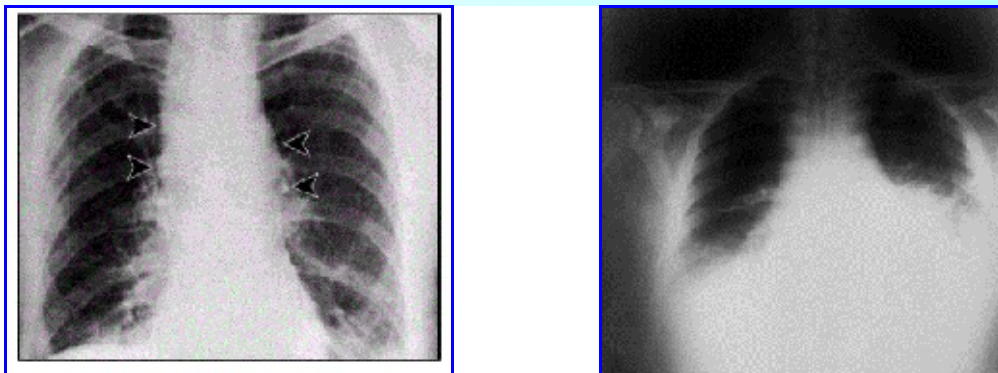


Fig. 13.- Antrax por inhalación. Se observa ensanchamiento mediastinal y derrame pleural (fotografías CDC).



Fig. 14.- Distintas lesiones y estadios de enfermedad del ántrax cutáneo (fotografías CDC).

El ántrax gastrointestinal se caracteriza por dolor abdominal severo seguido por fiebre y signos de septicemia. Esta forma de ántrax habitualmente sigue a la ingesta de carne contaminada no suficientemente cocida y puede tener un periodo de incubación de uno a siete días. Se han descrito formas orofaríngeas y abdominales de la enfermedad. El compromiso de la faringe se caracteriza por la presencia de lesiones en la base de la lengua, disfagia, fiebre y linfadenopatías regionales. La inflamación del intestino produce náuseas, pérdida de apetito y fiebre seguidos por dolor abdominal, hematemesis y diarrea sanguinolenta. En ocasiones se observa ascitis masiva. La muerte ocurre por perforación intestinal o toxemia. La mortalidad se estima entre el 25 y el 60%, no conociéndose los efectos del tratamiento antibiótico precoz sobre la mortalidad.

El periodo que transcurre entre la infección y el comienzo de la enfermedad parece ser inversamente proporcional a la mortalidad. La forma pulmonar es esencialmente fatal si no se trata y tiene un 80% de mortalidad si se trata luego del comienzo de los síntomas. Debido a la rapidez con que se produce la muerte, el retardo en la administración de antibióticos disminuye significativamente la chance de sobrevivir. La mortalidad en el ataque terrorista perpetrado con correspondencias en el año 2001 en EE.UU. fue del 45%, lo cual se atribuye al reconocimiento precoz, al empleo de antibióticos y al tratamiento en terapia intensiva.

La profilaxis posexposición está indicada para prevenir el ántrax inhalatorio luego de una exposición confirmada o sospechada a aerosoles contaminados. En los adultos (incluyendo mujeres embarazadas e inmunosuprimidos) debe ser realizada inicialmente con ciprofloxacina, 500 mg oral cada 12 horas, o doxiciclina, 100 mg cada 12 horas. Si la cepa es susceptible, se puede utilizar la amoxicilina 500 mg oral cada ocho horas. Estos regímenes deben ser utilizados durante 60 días debido a la latencia impredecible del ántrax inhalatorio.

Está disponible una vacuna adsorbida en hidróxido de aluminio realizada con filtrados de cultivos estériles no infectantes de *B. anthracis* atenuados, y la evidencia muestra que protege contra la administración por aerosol. Sin embargo, la vacuna no es recomendable para profilaxis posexposición en trabajadores de salud o en el público. Si está disponible, debe ser utilizada a las 0, 2 y 4 semanas después de la exposición.

El tratamiento de los pacientes con ántrax inhalatorio que han progresado a la forma fulminante debe ser realizado en un ambiente controlado. La infección sistémica se caracteriza por hipotensión, anoxia, y alcalosis respiratoria inicial seguida por acidosis respiratoria y metabólica, todo ello consistente con un estado de shock. Se debe realizar control estricto de la química sanguínea, saturación de oxígeno y electrocardiograma. Es necesario realizar drenaje con tubo de los derrames pleurales, debido a que pueden aumentar rápidamente y agravar la dificultad respiratoria. Los pacientes con compromiso meníngeo pueden requerir esteroides, fenitoina y benzodiacepinas para controlar el edema cerebral y las convulsiones. También pueden requerir asistencia respiratoria mecánica para proteger la vía aérea. La resucitación agresiva con cristaloides y coloides, la corrección de las anormalidades hidroelectrolíticas, y la administración de antibióticos intravenosos son la base del tratamiento de la “sepsis por ántrax“. Se debe utilizar monitoreo hemodinámico invasivo para guiar el reemplazo de volumen. El empleo de vasopresores y de técnicas dialíticas puede ser necesario en distintas etapas de la enfermedad.

Las recomendaciones del CDC para el tratamiento empírico del ántrax inhalatorio en adultos son: ciprofloxacina 400 mg intravenosos cada 12 horas, o doxiciclina, 100 mg intravenosos cada 12 horas durante 14 días. Estas medicaciones deben ser administradas con uno o dos antibióticos adicionales con actividad *in vitro* contra el ántrax (rifampicina, penicilina, ampicilina, vancomicina, imipenem, clindamicina, cloranfenicol o claritromicina). Si la cepa es susceptible a la penicilina, se debe administrar esta droga en dosis de 4.000.000 U cada cuatro horas por vía intravenosa. Los sobrevivientes recientes del ántrax por inhalación en EE.UU. fueron tratados con una combinación de ciprofloxacina, rifampicina y clindamicina. El *Bacillus anthracis* produce cefalosporinas, por lo que el tratamiento con cefalosporinas es inefectivo.

VIRUELA

La vacunación contra la viruela se suspendió a partir del año 1980, cuando la World Health Organization declaró erradicada la enfermedad. Como resultado, la población civil de menos de 30 años de edad es totalmente susceptible. La reintroducción deliberada de la viruela como una enfermedad epidémica constituye un crimen internacional de proporciones sin precedentes, pero en la actualidad debe ser considerada como una posibilidad. La elevada incidencia de transmisión persona a persona de la viruela, su viabilidad fuera del huésped humano, y su alta mortalidad puede

imponer daños colosales en el mundo si la misma es utilizada como un agente de terrorismo biológico.

