

ria al tratamiento tópico con aciclovir 3%, ciprofloxacina 0,3% y ciclopentolato 1%. En la primera exploración a la lámpara de hendidura se observó hiperemia importante y úlcera corneal infiltrada sobre leucoma. Se decidió sustituir ciprofloxacina por colirios reforzados de tobramicina (20 mg/ml) y cefazolina (50 mg/ml) administrados a intervalos de 1 hora. Los estudios microbiológicos realizados hasta ese momento habían sido negativos. Ante la ausencia de respuesta al tratamiento se sospechó de queratitis por *Acanthamoeba* spp. confirmando esta etiología tras cultivo de raspado corneal. Se instauró un nuevo tratamiento: asociación de gramicidina, neomicina, polimixina B (Oftalmowell®), clorhexidina 0,02%, clotrimazol 1%, diclofenaco y ciclo-pentolato tópico.

La córnea adelgazada comenzó a vascularizarse desde el limbo, disminuyendo el tamaño de la úlcera. Debido a problemas en la formulación del colirio de clotrimazol 1% (formulación magistral) se sustituyó por miconazol 1%. Aumentó la opacidad estromal corneal en extensión y densidad sin que el paciente notara mejoría clínica. Se añadió al tratamiento colirio de isotionato de propamidina 0,1% (Brolene®): 1 gota/2h. En 24 horas se observó mejoría clínica, así como disminución del infiltrado y de la vascularización. Al cabo de 2 semanas, y a causa de una irritación ocular importante se sustituyó el tratamiento con este colirio por dibromo-propamidina 0,15% pomada oftálmica, evidenciándose una gran mejoría clínica. En la exploración objetivamos defecto epitelial sobre leucoma corneal sin actividad. Después de 3 meses se suspendió el tratamiento antibiótico y se mantuvieron hasta la actualidad los humectantes oculares.

La epitelización se produjo en 2 semanas, persistiendo el leucoma y la vascularización corneal.

En la actualidad, tras 6 meses de inactividad el paciente se encuentra a la espera de una queratoplastia penetrante.

La queratitis por *Acanthamoeba* spp. en pacientes que no utilizan lentes de contacto es poco frecuente (menos del 15%)². Las pequeñas lesiones corneales producidas por infección herpética previa, por ejemplo, pueden facilitar la penetración de la ameba que se encuentra ampliamente distribuida en el ambiente (principalmente agua y suelo)². Debido a la ausencia de otros factores de riesgo ésta parece haber sido la vía de entrada corneal del microorganismo en el presente caso clínico.

La sintomatología asociada a la queratitis amebiana es poco específica y frecuentemente se diagnostica erróneamente la lesión como conjuntivitis bacteriana o herpética. Es frecuente observar dolor en el ojo afecto, lagrimeo, fotofobia progresiva y pérdida de la agudeza visual².

El tratamiento farmacológico de la queratitis por *Acanthamoeba* spp. debe ir dirigido a erradicar los trofozoitos y los quistes del microorganismo que residen en la córnea. Para ello se han propuesto diferentes combinaciones antibióticas. De entre ellas, la formada por propamidina isotionato 0,1% (Brolene®, medicamento extranjero), en asociación con neomicina, polimixina B y gramicidina ha sido la más ampliamente utilizada y se ha relacionado con una eficacia superior al 80%³. Algunos autores han añadido antifúngicos azólicos tópicos 1% (miconazol, clotrimazol) u orales (itraconazol, ketoconazol) a este régimen poliantibiótico⁴. El tratamiento tópico con azoles es dificultoso debido a la ausencia de formulaciones comercializadas y a la dificultad en su elaboración magistral. La naturaleza hidrófoba de estos fármacos obliga a disolverlos en vehículos orgánicos⁵ y preferentemente a valores bajos de pH (menores de 5). Estas características farmacotécnicas aumentan el potencial de toxicidad para estos productos. La vía sistémica debería reservarse exclusivamente para aquellas situaciones con afección generalizada dado que la distribución de los fármacos al tejido corneal es nula⁶. La utilización de solución oftálmica de clorhexidina o polihexametilén biguanida 0,02% ha ofrecido también buenos resultados *in vitro* e *in vivo*^{2,7,8}. Se ha relacionado la utilización de estos antisépticos con un perfil de seguridad más favorable que el de la propamidina.

Es muy importante que el tratamiento farmacológico se inicie rápidamente y que en su fase temprana sea muy constante (aplicaciones cada 1-2 horas). Además, es recomendable que la duración de la terapia sea prolongada debido a la necesidad de mantener concentraciones antibióticas adecuadas en la córnea para evitar que las posibles formas quísticas de la ameba puedan regenerar a los trofozoitos y reactivar la fase aguda de la infección. Posiblemente, además de la pauta propuesta por otros autores⁹, sería recomendable que la duración del tratamiento se prolongase hasta 3-4 meses^{1,6}.

