

J.M. García-Pola Vallejo<sup>1</sup>  
J.M. García Martín<sup>2</sup>  
M. González García<sup>3</sup>  
M.T. Andrés Gómez<sup>4</sup>  
E. Chimenos Küstner<sup>5</sup>

## Las infecciones bacterianas específicas en el área cervicofacial

1 Profesora titular. Dpto. de Cirugía y Especialidades Médico-quirúrgicas. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.

2 Médico estomatólogo.

3 Profesor asociado. Dpto. de Cirugía y Especialidades Médico-quirúrgicas. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.

4 Bióloga. Laboratorio de Microbiología Oral. Dpto. de Cirugía y Especialidades Médico-quirúrgicas. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.

5 Profesor Titular. Unidad Departamental de Odontostomatología. Facultad de Odontología. Universidad de Barcelona.

### Correspondencia:

Dra. M.J. García-Pola Vallejo  
Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-quirúrgicas.  
Facultad de Medicina.  
Universidad de Oviedo.

### RESUMEN

En este trabajo se presentan las principales infecciones bacterianas consideradas específicas, que afectan al territorio cervicofacial. Se describen los aspectos epidemiológicos, diagnósticos, clínicos y terapéuticos más importantes de entidades como actinomycosis, enfermedad por arañazo de gato, las micobacteriosis (tuberculosis, lepra) y la sífilis, con la finalidad de resaltar las características más destacadas de todas ellas, desde la perspectiva de la medicina bucal.

### PALABRAS CLAVE

Infecciones bacterianas específicas; Actinomycosis; Enfermedad por arañazo de gato; Tuberculosis; Lepra; Sífilis.

### ABSTRACT

*In this work are presented the principal bacterial infections considered specific, that affect the neck and orofacial areas. The authors describe epidemiological, diagnostic, clinical and therapeutical aspects of diseases such as actinomycosis, cat scratch disease, mycobacteriosis (tuberculosis, lepra) and syphilis. The aim is to stand out the most important characteristics of these diseases, from an oral-medicine point of view.*

### KEY WORDS

*Specific bacterial infections; Actinomycosis; Cat scratch disease; Tuberculosis; Lepra; Syphilis.*

## INTRODUCCIÓN

La infección consiste en una serie de complicadas interacciones entre el germen y el huésped y en la mayoría de los casos deben cumplirse varias etapas del proceso patogénico para que ésta surja. Los seres humanos inmunocompetentes poseen una complicada barrera diseñada para prevenir la infección; por tanto los gérmenes deben buscar ciertas estrategias para conseguir provocar la enfermedad.

En el área cervicofacial la mayoría de las infecciones están producidas por gérmenes procedentes de la microbiota bucal, y en ellas suelen intervenir varios microorganismos de forma sinérgica. Pero otras veces ciertos condicionantes, tanto por parte de los microorganismos (factores geográficos, ambientales, virulencia, etc.) como del huésped (estilo de vida, estado inmunológico, etc.) favorecen el desarrollo de algunas infecciones que determinan una mayor trascendencia clínica. Entre las infecciones no odontogénicas más importantes que poseen unas ciertas particularidades clínicas y que durante su curso pueden verse reflejadas en las estructuras del área cervicofacial, están la actinomicosis, la enfermedad del arañazo del gato, las infecciones por micobacterias (en especial la tuberculosis y la lepra) y la sífilis.

## ACTINOMICOSIS

La actinomicosis (*lumpy jaw*, *wooden tongue*) es una infección crónica supurativa, que se caracteriza por la formación de fistulas y por la presencia macroscópica de los denominados «gránulos de azufre» (pequeñas masas compactas de microorganismos y fosfato cálcico) en el exudado de la lesión<sup>(1)</sup>.

Está causada por unas bacterias filamentosas, ramificadas, grampositivas, anaerobias, que crecen formando colonias de tipo micelial. Pertenecientes al género *Actinomyces*, familia *Actinomycetaceae*, orden *Actinomycetales*; siendo el *Actinomyces israelii* la especie que afecta con mayor frecuencia al ser humano. La enfermedad también puede ser causada por

*A. bovis*, *A. naeshlundii*, *A. viscosus* y *A. odontolyticus*<sup>(2)</sup>. 543

## Epidemiología

El primer caso de actinomicosis humana fue descrito por Von Langenbeck en 1845<sup>(3)</sup>.

Es una infección infrecuente, describiéndose una incidencia cercana a 1 caso/año por institución sanitaria. Suele afectar más a los hombres, con una relación que oscila entre 1/3 a 1/5. Por edad, son las décadas entre la 4ª y la 6ª las más frecuentemente afectadas. Parece no existir una predisposición racial, ambiental o geográfica<sup>(3)</sup>.