En un informe reciente, se estimó que si tan solo diez personas fueran infectadas inicialmente por un ataque biológico encubierto con viruela, dentro del año se encontrarían infectadas 224.000 personas si la enfermedad no fuera controlada. Por otra parte, una combinación de cuarentena (remoción del 25% de los casos de la sociedad diariamente) y un programa de vacunación en masa (reducción del número de transmisiones en un 33%) conduciría a resolver la epidemia dentro del año, y el número acumulado de casos sería de 4.200. Para que este escenario fuera posible, se estima que serían necesarias más de 9.000.000 de dosis de vacuna.

La viruela es causada por el virus de la viruela de la familia de Orthopoxvirus. La viruela es altamente infecciosa. La transmisión persona a persona se produce por inhalación de partículas expectoradas o por contacto directo de las membranas mucosas. Los fomites también pueden ser responsables de la diseminación. No se conocen reservorios naturales, ni animales ni insectos, ni vectores. El paciente es más infectivo desde el inicio del rash hasta los 7 a 10 días del mismo. Cuando se forma la escara, la infectividad disminuye rápidamente. Aunque la escara contiene gran cantidad de virus viable, los estudios epidemiológicos y de laboratorio indican que no es especialmente infectiva, presumiblemente debido a que los viriones están firmemente adheridos en la matriz de fibrina.

La infección natural se produce luego del implante del virus en la orofaringe o en la mucosa respiratoria. La dosis infectiva es desconocida, pero se admite que puede ser de pocos viriones. Luego de la migración del virus y su multiplicación en los ganglios linfáticos regionales, se desarrolla una viremia asintomática alrededor del tercer o cuarto día, seguida por la multiplicación del virus en el bazo, médula ósea y ganglios linfáticos. Comienza una segunda viremia alrededor del octavo día y es seguida por fiebre y toxemia. El virus, contenido en los leucocitos, se localiza luego en los pequeños vasos sanguíneos de la dermis y en la mucosa oral y faríngea, y subsecuentemente infecta a las células adyacentes.

Al final del periodo de incubación de 12 a 14 días, el paciente presenta fiebre elevada, mal estado general y postración con cefaleas y dolor de espalda. En ocasiones aparece dolor abdominal severo y delirio. Luego aparece un rash maculopapular en la mucosa de la boca y faringe, cara y extremidades, y se extiende al tronco. Dentro de uno o dos días, el rash evoluciona en forma característica.

Las manifestaciones clínicas de la viruela son de cinco tipos. El tipo clásico u ordinario es responsable del 90% de los casos con una mortalidad del 30%. El tipo modificado ocurre en el 25% de los no vacunados y 2% de los vacunados, con mortalidad excepcional. El tipo plano o forma maligna ocurre en el 7% de los casos y se caracteriza por una evolución lenta de lesiones planas focales en la piel y severa toxicidad sistémica. Presenta una mortalidad del 95% en los sujetos no vacunados y del 33% en los vacunados. El tipo hemorrágico, que se produce en el 3% de los casos, es uniformemente fatal y se caracteriza por manifestaciones hemorrágicas difusas y una rápida progresión a la muerte aun antes de que las lesiones cutáneas hayan desaparecido. La viruela menor es una forma menos severa, con pocos síntomas constitucionales y un rash menos significativo.

El tipo clásico de la enfermedad comienza en forma aguda con pródromos, seguidos por un enantema de la lengua, boca y orofaringe. Al día siguiente se produce un rash centrífugo discreto, caracterizado por máculas rojizas de 2 a 3 mm que comienzan en la cara, manos y brazos (Fig. 14).

Estas máculas progresan para hacerse pápulas y luego vesículas de 3 a 5 mm y que se diseminan hasta cubrir todo el organismo hacia el cuarto o séptimo día. Las lesiones predominan en cara y miembros, con menor afectación del tronco (Fig. 15). Es característica la localización en palmas de manos y plantas de pies (Fig. 16). Al octavo día se forman pústulas de 4 a 6 mm. En los próximos días, las pústulas se agrandan y presentan una depresión central. Luego se aplanan y se hacen más confluentes. Es característico que las lesiones en todas las partes del cuerpo se encuentran en el mismo estadio de desarrollo. Durante esta fase de rash, aparece otro pico febril. Hacia el día 13 las lesiones comienzan a secarse y durante la próxima semana se separan dejando lesiones deprimidas y depigmentadas. Rara vez se produce una infección secundaria de las lesiones. Las complicaciones incluyen panoftalmítis e infección secundaria causando ceguera en el 1% de los niños, y encefalítis en el 1%.



Fig. 14.- Secuencia evolutiva de las lesiones cutáneas de la viruela clásica (Archivo OMS).



Fig. 15.- Localización preferencial de las lesiones de la viruela.



Fig. 16.- Localización de las lesiones en manos y pies.

Las lesiones que primero aparecen en la boca y faringe se ulceran rápidamente debido a la ausencia de un estrato corneo, liberando gran cantidad de virus en la saliva. Los títulos de virus en la saliva son altos durante la primera semana de la enfermedad, correspondiendo con el periodo en el cual el paciente es más infectivo. Aunque en algunos casos el virus puede ser detectado en exudados tomados de la orofaringe cinco o seis días antes de que se produzca el rash, la transmisión no se produce durante este periodo.

La forma hemorrágica, uniformemente fatal, se produce en todas las edades y en ambos sexos, pero las mujeres embarazadas parecen ser particularmente susceptibles. La enfermedad presenta un periodo de incubación más corto y se caracteriza por pródromos severamente invalidantes con fiebre alta y dolor de cabeza, tronco y abdomen. Rápidamente se desarrolla un

eritema, seguido por petequias y franca hemorragia en la piel y membranas mucosas. La muerte se produce entre el quinto y el sexto día después del inicio del rash.

En la forma plana o maligna, el comienzo abrupto y los síntomas constitucionales son similares a la forma hemorrágica. Las lesiones confluentes se desarrollan lentamente, no progresan al estadio pustular sino que permanecen como una superficie blanda y plana. La piel tiene la apariencia de una zona finamente granular de color rojo, en ocasiones con hemorragia. Si el paciente sobrevive, las lesiones desaparecen gradualmente sin formar escaras, o en los casos severos, se produce una gran descamación.