Estrella Fernández, David Campanya y Santiago Grau^b

Servicio de Oftalmología. ^aServicio de Farmacia. Hospital General Vall d'Hebron. ^bServicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona.

Bibliografía

1. Marciano-Cabral F, Petri WA. Amebas de vida libre. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1997; 2.703-2.709.
2. Illingworth CD, Cook SD. *Acanthamoeba* keratitis. Surv Ophthalmol 1998;42:493-508.
3. Hargrave SL, McCulley JP, Husseini Z. Results of a trial of combined propamidine isethionate and neomycin therapy for *Acanthamoeba* keratitis. Ophthalmology 1999; 106: 952-957.
4. Isada CM, Kasten BL Jr, Goldman MP, Gray LD, Aberg JA, eds. Infectious diseases handbook. Hudson: Lexi-Comp, 1999.
5. Parfitt K, ed. Martindale. The complete drug reference (32th ed.) London: Pharmaceutical Press, 1999.
6. Thielen TL, Castle SS, Terry JE. Anterior ocular infections: an overview of pathophysiology and treatment. Ann Pharmacother 2000; 34: 235-245.
7. Navarro J, Zarco D, Lorduy L, Alemán A. Queratitis por *Acanthamoeba*: a propósito de un caso bilateral. Farm Hosp 1998; 22: 253-255.
8. Duguid I, Dart J, Morlet N, Allan B, Matheson M, Ficker L, et al. Outcome of *Acanthamoeba* keratitis treated with polyhexamethyl biguanide and propamidine. Ophthalmology 1997; 104: 1.587-1.592.
9. De Miguel I, Ferrando R, Evora Santan O, Martín-Sánchez AM. Queratitis producida por *Acanthamoeba* en pacientes portadores de lentes de contacto. Enferm Infecc Microbiol Clin 1999; 17: 445-448.

Meningoencefalitis con afección de cerebelo asociada a neumonía por *Coxiella burnetii*.

Sr. Director. La Fiebre Q aguda cursa como un cuadro pseudogripal, una neumonía atípica o una hepatopatía. La forma de fiebre Q crónica se presenta como una endocarditis, generalmente asociada a una hepatopatía granulomatosa. Las manifestaciones neurológicas (meningoencefalitis) son infrecuentes y generalmente suceden durante la fase aguda de la enfermedad, salvo los embolismos secundarios a vegetaciones endocárdicas en el transcurso de una forma crónica de fiebre Q¹. La recuperación de las manifestaciones neurológicas es habitualmente completa; sin embargo pueden persistir déficits residuales¹⁻².

Presentamos un caso de neumonía asociada a meningoencefalitis por *Coxiella burnetii*.

Varón de 50 años, con antecedentes de: fumador de medio paquete de cigarrillos al día, ex-bebedor desde hace 7 años, fiebre tifoidea en 1968 y psicosis maníaco-depresiva, en tratamiento con litio, carbamacepina, cloracepató y mianserina.

Acudió al hospital por fiebre de 2-3 días de evolución de hasta 39°C, con escalofríos y cefalea frontoparietal bilateral. Refería visión borrosa con diplopía el día del ingreso, y dificultad para el habla. Cuarenta y ocho horas antes del ingreso presentó un cuadro sincopal con sensación de mareo y caída al suelo con pequeño traumatismo frontal y buena recuperación posterior. No tenía clínica respiratoria asociada.

A la exploración el paciente se encontraba consciente, orientado, bradipsíquico, disártrico, y eupneico, con temperatura de 40°C. Destacaba un signo de Kernig discretamente positivo, y *roncus* dispersos en hemitórax izquierdo en la auscultación cardiopulmonar. La exploración neurológica puso de manifiesto una disimetría de extremidades derechas, con prueba dedo-nariz y talón-rodilla alteradas; un reflejo cutáneo-plantar derecho indiferente, e izquierdo flexor.