## Clínica

Los *Actinomyces* spp. son saprófitos endógenos de baja virulencia, aislados en la boca, tracto gastrointestinal inferior y tracto genital femenino. Después de una infección local, cirugía o trauma que altere las barreras normales de la mucosa, estos organismos invaden los tejidos adyacentes y se extienden desarrollando tractos fistulosos desde estas lesiones hacia la piel, las mucosa o los órganos internos<sup>(4)</sup>. Excepcionalmente puede producirse diseminación hematogena. Por ello clásicamente la clínica de la actinomicosis se clasifica dependiendo de la puerta de entrada de los gérmenes en: A. cervicofacial, A. torácica, A. abdominal, A. pélvica, A. del SNC, A. musculoesquelética, y la A. diseminada<sup>(5)</sup>.

## Actinomicosis cervicofacial

En el hombre es la forma clínica más común. Suele estar relacionada con una lesión previa en el área cervicofacial (infección dental o periodontal, cirugía o traumatismo de la cavidad oral, etc.).

Puede aparecer en cualquier lugar de la cabeza y cuello, pero es más común en la región parotídea y submandibular. La infección se extiende sin respetar los planos fasciales ni los linfáticos. Si el hueso está afectado, pueden desarrollarse lesiones osteolíticas con reacción perióstica<sup>(6)</sup>.

El exudado típico contiene unos gránulos de con-

544 sistencia dura, amarillentos (gránulos de azufre-) de 1-2mm de diámetro, compuestos por microorganismos cementados por fosfato cálcico, procedente de la actividad de la fosfatasa alcalina resultante de la inflamación tisular (es característico que no se formen *in vitro*)<sup>(1)</sup>.

La afectación de las glándulas salivales (sobre todo la parótida) es por vía ascendente o hematogena<sup>(7)</sup>. A la palpación la tumoración es dura y bien delimitada<sup>(8)</sup>. De la expresión ductal sale una saliva clara o amarillenta (con gránulos). Puede desencadenarse dolor con la movilidad mandibular.

También se ha descrito una forma particular de manifestación intraoral, denominada actinomicosis gingival, en la que se ve afectada la encía marginal, por una lesión dolorosa de aspecto eritematoso o con repercusión periodontal, no existiendo aparentemente otros signos característicos de actinomicosis. Esta afección debería tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial en aquellos casos de lesión periodontal refractaria al tratamiento<sup>(9)</sup>.

### Diagnóstico

Además de la historia clínica y de los signos clínicos característicos: visualización del exudado amarillento (gránulos de azufre) por el orificio de la fístula<sup>(4, 12)</sup>, el diagnóstico de esta enfermedad se establece por:

- Cultivo del exudado. Es necesario advertir al laboratorio de la sospecha diagnóstica, para orientar sobre el procesado de la muestra. Aun así, sólo es positivo en menos del 50% de los casos<sup>(10)</sup>.
- Histopatología. Las lesiones suelen estar formadas por tejido de granulación con inflamación crónica y colonias de bacilos rodeadas de leucocitos polimorfonucleares. Los microorganismos están cementados por fosfato cálcico (fenómeno de Slendore-Hoepli)<sup>(5)</sup>. Las colonias forman rosetas radiadas (*jury*)<sup>(11)</sup>. Con la tinción de hematoxilina eosina, la zona central es basófila y la periférica eosinófila.
- PAAF. En algunos casos la punción con aguja fina es más aconsejable que la biopsia<sup>(13, 14)</sup>.

### Tratamiento

Deben combinarse antibioterapia y cirugía (drenaje de abscesos, retirada de cuerpos extraños, etc.). El éxito del tratamiento se debe a su larga duración más que a la propia farmacopea. La pauta recomendada consiste en penicilina G sódica de 10-20 millones UI/día por vía intravenosa, durante 2-6 semanas, seguida de penicilina V en dosis de 2-4 g/día por vía oral, durante 4-12 meses<sup>(1)</sup>. Otra alternativa es la penicilina G benzatina (600 mg cuatro veces al día) o procaína (300 mg/día por vía intramuscular) durante 1 mes. Durante las siguientes 6 semanas se prescribe por vía oral doxiciclina (200 mg una vez al día) seguido de 100 mg durante 3 meses<sup>(8)</sup>.

## ENFERMEDAD DEL ARAÑAZO DE GATO

La enfermedad del arañazo de gato (EAG) (*cat scratch*) se caracteriza por la aparición de linfadenopatías regionales dolorosas que persisten durante varias semanas o meses después de sufrir el mordisco o el arañazo de un gato. El agente causal de la EAG es *Bartonella henselae* (anteriormente denominada *Rochalimaea*)<sup>(15)</sup>.

Los gatos son el principal reservorio, y dado que la enfermedad es más común en climas cálidos, se piensa que las moscas son los vectores de transmisión entre estos animales. En la actualidad se piensa que la pulga puede infectar directamente al ser humano (el papel de los perros como posible reservorio todavía no está comprobado)<sup>(16)</sup>.