La muerte en el tipo clásico de la enfermedad es más común durante la segunda semana. La incidencia de muerte parece estar directamente relacionada con el grado de confluencia de las lesiones. El grado de confluencia tiene una relación directa con la magnitud de secuestro de fluidos y pérdida proteica durante los estadios vesicular y pustular. La presencia de insuficiencia renal, alteraciones electrolíticas, pérdida proteica y cambios metabólicos son similares a los observados en grandes quemados y probablemente justifican la mayor morbilidad del shock, infección y muerte. La infección bacteriana secundaria no es común, y la muerte muy probablemente resulte de la toxemia asociada con los complejos inmunes circulantes y los antígenos solubles del virus.

La demostración del virus en microscopía electrónica es confirmatoria de un orthopoxvirus, y la agregación de las partículas virales, denominadas cuerpos de Guarnieri en microscopía óptica, si bien es útil, no permite discriminar la viruela de otros virus orthopox. El diagnóstico definitivo se realiza por aislamiento del virus en cultivos de membrana coriónica y ulterior evaluación con técnica de PCR.

El diagnóstico diferencial de la viruela incluye la varicela, eritema multiforme con bullas, varias dermatitides, sífilis secundaria, varias reacciones cutáneas a drogas y sarampión atípico. La varicela es más infectiva que la viruela, tiene menos pródromos, tiene un rash más centrípeto, una evolución asincrónica del rash, una rápida formación de escaras (una semana) y una incidencia de muerte del 1%. Las formas hemorrágicas de la viruela pueden plantear diagnósticos problemáticos, ya que pueden simular una meningococemia severa, coagulación intravascular diseminada de otra causa, síndrome de Stevens-Johnson o fiebre hemorrágica por Filovirus.

En presencia de un caso de viruela se debe proceder a estrictas medidas de aislamiento de contacto y de partículas aéreas, en una habitación presurizada en forma negativa. En caso de requerir internación, estos pacientes deben ser sometidos a un estricto balance electrolítico y nutricional, en especial en aquellos con rash confluyente, o formas planas o hemorrágicas de la enfermedad. Se debe realizar un meticuloso cuidado de la piel. No existe un tratamiento definitivo de la enfermedad, aunque se han realizado ensayos favorables con el antiretroviral cidofovir, corrientemente aprobado para el tratamiento de la corioretinitis por CMV.

La vacunación se realiza con una vacuna reconstituida que debe aplicarse con una aguja bifurcada a través de 15 sitios de puntura en la piel sobre la zona deltoidea sin que salga sangre. La vacunación exitosa se confirma por la aparición de una pústula de Jenner dentro de la semana. La vacunación adecuada provee inmunidad por 10 años y 20 años con la revacunación. En el contexto de un ataque biológico, se deben vacunar todos los contactos directos de pacientes dentro de los cuatro días, todos los individuos involucrados en el cuidado de pacientes y el personal de

laboratorio. Las contraindicaciones para la vacunación incluyen los estados de inmunosupresión, infección por VIH, historia de enfermedades dermatológicas exfoliativas y embarazo. Las complicaciones de la vacunación incluyen infección, vaccinia generalizada, eczema vacciniatum, encefalitis postvaccinal y vaccinia gangrenosa.

PLAGA

La *Yersinia pestis* es un cocobacilo inmóvil, Gram negativo, que es el agente causal de la plaga. Históricamente fue responsable de tres pandemias, matando a millones de personas a través de las centurias e influenciando la cultura y la política a través del mundo. La dispersión por aerosol sería la ruta más probable de liberación durante un ataque terrorista.

La plaga humana ocurre en todo el mundo y es endémica en algunos lugares. Los roedores urbanos y rurales son el reservorio natural. El vector de transmisión es la pulga de la rata *Xenopsylla cheopis*. Los humanos son huéspedes accidentales luego de haber sido picados por una pulga infectada. Los humanos rara vez son responsables de la propagación de la enfermedad, excepto cuando padecen la forma neumónica.

Los humanos contraen la plaga por picadura de una pulga infectada, inhalación de secreciones respiratorias de animales o humanos con la forma neumónica de la enfermedad, o por el manipuleo directo de tejido animal infectado. La primera es la ruta más común. Los humanos son generalmente infectados cuando se produce una mortalidad generalizada en el reservorio animal y las pulgas huyen buscando un huésped alternativo.

La *Yersinia pestis* tiene una serie de factores de virulencia incluyendo los antígenos V y WW, la endotoxina, la cápsula, coagulasas y fibrinolisin. Las bacterias inoculadas en la piel por una pulga infectada son fagocitadas por los mononucleares. El germen se multiplica intracelularmente, eventualmente lisa a la célula, luego de lo cual se hace resistente a una ulterior fagocitosis. La bacteria transportada por los linfáticos a los ganglios regionales aumenta en número extracelularmente, causando inflamación y necrosis hemorrágica, dando origen al clásico bubón.

Las personas infectadas por vía cutánea desarrollan la plaga bubónica y una pequeña minoría puede desarrollar una sepsis sin bubones, forma de plaga denominada plaga septicémica primaria. Ni la plaga bubónica ni la septicémica se diseminan en forma directa persona a persona. Un pequeño porcentaje de pacientes con plaga bubónica o septicémica desarrolla una forma secundaria de neumonía y puede diseminar la enfermedad con las partículas respiratorias. Las personas que contraen la enfermedad por esta ruta desarrollan una plaga neumónica primaria.

El periodo de incubación para la peste bubónica es de dos a ocho días. Se presenta con el inicio súbito de fiebre, escalofríos, debilidad y cefaleas. En horas a un día, el paciente reconoce el bubón, que se caracteriza por su inicio súbito, con la piel que lo rodea eritematosa, marcado edema perilesional, y dolor extremo que limita la motilidad de la zona. Los bubones se producen en las zonas inguinal, axilar o cervical, y son firmes, extremadamente tensos y no fluctuantes, alcanzando de uno a diez centímetros de diámetro. En ocasiones aparecen pústulas o ulceraciones en la piel en el sitio de la picadura de la pulga.