El hemograma mostró la presencia de 4.700 leucocitos/ μ l. El resto de los parámetros hematológicos así como la bioquímica de sangre incluyendo glucosa, urea, creatinina, albúmina, bilirrubina total, CPK, LDH, sodio y potasio, fueron normales; salvo la presencia de una discreta elevación de las enzimas hepáticas (GPT=62U/l, GOT=54U/l, GGT=57U/l). El líquido cefalorraquídeo (LCR) al ingreso tenía 15 células (95% linfocitos y 5% de polimorfonucleares), una glucosa de 58 mg/dl, proteínas de 57 mg/dl y 225 hematíes/ μ l, con un ADA de 1,5 U/l. Se determinaron concentraciones de litio =0,3 mmol/l (con valor de referencia: 0,6-1,2 mmol/l) y de carbamacepina =7 μ g/ml (con valor de referencia: 8-12 μ g/ml) en sangre. La radiografía de tórax al ingreso mostró una pequeña imagen nodular en lóbulo superior izquierdo. La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) de cráneo fueron normales. Se realizó un electroencefalograma (EEG), mostrando un trazado electroencefalográfico en los límites normales. Asimismo realizó un ecocardiograma que mostró fibrosis mitral con regurgitación mitral leve, ligero derrame pericárdico y ausencia de estigmas de endocarditis.

Los primeros días de su ingreso el paciente se encontraba con fiebre de hasta 40°C afectado con la clínica neu-

rológica antes descrita, desarrollando un nistagmo vertical que posteriormente fue remitiendo. Ante la sospecha de meningoencefalitis herpética se inició tratamiento con aciclovir intravenoso, que posteriormente se suspendió ante los hallazgos de la TAC, RMN, EEG y reacción en cadena de la polimerasa frente a virus del grupo herpes negativo en los 2 primeros LCR. En ese momento se inició tratamiento con levofloxacino ante una probable neumonía atípica, porque en una radiografía de tórax realizada a los 5 días del ingreso se observó una condensación alveolar en todo el lóbulo superior izquierdo. Una nueva punción lumbar a las 24 horas del ingreso mostró un LCR con una glucosa de 78 mg/dl, proteínas de 46 mg/dl, 25 hematíes/ μ l y ausencia de células, con un ADA de 1,5 U/l. Se realizó serología vírica respiratoria (virus influenzae A y B; virus parainfluenza 1, 2 y 3; adenovirus, virus respiratorio sincitial), *Chlamydia* spp., *Coxiella* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. (IFI), *Brucella* spp., lúes, *Borrelia burgdorferi* y vírica neurológica, con resultado negativo. El hemocultivo, el urocultivo, la baciloscopia de esputo y LCR, y el cultivo aerobio en LCR, fueron negativos. La serología vírica respiratoria, vírica neurológica (parotiditis, sarampión, *coxsackie*, citomegalovirus, virus herpes simple, virus varicela zoster), vírica exantemática (rubéola, adenovirus, sarampión, grupo herpes, varicela, citomegalovirus, parvovirus) y mononucleosis en LCR resultaron negativas.

Inicialmente se intentó explicar el cuadro neurológico que acompañaba a la infección respiratoria como secundario a una intoxicación medicamentosa (litio, carbamacepina y/o aciclovir), a pesar de que las concentraciones eran incluso infraterapéuticas. Posteriormente se desestimó dicho planteamiento por la persistencia de la sintomatología, a pesar del descenso progresivo de la dosis de psicofármacos según pauta indicada por el Servicio de Psiquiatría. Valorado junto con el Servicio de Neurología, finalmente se estableció el diagnóstico de una meningoencefalitis con afección de troncoencéfalo y cerebelo de probable origen post-infeccioso (desmielinizante), secundario a una neumonía atípica.

A partir del séptimo día, el paciente se encontraba afebril, sin clínica respiratoria, comenzando a mejorar la disartria, la disimetría y la alteración de la marcha. Al alta se realizaron potenciales evocados acústicos estando en los límites de la normalidad, sin alteraciones retrococleares. La radiografía de tórax de control reveló una

resolución parcial del infiltrado, localizado en lóbulo superior izquierdo. Asimismo se obtuvo un LCR con glucosa de 50 mg/dl, proteínas de 88 mg/dl, y 3 hematíes, con ausencia de células, y un ADA de 1,9 U/l.

Al mes de su ingreso se repitió la serología vírica respiratoria, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp. y *Mycoplasma* spp. negativa; y *Coxiella burnetii* positiva con un título de anticuerpo en fase II de 1/512 (técnica de fijación del complemento).

El paciente acudió a rehabilitación mostrando una buena evolución, a excepción de mínima disartria y mínima inestabilidad a la marcha. A los dos meses del alta hospitalaria mostraba total ausencia de déficit residual.

Según la literatura se estima que la incidencia de meningoencefalitis asociada a fiebre Q es de 0,2% - 1,3%³⁻⁴.