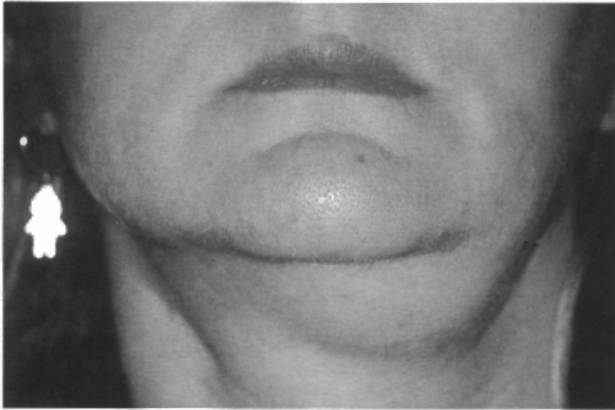
### Epidemiología

El primer caso de EAG fue descrito en 1889 por Parinaud. Es una enfermedad infrecuente, pero es conocida en todo el mundo<sup>(16)</sup>.

Alrededor del 60% de los casos afecta a niños (la mayoría por debajo de los 12 años). En Estados Unidos se calcula que afecta a 2 o 3 personas de cada 100.000 por año<sup>(17)</sup>.

### Clínica

Entre 3 y 14 días después de ser arañado o mor-



**Figura 1.** Adenopatía submaxilar por infección de arañazo de gato.

dido por un gato, el paciente desarrolla una pápula localizada, ésta evoluciona a pústula y costra. Una a dos semanas después de la inoculación, aparecen linfadenopatías regionales hipersensibles, momento en el que la pápula pudo haber curado de manera espontánea. Las adenopatías más frecuentes son epitrocleares, axilares, pectorales y cervicales (Fig. 1). Los ganglios linfáticos a veces pueden supurar<sup>(17)</sup>. Los síntomas generales son frecuentes; malestar general, anorexia y pérdida de peso, con o sin fiebre<sup>(10, 17)</sup>.

Cuando el arañazo es en el área preauricular, se afectan los ganglios parotídeos desencadenando dolor glandular y a veces parálisis facial transitoria<sup>(18)</sup>. Si la lesión primaria es adyacente al ojo, puede desencadenar un granuloma conjuntival que está asociado a linfadenopatía ipsilateral preauricular (síndrome óculo-glandular de Parinaud)<sup>(19)</sup>.

El 2% de los pacientes presentan señales de afectación del SNC: encefalitis, convulsiones y coma, meningitis, mielitis transversa. Se inician después de pasadas 1 a 6 semanas de la manifestación de las linfadenopatías. La recuperación es lenta, pero en casi todos los casos es completa. En aquellos casos con sintomatología sistémica prominente debe pensarse en la afectación de órganos internos como hígado (hepatitis granulomatosa) y bazo (esplenitis). También

se ha descrito el padecimiento de osteomielitis e infección diseminada<sup>(20)</sup>.

### Diagnóstico

Debe sospecharse en pacientes con antecedentes de exposición a gatos que desarrollan adenopatías linfáticas y lesión cutánea (el 75% de los pacientes presenta cicatrices causadas por gatos).

- **Histopatología.** El diagnóstico se puede confirmar en muchos casos mediante el estudio anatomopatológico de los ganglios linfáticos afectados. Los ganglios están aumentados, con hiperplasia de la cortical, la cual contiene granulomas con necrosis estrellada, alrededor de una banda de histiocitos y neutrófilos, sin signos de angiogénesis. En las biopsias teñidas con el método de plata de Warthin-Starry pueden encontrarse a veces grupos de bacilos<sup>(17)</sup>.
- **Pruebas serológicas específicas.** Puede producir resultados positivos en el 70 a 90% de los pacientes con inmunidad intacta<sup>(17)</sup>. La sensibilidad estimada es del 88% y la especificidad del 94%<sup>(20)</sup>.

La identificación de los genes del ARN ribosómico 16S de *B. henselae* con PCR y cebadores de oligonucleótidos específicos en el material de biopsia también puede ser de utilidad diagnóstica<sup>(17, 21, 22)</sup>.

Los cultivos de ganglios linfáticos, líquido cefalorraquídeo u otros tejidos rara vez son positivos<sup>(17, 23)</sup>.

El diagnóstico clínico de la enfermedad del arañazo del gato requiere la presencia de tres de los cuatro siguientes parámetros<sup>(24)</sup>:

1. Contacto directo con un gato, presencia del arañazo o lesión primaria dermatológica u ocular.
2. Test del arañazo de gato positivo en la piel (Test de Hanger Rose), o test de inmunofluorescencia indirecta<sup>(25)</sup>.
3. Exclusión de otras causas de adenopatías.
4. Histopatología de tejido infectado y determinación con la tinción de Warthin-Starry del bacilo.

### Tratamiento

La EAG suele ser autolimitada, las adenopatías linfáticas regionales hipersensibles y los síntomas generales pueden debilitar al paciente, resolviéndose en

546 condiciones normales en 4 meses. Se recomienda calor local y analgesia<sup>(10)</sup>.