Los pacientes se deterioran rápidamente en dos a cuatro días, con fiebre elevada, taquicardia, mal estado general, cefaleas, vómitos, escalofríos, alteraciones del estado mental, postración y dolor torácico, progresando eventualmente al shock séptico. Durante este periodo pueden aparecer signos de coagulación intravascular diseminada. La diseminación hematógena puede dar lugar a complicaciones tales como la neumonía (5 al 15% de los pacientes), meningitis, absceso hepáticos y esplénicos y endoftalmitis. En última instancia aparecen signos de fallo multiorgánico y Síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Una minoría de pacientes se presenta con la fase septicémica de la enfermedad (plaga septicémica primaria) sin bubones. Un hallazgo característico es el dolor abdominal severo. Los pacientes en este grupo son más viejos, aparecen más tóxicos, se presentan más precozmente y son hospitalizados más rápidamente que los pacientes con plaga bubónica. Tiene una elevada mortalidad.

La plaga neumónica primaria se produce por inhalación de bacterias aerosolizadas de pacientes que presentan compromiso pulmonar secundario a una plaga bubónica fulminante o de animales, en particular gatos, con neumonía secundaria. Esta sería también la forma más probable de producción de la enfermedad en un ataque terrorista. La neumonía primaria es la forma más letal de la enfermedad, con un periodo de incubación de uno a tres días. La neumonía primaria se manifiesta bruscamente con fiebre, escalofríos, cefaleas, dolores generalizados y debilidad. A medida que la enfermedad progresa, aumenta la tos, la producción de esputo, el dolor torácico, la hemoptisis y la hipoxia, progresando rápidamente a una franca insuficiencia respiratoria. La presencia de hemoptisis debe alertar sobre la posibilidad de una plaga neumónica primaria, siendo menos probable su presencia en el ántrax por inhalación. No hay características radiográficas patognomónicas de la plaga neumónica primaria. Puede ser típica una patente rápidamente progresiva de infiltrados intersticiales, frecuentemente con consolidación lobar. El diagnóstico precoz de los casos individuales requiere un alto índice de sospecha en áreas sin plaga endémica. La muerte se produce entre dos y cinco días desde el inicio de los síntomas.

La plaga neumónica primaria es altamente infectiva desde el inicio de la enfermedad. Los pacientes afectados no están debilitados como los que presentan la forma bubónica o septicémica de la enfermedad y son capaces de toser y expectorar en forma vigorosa. La neumonía secundaria, por otra parte, es el resultado de la diseminación hematógena de la enfermedad, y el paciente habitualmente está enfermo por varios días, debilitado, y es incapaz de expectorar vigorosamente, siendo por lo tanto menos infectivo. Sin embargo, tanto las formas primaria como secundaria de la plaga neumónica deben ser consideradas como extremadamente infectantes.



Fig. 17.- Lesiones en un paciente con plaga natural. A: bubones cervicales, B: lesiones equimóticas en el muslo, C: necrosis digital por CID (JAMA: 283 No. 17, May 3, 2000).

Las características de la plaga luego de su uso como arma biológica difieren sustancialmente de la infección natural. La diseminación intencional de la plaga muy probablemente se produzca con un aerosol de *Y. Pestis*. Como consecuencia se produciría un brote de plaga neumónica con síntomas que simulan la enfermedad respiratoria severa primaria. El número de personas afectadas dependerá de la cantidad de agente biológico utilizado, características de la cepa, condiciones ambientales y métodos de aerosolización. Los síntomas comenzarían uno a seis días después de la exposición, y los individuos morirían rápidamente después del inicio de los síntomas.

Los exámenes de sangre de rutina no son específicos. La bacteriemia inicialmente es transitoria, sólo el 27% de los hemocultivos son positivos a la presentación. La sangre, el esputo, el aspirado de los bubones, y la tinción de líquido cefalorraquídeo pueden revelar cocobacilos bipolares Gram negativos, mientras que la tinción de Wayson muestra bacilos celestes con cuerpos polares azul oscuros.

Los criterios de laboratorio para el diagnóstico de plaga se han clasificado en presuntivos y confirmatorios. El diagnóstico presuntivo se establece por una elevación de los títulos séricos de anticuerpos contra el antígeno fracción 1 (F1) de la *Yersinia pestis* en un individuo sin historia de vacunación o por la detección del antígeno F1 en un espécimen clínico por inmunofluorescencia. El diagnóstico confirmatorio, por su parte, se establece por el aislamiento de la *Yersinia pestis* de un espécimen clínico o por el aumento en cuatro o más veces en el título de anticuerpos contra el antígeno F1.

Como los pacientes con formas neumónicas de la plaga son altamente infectantes, deben ser colocados bajo aislamiento de contacto respiratorio más protección ocular, además de las otras precauciones estándar, hasta que hayan recibido al menos 48 horas de tratamiento antibiótico apropiado o demuestren mejoría. Los pacientes expuestos asintomáticos no requieren aislamiento pero deben ser informados y tratados al primer signo de tos o fiebre.

El tratamiento requiere la pronta administración de antibióticos, especialmente en las formas septicémicas y neumónicas. Debido a que la bacteria es capaz de inducir un shock séptico severo, se deben realizar maniobras de resucitación adecuadas para evitar la progresión a la forma fulminante. Estos pacientes requieren una agresiva administración de líquidos y pueden necesitar asistencia respiratoria mecánica y empleo de vasopresores.

Las recomendaciones terapéuticas para la plaga neumónica incluyen la administración de estreptomycin, un gramo intravenoso o intramuscular dos veces por día, o gentamicina, 5,0 mg/kg administrado por vía intravenosa o intramuscular una vez por día durante 10 días. Terapias alternativas son la doxiciclina, 100 mg IV dos veces por día durante 14 días; ciprofloxacina, 400 mg IV dos veces por día o levofloxacina 500 mg IV una vez por día durante 10 días; o cloranfenicol, 25 mg/kg IV cuatro veces por día durante 14 días. Esta terapéutica se debe implementar en toda persona expuesta con una temperatura superior a 38,5°C o expectoración de reciente comienzo.