La infección por *C. burnetii* debe incluirse en el diagnóstico diferencial de meningitis aséptica, meningitis crónica y meningoencefalitis de etiología desconocida, sobre todo si la historia sugiere exposición a ganado ovino⁵, sus productos de parto o leche sin pasteurizar. Los signos y síntomas de la enfermedad neurológica que se asocian a la fiebre Q pueden incluir afasia, ataxia, estado confusional o una alteración del nivel de conciencia, así como síntomas oculares tales como diplopía, fotofobia o disminución de la agudeza visual, como ocurre en nuestro caso. Existe algún caso de mielopatía progresiva con un nivel sensorial, paraparesia espástica e incontinencia urinaria, y con lesiones evidentes en la RMN⁶. No se conoce con exactitud el mecanismo patogénico de la meningoencefalitis por *C. burnetii*, pero se han implicado dos mecanismos:

1. Endotelitis y aumento de la permeabilidad capilar. Se ha identificado *C. burnetii* en el citoplasma de células de capilares. Algunos autores sugirieron que a través de un mecanismo citopático la permeabilidad capilar aumentaba, resultando un edema perivascular en hallazgos radiológicos y pequeñas hemorragias perivasculares cerebrales con trombos capilares en autopsias.

2. Mecanismo inmunológico desmielinizante por inmunocomplejos. En 10 de 11 pacientes observados en un estudio en Finlandia se detectaron complejos inmunes circulantes que pueden desempeñar un papel en la patogénesis de fiebre Q asociada a clínica neurológica⁷.

El diagnóstico habitualmente se basa en métodos serológicos. El examen del LCR puede ser normal, pero puede existir una pleocitosis de predo-

minio linfocitario, proteínas normales o elevadas, y glucosa normal, o menos frecuentemente hipoglicorraquia.

Los estudios de neuroimagen han sido habitualmente negativos, excepto en algunos casos en los que se apreciaron hipodensidades múltiples o imágenes de edema cerebral difuso en la TAC. La alteración consistió en un coeficiente de absorción disminuido en la sustancia blanca subcortical de ambos hemisferios⁶⁻⁷.

Los estudios neurofisiológicos (EEG) muestran resultados variables: en algunos casos normales y en otros se aprecian enteltecimientos de la actividad de fondo, y rara vez complejos periódicos. La presencia de estos complejos es muy sugestiva de encefalitis herpética, aunque no específica, ya que se han visto asociados a encefalitis de otro origen, como las producidas por el virus de Epstein-Barr, en meningitis bacteriana y en etiologías no infecciosas¹.

El tratamiento de esta enfermedad puede acortar la duración de la sintomatología y reducir la posibilidad de desarrollar una forma crónica⁷. La instauración de un tratamiento empírico con doxiciclina 100 mg/12 horas (las fluorquinolonas son también altamente eficaces, como es nuestro caso), a la espera de los resultados serológicos podría estar justificada, aunque la enfermedad evoluciona generalmente hacia la curación espontánea con independencia de la instauración del tratamiento¹.

Merece una mención especial el hecho de que algunos casos descritos de meningoencefalitis asociada a una neumonía por *C. burnetii* ocurrieron en pacientes en tratamiento con litio, por trastorno maniaco-depresivo. Estos pacientes desarrollaron síntomas cerebelosos agudos, algunos de ellos con resolución incompleta⁸⁻⁹, no siendo éste nuestro caso.

Como conclusión, queremos destacar que ante un caso de meningoencefalitis de causa incierta, que se asocia con síntomas de infección respiratoria aunque éstos sean poco prominentes, debe sospecharse una infección por bacterias atípicas como *C. burnetii*⁵. Esta asociación puede ser aún más frecuente en pacientes en tratamiento con litio⁸⁻⁹.

Raquel Sánchez, Josu Baraia-
Etxaburu, Marta Ibarrola, Ramón
Teira, Manuel Imaz, Juan M^a.
Uterga, Karim Haidar y Juan
Miguel Santamaria.

Servicio de Enfermedades Infecciosas,
Microbiología, Psiquiatría y Neurología.
Hospital de Basurto. Bilbao.