Los antibióticos deben utilizarse en casos severos de EAG (encefalitis, neurorretinitis u otras afecciones sistémicas), empleándose aminoglicósidos, o la asociación de dos antibióticos por vía oral. Un ejemplo de terapia combinada es la doxiciclina (100 mg) y rifampicina (300 mg/día) dos veces al día durante 4 ó 6 semanas<sup>(26)</sup>.

La eficacia de algunos antibióticos fue probada en un estudio realizado sobre 268 pacientes, obteniéndose los siguientes porcentajes: rifampicina (87%), ciprofloxacino (84%) y trimetoprim-sulfametoxazol (58%)<sup>(27)</sup>. Como alternativa se puede utilizar eritromicina (500-1000mg/4 veces al día)<sup>(28)</sup>. La duración del tratamiento ha de ser individualizada según la situación de cada enfermo.

## INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

Las cepas del género *Mycobacterium* son bacilos aerobios con una pared celular rica en lípidos<sup>(29)</sup>. Como aerobios son capaces de sobrevivir y crecer rápidamente en entornos oxigenados como son los pulmones. Su pared celular lipídica también dificulta su detección mediante los colorantes específicos histológicos comunes. Las micobacterias no se tiñen habitualmente y suelen presentar un color neutro en la tinción de Gram. Una vez que se han teñido, los bacilos no pueden cambiar de color con la técnica tintorial ácido-alcohol, una característica que justifica su clasificación como bacilos acidorresistentes (BAR)<sup>(30)</sup>. Las infecciones humanas más comunes debidas a este género de microorganismos comprenden la tuberculosis y la lepra<sup>(29)</sup>.

### 1. Tuberculosis

La tuberculosis (tbc) es una enfermedad infecciosa transmisible, generalmente de evolución crónica, que se caracteriza por la formación de granulomas. Está producida por bacterias que pertenecen al complejo *Mycobacterium tuberculosis*. El agente más frecuente e

importante como causa de enfermedad humana es el propio *M. tuberculosis*, bacteria con forma bacilar, delgada, aerobia, que no forma esporas<sup>(30)</sup>, y cuya secuencia genómica completa se conoce en la actualidad<sup>(31)</sup>.

La transmisión se produce habitualmente por la diseminación a través del aire de pequeñas gotas respiratorias aerosolizadas por la tos, el estornudo o el habla de pacientes con tuberculosis pulmonar infecciosa.

La Clasificación Internacional de Enfermedades le asigna los códigos 010 a 018 para sus diferentes localizaciones.

### Epidemiología

La tuberculosis es una enfermedad que de forma endémica ha padecido el ser humano desde tiempos remotos. Con el auge de la era industrial se transformó en epidémica, conociéndose como la «peste blanca»<sup>(32)</sup>. Se estima que un tercio de la población mundial se infecta por el *M. tuberculosis*, considerándose que el riesgo de infección global anual es del 1% (3,8 millones de casos nuevos/año)<sup>(30, 32)</sup>.

En 1993 la OMS declaró la «Emergencia Global» y el Banco Mundial publicó el informe «Invirtiendo en Salud» en donde se considera a esta enfermedad como la más coste-efectiva de las intervenciones de la salud pública. Gracias a estas directrices en la segunda parte de la década de los 90 se ha frenado la tendencia al incremento, e incluso en algunos países se ha conseguido su inversión<sup>(32)</sup>.

Actualmente, en Estados Unidos, la tuberculosis es una enfermedad de ciertos grupos de población, como los pacientes infectados por el VIH, los inmigrantes y los marginados y sin hogar. En Europa la tuberculosis resurgió hasta 1995; a partir de esta fecha el número de casos ha vuelto a descender<sup>(30)</sup>. España junto a Portugal son los países que tienen una tasa de endemia tuberculosa superior a la de los demás países de su entorno socioeconómico.

### Clínica

#### Manifestaciones clínicas generales

La tbc se puede clasificar en pulmonar y extrapul-



Figura 2. Ulceración tuberculosa.



Figura 3. Adenopatía tuberculosa (escrófula).

monar. La tbc extrapulmonar ocurre en la tercera parte de los casos y puede localizarse en vías respiratorias superiores, ganglios, pericardio, aparato genitourinario, hueso, estómago, intestino, meninges y otras localizaciones. También puede haber formas diseminadas.

En la infección primaria el paciente no suele presentar síntomas. En la tbc reactivada pueden aparecer signos y síntomas inespecíficos como fiebre, sudoración nocturna, malestar general y pérdida de peso.

#### Manifestaciones clínicas orofaciales

Se ha descrito la presencia de lesiones orales entre el 0,5%<sup>(10)</sup> y el 5% de los pacientes con tbc sistémica<sup>(29)</sup>. Los pacientes inmunocomprometidos tienen una incidencia mucho más alta de lesiones orales<sup>(33)</sup>. Las lesiones suelen estar infectadas con formas atípicas de microorganismos tales como *Mycobacterium avium-intracellulare*<sup>(29)</sup>.