TULAREMIA

La tularemia es causada por una bacteria Gram negativa, facultativa intracelular, inmóvil, de aspecto cocobacilar, la *Francisella tularensis*, que es una de las bacterias con mayor capacidad patogénica, ya que se requiere la inoculación o inhalación de tan solo 10 a 50 organismos para producir la enfermedad. La tularemia es una enfermedad zoonótica de pequeños mamíferos y es transmitida por vectores artrópodos (primariamente garrapatas). La bacteria puede sobrevivir por largos periodos en el suelo, agua y esqueletos de animales. Los humanos pueden infectarse con *F. tularensis* de varios modos, incluyendo la picadura de artrópodos infectivos, la manipulación de tejidos o fluidos de animales infectados, el contacto directo o la ingesta de agua o alimentos contaminados y la inhalación de aerosoles infectivos. Los cazadores y el personal de laboratorio que trabaja con la bacteria están en alto riesgo de desarrollar la enfermedad. No se ha documentado la transmisión de persona a persona.

En teoría, un ataque biológico con tularemia debería realizarse con la forma aerosolizada. La liberación en un área densamente poblada resultaría en el inicio abrupto de un gran número de casos de una enfermedad febril inespecífica comenzando entre tres y cinco días después (periodo de incubación 1 a 14 días) con el desarrollo, en una elevada proporción de casos, de una neumonitis durante los días o semanas siguientes.

Desde el sitio de entrada, la bacteria es ingerida por los macrófagos y transportada a los ganglios regionales. Los órganos preferencialmente afectados son los ganglios linfáticos, pulmón y pleura, hígado, bazo y riñones. Si no se trata, el bacilo inoculado en la piel o en las membranas mucosas se multiplica, se dirige a los ganglios linfáticos donde continúa su multiplicación, y se puede diseminar a cualquier órgano. La bacteriemia es común en la etapa inicial de la infección. La reacción tisular inicial es una necrosis focal, intensamente supurativa, consistente en una gran acumulación de polimorfonucleares, seguida por la invasión de macrófagos, células epitelioides y linfocitos. Las lesiones supurativas se convierten en granulomatosas, con la formación de granulomas con un centro necrótico, en ocasiones con caseosis, rodeado por una lámina de células epitelioides, células gigantes y fibroblastos.

Aunque la diseminación por vía aérea de la *F. tularensis* se debe esperar que produzca principalmente una infección pleuroneumónica, ciertas exposiciones pueden contaminar los ojos, resultando en la tularemia ocular; penetrar la piel lesionada, produciendo la forma ulceroglandular o glandular; o producir una enfermedad orofaríngea con linfadenitis cervical.

El periodo de incubación es de tres a cinco días, dependiendo del tamaño del inóculo. Los pacientes se presentan con el comienzo abrupto de fiebre, escalofríos, cefaleas, disociación temperatura/frecuencia cardiaca, coriza, mal estado general y debilidad. Frecuentemente se presenta tos seca o productiva con dolor subesternal, con o sin signos objetivos de neumonía, tales como esputo purulento, disnea, taquipnea, dolor pleurítico o hemoptisis. En ocasiones existen náuseas, vómitos y diarrea. Pueden existir distintos grados de enrojecimiento de garganta, dolor abdominal, artralgias y mialgias. Si la infección no se trata, se producen anorexia, pérdida de peso y debilidad por periodos de semanas o meses. La enfermedad puede presentarse en una forma ulceroglandular o neumónica.

La tularemia ulceroglandular justifica el 85% de los casos naturales, sucediendo a la manipulación de material contaminado o luego de la picadura de un artrópodo infectado. Se presenta como una úlcera cutánea en el sitio de inoculación a los pocos días del inicio de los síntomas. La úlcera dolorosa puede medir de 0,4 a 3 cm. de diámetro y se asocia con linfadenopatías regionales. Los nódulos linfáticos afectados son tensos, y pueden hacerse fluctuantes y supurar. Una minoría de pacientes se presenta con la forma glandular sin signos de compromiso cutáneo. Las formas oculoglandular y faríngeas constituyen sitios primarios de inoculación; estas formas se asocian con intensa inflamación, edema, hemorragia y formación de granulomas en estos sitios, así como linfadenopatías regionales.

La neumonía tularémica puede ser el resultado de la inhalación de un aerosol contaminado o ser secundaria a la diseminación hematogena desde un sitio distante. La aspiración de un aerosol de *F. tularensis* puede resultar en una enfermedad aguda con signos y síntomas de faringitis, bronquiolitis, pleuroneumonía y compromiso de los ganglios hiliares, acompañada por manifestaciones sistémicas. Una vez establecida, la neumonía tularémica con frecuencia se presenta radiológicamente como una bronconeumonía que involucra uno o más lóbulos. También se pueden observar adenopatías hiliares y derrame pleural. La exposición por inhalación, sin embargo, habitualmente resulta en un cuadro inicial de compromiso sistémico sin signos prominentes del aparato respiratorio.

El término tularemia tifoidea hace referencia a la enfermedad sin linfadenopatía ni signos de puerta de entrada, debiendo diferenciarse de la tularemia por inhalación con compromiso pleuroneumónico. Esta forma ocurre en el 15% de los casos naturales. El inicio es más abrupto, y el paciente aparece más tóxico, con síntomas gastrointestinales que incluyen postración, dolor abdominal y diarrea acuosa. La neumonía se presenta en el 80% de los casos. A diferencia de la plaga neumónica y del ántrax inhalatorio, la tularemia no deteriora rápidamente el estado respiratorio.

Las distintas formas de tularemia pueden progresar a una forma de neumonía grave y shock séptico, con la necesidad de ventilación mecánica y empleo de vasopresores, aunque son muy pocos los casos reportados de esta evolución en la época postantibiótica. La mortalidad alcanza al

35% en las formas neumónicas no tratadas de la enfermedad. Con tratamiento antibiótico apropiada, la mortalidad es menor del 5%.

En forma característica los cultivos de sangre no son positivos, debido a un mal crecimiento en el medio estándar o a un bajo índice de sospecha. Los organismos, sin embargo, pueden ser recuperados de la sangre, úlceras, exudado conjuntival, esputo y exudado faríngeo. El examen microscópico directo utilizando anticuerpos fluorescentes permite un diagnóstico rápido. También se puede utilizar la detección de antígenos, la PCR y el ELISA.

En EE.UU., se ha utilizado una vacuna viva atenuada derivada de una cepa avirulenta para proteger a los individuos que trabajan rutinariamente con *F. tularensis*; sin embargo, esta vacuna no está disponible para el empleo poblacional.