Bibliografía

- Mateos V, Salsa Puig J, Leiva P, Lahoz CH. Acuted meningoencephalitis caused by *Coxiella burnetii* with periodic EEG complexes. *Neurología* 1992; 7: 30-33.
- Guerrero M, Gutiérrez J, Carnero C, González-Maldonado R, Maroto C. Acute meningoencephalitis as the sole manifestation of Q Fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 35-37.
- Marrie TJ. Pneumonia and meningoencephalitis due to *Coxiella burnetii*. *J Infect* 1985; 11(1): 59-61.
- Drancourt M, Raoult D, Xeridat B, Milandre L, Nesri M, Dano P. Q Fever meningoencephalitis in five patients. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 134-138.
- López-Alemany M, Jordan-Lluch M. Meningitis aséptica por *Coxiella burnetii*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 229.
- Hwang YM, Lee MC, Suh DC, Lee WY. *Coxiella* (Q Fever)-associated myelopathy. *Neurology* 1993; 42: 338-342.
- Ferrante MA, Dolan MJ. Q Fever meningoencephalitis in a soldier returning from the Persian Gulf War. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 489-496.
- Modestin J, Foglia A. Lithium poisoning with persistent neurological sequelae. *Journal Guise de Medecine* 1988; 118: 173-176.
- Pfadenhauer K, Stapf U. Acute cerebellar syndrome in preventive lithium treatment and atypical pneumonia in Q fever. *Nervenznartz* 1993; 64: 545-547.

Meningitis linfocitaria aguda sintomática por virus varicela zoster

Sr. Director. El término meningitis aséptica se utiliza para definir aquellas meningitis agudas, de etiología infecciosa o no, caracterizadas por la presencia de pleocitosis linfocitaria en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en las cuales no se identifica una causa aparente después de una primera evaluación y de realizar las tinciones y cultivos de rutina en el LCR^{1,3}. La meningitis linfocitaria aguda (MLA) representa entre el 50%-60% de las meningitis agudas, siendo su causa más frecuente diferentes virus (enterovirus, herpes virus, paramixovirus...). Se presume la etiología vírica cuando no se encuentra otra causa pudiendo confirmarse el diagnóstico entre el 11%-45% de los casos. Los agentes víricos implicados varían según la distribución geográfica, estación del año y grupo de edad del paciente. Así en los niños destacan los enterovirus no polio y el virus de la parotiditis^{2,7} mientras que en los adultos son más frecuentes los enterovirus no polio y los virus del grupo herpes (Virus herpes simplex [VHS] y virus varicela zoster [VVZ])^{2,3,6}. Presentamos un caso de meningitis linfocitaria por VVZ. Se trata de una mujer de 51

años, ama de casa, con antecedentes de nefrolitiasis, tuberculosis pulmonar (TB) correctamente tratada y timpanoplastia bilateral. Tres días antes del ingreso comienza con parestias y dolor en la región submammaria izquierda, de distribución radicular e irradiación dorsal, acompañados de cefalea que ceden parcialmente con analgesia. En las últimas 24 horas estos síntomas se agravan presentando también náuseas y vómitos, por lo que acude al hospital. La exploración física mostró una paciente afebril, con buen estado general pero afectada por el dolor, consciente y orientada, sin focalidad neurológica, con rigidez de nuca y signos meníngeos dudosos. Presentaba dolor a la palpación de las apófisis espinosas de las vértebras dorsales siendo el resto del examen normal. Los resultados analíticos no mostraron alteraciones. En la radiografía de tórax se observaron lesiones cicatriciales en ápex pulmonar que se relacionaron con TB antigua y en la de columna dorsolumbar se apreciaba una apófisis transversa de L4 de tamaño reducido comprobándose por tomografía axial computarizada (TAC) que corresponde a una variante de la normalidad. La TAC cerebral no presentó alteraciones por lo que realizó punción lumbar (PL) obteniéndose un LCR con pleocitosis (261 leucocitos/mm³) de claro predominio linfocítico (100% M) con glucosa normal (83 mg/dl) y ligero aumento de proteínas (81 mg/dl). Durante los primeros días la paciente mantuvo los síntomas a pesar de la terapéutica analgésica y antiemética, sin deterioro del nivel de conciencia. Se repitió la PL mostrando el LCR aumento de células (951 leucocitos/mm³) con predominio de linfocitos (97%) descenso de glucosa (40 mg/dl) y aumento significativo de proteínas (311 mg/dl), ADA: 7,5 UI/ml Rosa de Bengala y cultivo de LCR negativos. Se decidió realizar resonancia magnética nuclear de columna dorsal para excluir la presencia de foco parameningeo que no reveló alteraciones. Al quinto día de ingreso aparecieron en la región submammaria izquierda dos pequeñas vesículas con base eritematosa sugestivas de VVZ, por lo que se decidió iniciar tratamiento con aciclovir intravenoso, presentando la paciente franca mejoría clínica y desapareciendo los síntomas. La serología para treponema y *Borrelia* spp. en sangre y LCR fue negativa, así como IgM para citomegalovirus. La IgG frente a VHS 1 y 2 y virus de Epstein Barr presentaron un título positivo bajo (2,47 y 2,06 respectivamente) mientras que fue