**Lesiones mucosas.** La tuberculosis primaria es más frecuente en niños y adolescentes. Se presenta como una úlcera indolora de localización lingual o gingival acompañada también de adenopatías regionales<sup>(34)</sup>. La úlcera tiene forma de cráter, de fondo sinuoso y coloración blanco-amarillenta.

Sin embargo el aspecto clínico de una lesión oral secundaria a una tbc activa, se describe como el de una úlcera crónica dolorosa, blanda a la palpación<sup>(35)</sup>,

de presencia granular amarillenta (gránulos de Trélat)<sup>(36)</sup>. Se localiza en las amígdalas y en otras áreas ricas en tejido linfoide de la parte posterior de la cavidad oral y nasofaringe (Fig. 2). O bien en la lengua, encía, suelo de la cavidad oral, mucosa yugal, y labios, paladar duro y blando<sup>(37)</sup>.

**Linfadenitis tuberculosa.** El 75% de las adenopatías tuberculosas están causadas por *M. tuberculosis*, el 10% por *M. bovis* y el 15% por micobacterias atípicas<sup>(37)</sup>. Las adenopatías cervicales son las más frecuentes, y generalmente dolorosas. El tamaño que adquieren oscila entre 5 mm y varios centímetros. En los estadios iniciales son de consistencia firme, pero móviles. Más tarde se fijan a la piel y fistulizan (escrófula) (Fig. 3). Las adenopatías pueden tener una localización unilateral, bilateral, únicas o múltiples.

**Lesiones óseas maxilares.** Las lesiones intraóseas pueden presentarse como una osteomielitis crónica<sup>(29)</sup>. La mandíbula se afecta más que el maxilar<sup>(37)</sup>. El mecanismo que lo desencadena puede proceder por vía hematogena o por una lesión adyacente (úlceras oral, saliva, etc.). Cursa con dolor y dado que el proceso es evolutivamente lento, acaba fistulizando hacia la piel o cavidad oral, con formación de secuestros óseos.

La afectación de la articulación temporomandibular es muy rara y se manifiesta como una artritis infecciosa<sup>(38)</sup>.

**548 Sialadenitis tuberculosa.** La vía de entrada puede ser a través de los conductos de excreción, vía ascendente desde la saliva, o por vía hematogena<sup>(39)</sup>. La forma de manifestarse puede ser aguda, como la de una sialadenitis aguda con dolor y tumefacción, o crónica, con el correspondiente aumento de tamaño glandular. En las sialografías si existe afectación crónica del parénquima se observa la clásica imagen en «eycción de cabra»<sup>(40)</sup>.

### Diagnóstico

**Radiografía de tórax.** En el paciente inmunocompetente se observará un infiltrado en lóbulo superior con cavitación. En los pacientes inmunodeprimidos pueden presentarse hallazgos atípicos como son los infiltrados en los lóbulos inferiores sin formación de cavidades.

**Microscopía para detección de BAR.** El método más tradicional es el estudio con microscopía óptica de muestras teñidas con las tinciones de fucsina básica de Kinyoun o de Ziehl-Neelsen (los bacilos se tiñen de rojo). Actualmente se utiliza la tinción auraminarodamina y la microscopía de fluorescencia.

El aspecto microscópico de las lesiones consiste en granulomas formados por folículos de Köster que muestran un foco necrótico central rodeado de células mononucleares y células gigantes multinucleadas de Langhans<sup>(40)</sup>. El centro de los folículos se necrosa por caseificación, suele estar rodeado por una capa de linfocitos y tejido fibroso.

**Cultivo de micobacterias.** El diagnóstico definitivo depende del aislamiento e identificación de *M. tuberculosis* en una muestra (esputo, exudado de adenopatía, úlcera, etc.). Cuando se obtienen muestras de tejido, es imprescindible que la parte que se va a remitir para cultivo no sea introducida en formaldehído. A veces se requieren 4 a 8 semanas antes de que se pueda detectar dicho crecimiento<sup>(30, 37)</sup>.

Actualmente se utilizan medios líquidos con detección mediante crecimiento radiométrico (p. ej. BACTEC-460) y la identificación a base de sondas de ácidos nucleicos que reducen el tiempo necesario para el aislamiento<sup>(30)</sup>.

**Prueba cutánea de PPD (Mantoux o tuberculina).** Tiene un valor limitado en el diagnóstico de tuberculosis activa debido a su baja sensibilidad y especificidad. En pacientes con inmunodepresión y tuberculosis masiva son frecuentes los resultados falsos negativos; en pacientes VIH positivos, si no se conoce la carga vírica o su estado inmunitario, cualquier tamaño de la reacción debe tener valor diagnóstico<sup>(41)</sup>. En ocasiones se obtienen falsos positivos en pacientes infectados por *M. tuberculosis*, pero que no presentan enfermedad activa o que han sido sensibilizados por micobacterias no tuberculosas. En ausencia de antecedentes de vacunación con BCG, la positividad de la prueba cutánea puede proporcionar un dato adicional para el diagnóstico de tuberculosis en los casos en que el cultivo es negativo. Cuando la infección es ocasionada por micobacterias atípicas (sobre todo en niños) se debería utilizar otro tipo de tuberculina<sup>(37)</sup>.