No se requiere el aislamiento de los casos probados de tularemia debido a que no se produce la transmisión interhumana. Se deben aplicar precauciones estándar para el cuidado de los pacientes con lesiones que drenan o neumonía. La decontaminación del piso y los equipos debe ser llevada a cabo con calor y desinfectantes comunes.

Los tratamientos recomendados en los casos esporádicos de infección con *F. tularensis* son la estreptomina, 1 g IM dos veces por día, o la gentamicina, 5 mg/kg IV o IM una vez por día durante 10 días. Tratamientos alternativos son la doxiciclina, 200 mg IV dos veces por día durante 14 a 21 días, o la ciprofloxacina, 400 mg IV dos veces por día durante 10 días o la levofloxacina 500 mg IV una vez por día. En presencia de un ataque masivo, las alternativas recomendadas son la doxiciclina 100 mg dos veces por día por vía oral, o la ciprofloxacina 500 mg dos veces por día por vía oral.

FIEBRES HEMORRAGICAS VIRALES

Los síndromes de fiebres hemorrágicas virales (SFHV) se caracterizan por la presencia de una enfermedad febril aguda caracterizada por mal estado general, postración, signos generalizados de aumento de la permeabilidad vascular, y anomalías de la regulación circulatoria. Generalmente existen manifestaciones hemorrágicas, especialmente en los pacientes más graves, pero ello no produce hemorragias que comprometen la vida. Los signos se producen como consecuencia del daño del endotelio vascular y son un índice de la gravedad particular de la enfermedad en órganos específicos.

Los agentes virales que producen los SFHV son diversos desde el punto de vista taxonómico. Se trata de virus ARN transmitidos a los humanos mediante el contacto con reservorios animales o vectores artrópodos. Los SFHV son infecciones naturales que se encuentran circunscriptas a determinados ámbitos geográficos. El advenimiento reciente de los viajes en avión, así como el incremento en la población, ha aumentado la oportunidad para que los humanos contraigan estas infecciones.

Los agentes de los SFHV son altamente infectivos por aerosolización, y muchos son estables en los aerosoles respirables. Ello hace que satisfagan al menos un criterio para convertirse

en armas biológicas, y muchos tienen el potencial de cumplir otros criterios: replicación fácil en cultivos celulares, producción de enfermedades graves y posibilidad de amplia diseminación.

Epidemiología

Los agentes de los SFHV son grupos taxonómicamente diversos de virus ARN cuyas características principales se indican en la Tabla. Cuatro familias de virus son capaces de producir SFHV: *Arenaviridae*, *Bunyaviridae*, *Filoviridae* y *Flaviviridae*. A pesar de su diversidad, estos virus comparten algunas características comunes. Son virus ARN simples, y tienen una cubierta lipídica. Ello los hace relativamente susceptibles a los detergentes y a los ambientes de bajo pH. Por el contrario, son muy estables a pH neutro, especialmente si existen proteínas. Ello los hace estables en sangre por largos periodos.

Estos virus tienden a ser estables y altamente infectivos como partículas aerosolizables. Esta característica es de gran significación no sólo en el ciclo de transmisión natural de los arenavirus y bunyavirus (de los roedores al hombre) sino que también los hace riesgosos por la posibilidad de transmisión nosocomial. Como grupo, estos virus están unidos a la ecología de sus vectores y reservorios, ya sean roedores o artrópodos. En este sentido, la mayoría de los reservorios tienden a ser rurales, y la historia de los pacientes de permanencia en un ámbito rural es un factor importante para establecer el diagnóstico. La transmisión interhumana es posible, pero es improbable que se produzcan pandemias.

Arenaviridae. Los arenavirus se clasifican en grupos del Viejo Mundo y del Nuevo Mundo. Todos los arenavirus se mantienen en la naturaleza por una larga asociación con un reservorio roedor. Los roedores transmiten el virus a los humanos, y los brotes en general están relacionados con cierta perturbación en el ecosistema que pone al humano en contacto con los roedores.

El virus Lassa produce la Fiebre de Lassa, una enfermedad febril del África Oriental, donde se asocia con el 10 al 15% de las admisiones de adultos febriles al hospital, y alrededor del 40% de las muertes no quirúrgicas. En adición, la Fiebre de Lassa es una enfermedad pediátrica y una causa de alta mortalidad en la mujer embarazada. La mayoría de estas infecciones surgen del contacto con el roedor reservorio, *Mastomys natalensis*.

El virus de Junín produce la Fiebre hemorrágica argentina, cuyo reservorio es el *Calomys colosus*, estando asociado con la actividad agrícola en la pampa húmeda argentina. En Bolivia, el virus Machupo es el agente asociado con la Fiebre hemorrágica boliviana, una enfermedad que produjo un brote en 1960 y casos esporádicos subsecuentes. El virus Guanarito es un nuevo arenavirus que ha producido diversos brotes en Venezuela a partir de 1989. Más recientemente, otro arenavirus, el Savia, se asoció con infecciones fatales en Brasil.

Bunyaviridae. Dentro de los bunyavirus, un patógeno humano importante es el flebovirus productor de la Fiebre del Valle del Rift. Esta enfermedad africana está asociada frecuentemente con un aumento inusual de la población de mosquitos. La fiebre del Valle del Rift también es una enfermedad del ganado doméstico, y las infecciones en humanos son el resultado del contacto con sangre infectada.

Un nairovirus, el productor de la Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, es transportado por las garrapatas, y recientemente se ha asociado con un SFHV particularmente severo en Europa, Africa y Asia. La enfermedad frecuentemente produce un brote pequeño, centrado en un hospital, debido a la hemorragia copiosa que produce y a la naturaleza altamente infectiva de este virus a través de la vía aspirativa.

Los Hantavirus, a diferencia de otros bunyavirus, no se transmiten por artrópodos infectados, sino que infectan al hombre por contacto con roedores infectados y sus excretas. La enfermedad por Hantavirus fue descrita antes de la Segunda Guerra Mundial en Manchuria y luego en las tropas de las Naciones Unidas durante la Guerra de Corea, donde se conoció como Fiebre hemorrágica coreana. El virus prototipo de este grupo, el Hantaan, es la causa de la Fiebre hemorrágica coreana así como de la forma severa de fiebre hemorrágica con síndrome renal. El virus Hantaan tiene como reservorio natural el ratón de campo, *Apodemus agrarius*.