**Pruebas de sensibilidad farmacológica.** El cultivo inicial de *M. tuberculosis* debe ser estudiado para conocer su sensibilidad a los principales fármacos que se utilizan en el tratamiento. Además las pruebas de sensibilidad farmacológica son imprescindibles cuando el paciente no responde al tratamiento inicial o cuando presenta una recidiva tras la finalización del tratamiento.

**Diagnóstico serológico con detección de anticuerpos.** Una de las técnicas más prometedoras es la amplificación y detección de ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

### Tratamiento

La evolución natural de la enfermedad sin el empleo de la quimioterapia antimicrobiana demuestra que la tuberculosis no tratada tiene un carácter mortal.

Los agentes farmacológicos de primera línea son: isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomina. El régimen terapéutico de elección en la mayoría de las formas clínicas consiste en una fase inicial de 2 meses de duración con isoniazida (5 mg/kg de peso/día, hasta 300 mg/día), rifampicina (10 mg/kg/día, hasta 600 mg día) y pirazinamida (15 a 30

mg/kg/día o un máximo de 2 g diarios), seguida de una fase de continuación de 4 meses de duración con isoniazida y rifampicina<sup>(42)</sup>.

## 2. Lepra

La lepra o enfermedad de Hansen es una infección granulomatosa que afecta a los tejidos superficiales, especialmente la piel y los nervios periféricos, causada por un bacilo incluido en la familia *Mycobacteriaceae*, el *Mycobacterium leprae*<sup>(43)</sup>.

Los componentes celulares de *M. leprae* que son responsables de su capacidad patogénica y de su capacidad para sobrevivir en el huésped son prácticamente desconocidos. El factor de virulencia mejor caracterizado es el glucolípido fenólico I y la lipoarabinomana B que se pueden unir al componente C3 del complemento, que a su vez media la fagocitosis de las bacterias por fagocitos mononucleares a través de los receptores CR1, CR3 y CR4 situados en la superficie celular<sup>(44)</sup>.

La lepra puede afectar a personas de cualquier edad, aunque es extremadamente infrecuente en lactantes menores de 1 año de edad. Parece que la transmisión directa de persona a persona es la responsable de la mayor parte de los casos de lepra, aunque los antecedentes de exposición sólo se pueden demostrar en la mitad de los pacientes. Existen reservorios animales como el armadillo y posiblemente también ciertos primates<sup>(44, 45)</sup>. La puerta de entrada sigue siendo objeto de controversia, aunque probablemente sea la piel o la mucosa de las vías respiratorias superiores. Como puerta de salida principal se implica a la mucosa nasal de los pacientes con lepra lepromatosa no tratada. El periodo de incubación suele ser de 2 a 5 años para la lepra tuberculoide y de 8 a 12 años para la lepra lepromatosa<sup>(10)</sup>, aunque el rango del mismo oscila entre 6 meses y varios decenios<sup>(55)</sup>. La OMS le asigna el código 030.

### Epidemiología

El número de casos de lepra ha disminuido en todo el mundo. La distribución de las personas infectadas

en cada país es heterogénea. En 1988 la OMS señaló una cifra de 10 a 12 millones de habitantes infectados; más recientemente se han aportado cifras de 5,5 millones<sup>(44)</sup>. En España se estima que la padecen unas 4000 personas<sup>(43)</sup>.

### Clínica

La capacidad patogénica del *M. leprae* es muy pequeña, y sólo una pequeña parte de los pacientes infectados (10-20%) presentarán sintomatología (lepra precoz o indeterminada), y en la mitad de ellos según sea su respuesta inmunitaria ante la infección se llegará a desarrollar un cuadro florido de lepra. Cuando esta respuesta es intensa la infección progresa hacia una forma paucibacilar denominada lepra tuberculoide. Si la respuesta inmunológica es pobre se desarrollará la lepra denominada lepromatosa. Entre ambas formas, que son los polos clínicos de la enfermedad, pueden desarrollarse las denominadas formas intermedias.

**Lepra precoz o indeterminada.** Las lesiones de la lepra indeterminada son muy sutiles. Es frecuente que el primer síntoma apreciado por el paciente sea la sensación en alguna zona cutánea de anestesia o parestesia. O bien la observación de una o más máculas hipo o hiperpigmentadas, lesiones que pueden desaparecer espontáneamente al cabo de uno o dos años, aunque siempre se recomienda realizar su tratamiento.

**Lepra tuberculoide.** La lesión inicial suele ser una mácula hiperpigmentada muy bien delimitada e hipostésica. Más tarde esta lesión aumenta de tamaño por expansión periférica y sus bordes adquieren un aspecto elevado y circinado o con circunvoluciones. La zona central presenta atrofia y depresión.

La afectación nerviosa aparece ya en la fase inicial y los nervios superficiales que atraviesan las lesiones presentan un aumento de tamaño, pudiendo manifestarse con dolor neurítico grave. La afectación nerviosa causa atrofia muscular sobre todo de los músculos pequeños de la mano. Finalmente pueden presentar una reabsorción y pérdidas de las falanges. En los casos con afectación de los nervios faciales puede



550 existir lagofthalmos, queratitis por exposición y ulceración corneal con ceguera.

**Lepra lepromatosa.** La afectación cutánea es extensa y aproximadamente simétrica a ambos lados de la línea media del huésped. Las lesiones cutáneas individuales son muy variables y pueden ser máculas, nódulos, placas o pápulas. Los bordes de las lesiones están mal definidos y la parte central de las lesiones elevadas está indurada y es convexa.

Las localizaciones más frecuentes son la cara (mejillas, nariz, cejas), los pabellones auriculares, las muñecas, los codos, las nalgas y las rodillas. La afectación oral es aproximadamente del 11,5%<sup>(47)</sup>.

La tríada que define la *facies lepromatosa* incluye atrofia de la espina nasal anterior, atrofia y recesión del proceso alveolar del maxilar y cambios inflamatorios endonasales<sup>(48)</sup>. Los síntomas iniciales más frecuentes son «congestión» nasal, epistaxis y dificultad respiratoria. También pueden aparecer obstrucción nasal completa, laringitis y ronquera. La perforación del tabique y el colapso nasal causan la denominada nariz en «silla de montar». La afectación de la porción anterior del ojo puede dar lugar a queratitis e iridociclitis. Aparecen adenopatías linfáticas indoloras inguinal y axilar.

La afectación de los troncos nerviosos importantes es menos habitual en la forma lepromatosa que en la forma tuberculoide, aunque en procesos avanzados es frecuente la hipoestesia difusa con afectación de porciones periféricas de las extremidades.

**Lepra límite o borderline.** La forma límite se sitúa entre los polos de la lepra tuberculoide y la lepra lepromatosa.

La mayor variedad en el aspecto de las lesiones cutáneas es la característica de la lepra límite (lepra dimórfica)<sup>(49)</sup>. Pápulas y placas pueden coexistir con lesiones de tipo macular. Si es cercana a la forma lepromatosa, el número y la heterogeneidad de las lesiones aumenta, disminuyendo su tamaño individual. Si es cercana a la forma tuberculoide, las lesiones son muy parecidas a esta variedad, pero son más numerosas y sus bordes no están tan bien definidos.

Los lóbulos de los pabellones auriculares pueden

estar ligeramente engrosados, pero las cejas y región nasal están respetados.

Las características anatomopatológicas de los granulomas de la lepra límite cambian desde un predominio de células epitelioides en la forma tuberculoide límite hasta un predominio de macrófagos a medida que se aproxima el polo lepromatoso. En las biopsias cutáneas existen grandes cantidades de bacilos.

### Diagnóstico

El diagnóstico de la lepra se debe plantear si se presentan uno o más signos de los siguientes<sup>(44)</sup>:

1. Lesiones en la piel características de la lepra, con disminución o pérdida de sensibilidad;
2. engrosamiento de los nervios periféricos; y/o
3. hallazgos de *M. leprae*, generalmente en piel, y menos común en otros sitios

**Histopatología.** La afectación histológica de los nervios periféricos es patognomónica, incluso en ausencia de bacilos.

En la lepra tuberculoide el cuadro histológico consiste en la presencia de granulomas no caseificantes con linfocitos, células epitelioides y células gigantes en algunos casos; los bacilos suelen estar ausentes o bien son difíciles de identificar.

En la lepra lepromatosa el estudio histológico muestra una reacción granulomatosa difusa con presencia de macrófagos, grandes células espumosas (células de Virchow o células de la lepra) y abundantes masas intracelulares de bacilos que a menudo adoptan una morfología esférica (*globi*)<sup>(49)</sup>. No se observan células epitelioides ni células gigantes.

**Serodiagnóstico.** Existe una prueba serodiagnóstica específica para la lepra. Está basada en la detección de anticuerpos frente al glucolípidio fenólico I y presenta una sensibilidad mayor del 95% en la forma lepromatosa polar y de aproximadamente del 30% en la forma tuberculoide. La especificidad de esta prueba es de casi 100%, lo que la hace potencialmente útil para confirmar el diagnóstico.

**Reacción de la cadena de polimerasa.** Estudios preliminares con esta técnica sugieren una alta sensibilidad y especificidad<sup>(50-53)</sup>.

### Tratamiento

La OMS recomienda el empleo de un tratamiento multifarmacológico<sup>(42)</sup>, empleando asociaciones entre: rifampicina, clofazimina, minociclina, ofloxacino o claritromicina<sup>(42, 46)</sup>.