El Hantaan virus está activo en Corea, Japón y China. El virus de Seúl produce una forma leve de síndrome renal, y puede distribuirse mundialmente. Existen otros hantavirus relacionados con enfermedad renal. Recientemente, se ha descrito la forma cardiopulmonar de enfermedad por Hantavirus, en EE.UU., y diversos países de América del Sur (ya descrito en este capítulo).

Filoviridae. Los filovirus incluyen los agentes causales de las fiebres hemorrágicas de Ebola y de Marburg. Estos filovirus son de apariencia muy exótica cuando se observan por microscopía electrónica. El virus de Marburg fue reconocido en 1967 cuando una epidemia letal de SFHV se produjo en Marburg, Alemania, en trabajadores de laboratorio expuestos a la sangre y tejidos de monos africanos que habían sido importados de Uganda. Se produjo una transmisión secundaria al personal médico y familiares de las víctimas. En total se infectaron 31 pacientes, de los cuales murieron nueve. El virus de Marburg se asocia con casos esporádicos y fatales en residentes y viajeros en el sudeste africano.

El virus Ebola está relacionado con el virus de Marburg; se reconoció inicialmente en asociación con brotes explosivos que ocurrieron en forma simultánea en 1976 en pequeñas comunidades en Zaire y Sudan. Se produjo una transmisión secundaria significativa por el uso de material no esterilizado. A partir de allí han surgido casos esporádicos en distintos países, incluyendo EE.UU. Es poco lo que se conoce de la historia natural de los filovirus.

Flaviviridae. Los flavivirus incluyen los agentes de la Fiebre amarilla, encontrada en el Africa tropical y en Sudamérica; y del dengue, distribuido en América, Asia y Africa. Ambos son transmitidos por los mosquitos.

Cuadro clínico

Los agentes productores de SFHV producen enfermedades de gravedad variable en los individuos infectados. La naturaleza exacta de la enfermedad depende de la virulencia del virus y de las características de la cepa, rutas de exposición, dosis y factores del huésped. Por ejemplo, el dengue se observa en pacientes expuestos previamente a serotipos heterólogos del virus. El órgano blanco en los SFHV es el lecho vascular; por lo que el hallazgo clínico dominante habitualmente es la consecuencia del daño microvascular y los cambios en la permeabilidad vascular. Los síntomas de presentación son fiebre, mialgias y postración; el examen clínico sólo revela inyección

conjuntival, hipotensión, rash y hemorragia petequiral. En el periodo de estado, los pacientes pueden presentar shock y sangrado generalizado por las membranas mucosas, y en general se evidencian signos de compromiso neurológico, hematopoyético y/o pulmonar. El compromiso hepático es común, pero el cuadro clínico dominado por la ictericia y otras evidencias de fallo hepático se observa sólo en un pequeño porcentaje de pacientes con Fiebre del Valle del Rift, Fiebre hemorrágica Crimea-Congo, Fiebre de Marburg, Fiebre hemorrágica de Ebola y Fiebre amarilla. La falla renal es proporcional al compromiso cardiovascular, excepto en las infecciones por Hantavirus, en la cual es parte integral del cuadro clínico. La mortalidad de los SFHV varía entre el 5 y el 20% en los casos reconocidos. La Fiebre de Ebola puede alcanzar una mortalidad del 90%.

Las características clínicas de los distintos SFHV son variables. Los pacientes con fiebre de Lassa tienen pocas manifestaciones hemorrágicas y pocas complicaciones neurológicas, que ocurren sólo en forma tardía y en los pacientes más graves. La sordera es una secuela frecuente de la forma severa de la enfermedad. En los arenavirus sudamericanos, las manifestaciones neurológicas y hemorrágicas son mucho más prominentes. El virus del Valle del Rift es primariamente hepatotrópico, la enfermedad hemorrágica sólo se ve en algunos casos. La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, por su parte, se asocia con coagulación intravascular diseminada severa; y como el sangrado se produce en la fase infectiva de la enfermedad, el contacto con la sangre es particularmente riesgoso, habiéndose descrito varios brotes nosocomiales. Ya se describieron las características de la enfermedad cardiopulmonar por Hantavirus.

Dentro de los flavivirus, el virus de la Fiebre amarilla es hepatotrópico, se han descrito hemorragias digestivas graves asociadas con esta enfermedad. Los pacientes con Fiebre amarilla desarrollan un cuadro similar al Síndrome hepatorenal. El dengue es particularmente grave en niños, asumiéndose que las manifestaciones clínicas resultan de un mecanismo inmunopatológico desencadenado por infecciones secuenciales con diferentes serotipos del virus. Rara vez el virus del dengue puede producir fiebre hemorrágica en adultos y en primoinfecciones.

Diagnóstico

La distribución natural y la circulación de los SFHV está restringida geográficamente y ligada a la ecología de las especies reservorio y vectores. Por ello, se debe tener un alto índice de sospecha y establecer una detallada historia de residencia y viajes para establecer el diagnóstico de enfermedades producidas por los virus productores de los SFHV. Los pacientes con infecciones por arenavirus y hantavirus generalmente recuerdan haber estado en contacto con roedores durante el periodo de incubación.

Los hallazgos de laboratorio pueden ser de utilidad, aunque varían de enfermedad en enfermedad. La leucopenia puede ser sugestiva, pero en algunos pacientes, el recuento de glóbulos blancos puede ser normal o aun estar elevado. La trombocitopenia es un componente de muchos SFHV, pero su magnitud es variable. La proteinuria o la hematuria son comunes en los SFHV, y su ausencia prácticamente descarta la Fiebre hemorrágica argentina, la Fiebre hemorrágica boliviana y las infecciones por Hantavirus. El hematocrito generalmente está aumentado como consecuencia del síndrome de pérdida capilar. Las enzimas hepáticas frecuentemente están elevadas.

El diagnóstico definitivo en un caso individual se basa en el reconocimiento viral específico. Muchos pacientes tienen viremia detectable a la presentación. Pueden ser detectados e

identificados los virus infectivos o antígenos virales por una serie de estudios utilizando suero fresco o congelado. Puede ser evidenciada la respuesta de anticuerpos IgM mediante exámenes de ELISA durante la fase aguda de la enfermedad, así como la respectiva seroconversión en el tiempo. Se deben tomar precauciones apropiadas en la colección, manipuleo, transporte y procesamiento de las muestras diagnósticas, para evitar infecciones hospitalarias.

Tratamiento

Los pacientes con SFHV requieren una estricta supervisión, y algunos deben ser ingresados a terapia intensiva. Debido a que la patogénesis de los SFHV no es totalmente conocida y es limitada la disponibilidad de drogas antivirales específicas, el tratamiento es en gran parte de soporte. El cuidado es esencialmente el mismo que el convencional que se brinda a pacientes con otras causas de fallo multisistémico. El desafío es proveer el soporte adecuado minimizando el riesgo de infección a otros pacientes y al personal médico.

El manejo de la hipotensión y del shock es dificultoso. Los pacientes generalmente están deshidratados por calor, fiebre, anorexia, vómitos y diarreas. Presentan pérdidas del volumen intravascular a través de hemorragias o aumento de la permeabilidad vascular. Sin embargo, estos pacientes generalmente responden mal al aporte de fluidos y rápidamente pueden desarrollar edema pulmonar, posiblemente debido a la presencia de fallo cardíaco asociado y aumento de la permeabilidad vascular pulmonar. Aunque no han sido evaluadas críticamente en estos enfermos, la dopamina y la noradrenalina podrían ser drogas de elección para el tratamiento de la vasodilatación sistémica.

El manejo del sangrado es controvertido. Observaciones clínicas no controladas soportan la administración de plasma fresco congelado, concentrados de factores de coagulación y plaquetas, así como el empleo precoz de heparina para la profilaxis de la CID. En ausencia de evidencias definitivas, las manifestaciones hemorrágicas leves no deben ser tratadas. La hemorragia severa hace necesario el empleo de un reemplazo apropiado de sangre o plasma.

La ribavirina es un nucleósido con amplias propiedades antivirales, y se ha demostrado de valor en algunos SFHV. La ribavirina reduce la mortalidad por Fiebre de Lassa en pacientes de alto riesgo, para los cuales se aconseja un tratamiento inicial con ribavirina 30 mg/kg por vía IV, seguido por 15 mg/kg cada seis horas por cuatro días, y luego 7,5 mg/kg cada ocho horas por seis días más. El tratamiento es más efectivo si se inicia dentro de los siete días del inicio de los síntomas. Los únicos efectos colaterales significativos de la droga son la anemia e hiperbilirrubinemia relacionados con hemólisis, y un bloqueo reversible de la eritropoyesis. La droga está siendo utilizada en otros SFHV, incluyendo la Fiebre hemorrágica argentina, las infecciones por Hantavirus y la fiebre del Valle del Rift. La droga es inefectiva contra filovirus y flavivirus.

La inmunización pasiva tiene un lugar en el tratamiento de ciertos SFHV. La Fiebre hemorrágica argentina responde al tratamiento con dos o más unidades de plasma de convaleciente que presenten una adecuada cantidad de anticuerpos neutralizantes, siempre que se administren dentro de los ocho días del inicio de la enfermedad. La inmunización pasiva también es útil en el tratamiento de la Fiebre hemorrágica boliviana.

En el futuro, anticuerpos monoclonales diseñados por recombinación pueden estar disponibles para la inmunización pasiva específica contra los agentes productores de SFHV.

La única vacuna establecida y aceptada contra las infecciones virales hemorrágicas es la vacuna contra el virus de la Fiebre amarilla, cuya aplicación es mandatoria para viajeros que se dirigen a áreas endémicas de Africa y Sudamérica. Para la profilaxis contra la Fiebre hemorrágica argentina, se dispone de una vacuna a virus vivos atenuados (Candid), desarrollada en Argentina y disponible en nuestro país.

BIBLIOGRAFIA

- Binkley C., Cinti S., Simeone D.: Bacillus anthracis as an agent of bioterrorism: a review emphasizing surgical treatment. *Ann Surg* 236:9-2002
- Bogucki S., Weir S.: Pulmonary manifestations of intentionally released chemical and biological agents. *Clin Chest Med* 23:777-2002
- CDC: Investigation of anthrax associated with intentional exposure and interim public health guidelines. *MMWR* 50:889-2001
- CDC: Investigation of bioterrorism-related anthrax and interim guidelines for clinical evaluation of persons with possible anthrax. *MMWR* 50:941-2001
- Chang M., Glynn M., Groseclose S.: Endemic, notifiable bioterrorism related diseases, United States, 1992-1999. *Emerg Infect Dis* 9:556-2003
- Cook R., Ashton R., Aughenbaugh G.: Septic pulmonary embolism. *Chest* 128:162-2005
- Cunha B.: Anthrax, tularemia, plague, ebola or smallpox as agents of bioterrorism: recognition in the emergency room. *Clin Microbiol Infect* 8:489-2002
- Dennis D., Inglesby T., Henderson D.: for the Working Group on Civilian Biodefense: Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 285:2763-2001
- Eachempati S., Flomenbaum N., Barie P.: Biological warfare: current concerns for the health care provider. *J Trauma* 52:179-2002
- Fidler D.: The malevolent use of microbes and the rule of law: legal challenges presented by bioterrorism. *Clin Infect Dis* 33:686-2001
- Henderson D., Inglesby T., Bartlett J. for the Working Group on Civilian Biodefense: Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 281:2127-1999
- Inglesby T., Henderson D., Bartlett J., for the Working Group on Civilian Biodefense: Anthrax as a biological weapon. *JAMA* 281:1735-1999
- Inglesby T., Dennis D., Henderson D. for the Working Group on Civilian Biodefense: Plague as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 283:2281-2000
- Jernigan D., Raghunathan P., Bell B., and the National Anthrax Epidemiologic Investigation Team: Investigation of bioterrorism-related anthrax, United States, 2001: epidemiologic findings. *Emerg Infect Dis* 8:1019-2002
- Karwa M., Bronzert P., Kvetan V.: Bioterrorism and critical care. *Crit Care Clin* 19:279-2003
- Karwa M., Currie B., Kvetan V.: Bioterrorism: preparing for the impossible or the improbable. *Crit Care Med* 33: Suppl 1: S75-2005
- Marik P., Bowles S.: Management of patients exposed to biological and chemical warfare agents. *J Intens Care Med* 17:147-2002
- Pavilin J., Gilchrist M., Osweiler G.: Diagnostic analyses of biological agent-caused syndromes: laboratory and technical assistance. *Emerg Med Clin N Am* 20:331-2002
- Tegnell A., Wahren B., Elgh F.: Smallpox: eradicated, but a growing terror threat. *Clin Microbiol Infect* 8:504-2002