Otro enfoque terapéutico que se preconiza es la administración de 2 ó 3 fármacos (dapsona, rifampicina y clofazimina) durante 2 ó 3 años, manteniendo posteriormente el tratamiento con dapsona<sup>(46)</sup>. La dapsona (4,4'-diaminodifenilsulfona), es un antagonista del ácido fólico. La dosis diaria del adulto es de 50 a 100 mg. Los principales efectos adversos son hemólisis, agranulocitosis, hepatitis y dermatitis exfoliativa potencialmente mortal.

### SÍFILIS

La sífilis (fr<sup>es</sup>, «mentirosa») es una infección sistémica producida por la espiroqueta *Treponema pallidum*, subespecie *pallidum*. Es un microorganismo fino y frágil que presenta entre 3 y 14 espirales con extremos afilados. Posee una gran labilidad, y es posible eliminarlo mediante lavados con agua y jabón, o sólo con agua a 40°C<sup>(40)</sup>. Puede infectar a muchos mamíferos, pero sólo presentan lesiones sífilíticas los seres humanos, los primates superiores y algunos animales de laboratorio<sup>(54)</sup>.

La mayoría de los casos de sífilis son adquiridos por contacto sexual con personas que presentan lesiones infecciosas (chancro, placas, erupción cutánea o condiloma plano). También puede transmitirse por contacto personal no sexual, por infección intraútero o por la transfusión de sangre infectada<sup>(56, 55)</sup>.

### Epidemiología

La incidencia mundial de sífilis inició un descenso en la década de los 70 que se acentuó con la detección del SIDA. Aunque este comportamiento no ha sido homogéneo, ya que en países como Estados Unidos se detectó un ligero ascenso en la década de los 90, mientras que en la Federación Rusa este incremento ha sido más notable<sup>(57)</sup>. En otros países de

América del Sur como Chile y El Salvador, el incremento también es muy notorio. Uno de los países desarrollados con mayor incidencia anual es Singapur, con cifras de 72 casos por 100.000 habitantes<sup>(61, 62)</sup>.

### Clínica

El periodo de incubación dura aproximadamente tres semanas. Posteriormente se pueden desarrollar tres periodos clínicos: el periodo primario, el secundario y el terciario.

#### a. Periodo primario

**Manifestaciones clínicas.** En este periodo aparece una úlcera mucocutánea que se denomina chancro y que puede estar localizada en cualquier área mucocutánea, generalmente en relación con los hábitos sexuales de los pacientes.

El chancro típico se suele acompañar de linfadenopatía regional, que aparece al cabo de una semana del inicio de la infección. Los ganglios linfáticos son duros, indoloros y no supurativos<sup>(37, 40)</sup>.

**Manifestaciones clínicas orofaciales.** En la cavidad oral el chancro se observa en el 4,5 al 12% de los pacientes<sup>(37)</sup>, y se suele localizar en el labio, paladar, punta de la lengua y amígdalas<sup>(10, 40)</sup>.

El aspecto clínico que adopte va a depender del número de treponemas inoculados y del estado inmunitario del paciente. Suele presentarse como un nódulo indoloro que se erosiona con rapidez y llega a endurecerse, otorgándole a la palpación del borde y la base de la úlcera una consistencia característica.

Generalmente, el chancro se resuelve al cabo de 4 a 6 semanas (entre 2 y 12 semanas), pero la linfadenopatía puede persistir durante meses<sup>(40, 55)</sup>.

#### b. Periodo secundario

**Manifestaciones clínicas.** Si no se trata la etapa primaria aparecen las manifestaciones clínicas del periodo secundario, pasadas unas 6 ó 8 semanas de la infección inicial<sup>(11)</sup>. En este periodo puede afectarse cualquier órgano, provocando: gastralgias, hepatitis, meningismo, etc. También se acompaña (o precede) de sintomatología inespecífica general: irritación

552 faríngea, fiebre, pérdida de peso, malestar general, anorexia, cefalea, etc.<sup>(10, 55)</sup>.

Se desarrollan lesiones mucocutáneas (sífilides) difusas y simétricas, que se distribuyen por el tronco y extremidades, incluso afectando en ocasiones a las palmas y plantas (indicativas de lúes)<sup>(63)</sup>, se suelen acompañar de una linfadenopatía generalizada no dolorosa. Estas lesiones, en su inicio, son máculas rojo pálidas o rosadas no pruriginosas, bien delimitadas y redondeadas, que miden entre 5 y 10 mm de diámetro.

En pacientes inmunocomprometidos se puede desarrollar la denominada sífilis maligna, consistiendo en un cuadro sistémico prodrómico general mucho más marcado y con lesiones mucocutáneas úlceronecroticas<sup>(10, 64, 65)</sup>.

**Manifestaciones clínicas orofaciales.** Del 10 al 30% de los pacientes presentan afectación oral<sup>(11, 55)</sup>. Las lesiones que se observan se denominan placas (mucosas o húmedas)<sup>(40)</sup>. Se pueden localizar en labios, mucosa bucal lengua, paladar y faringe<sup>(10, 55, 66)</sup>.

La placa mucosa consiste en una erosión indolora de coloración plateada o grisácea que está rodeada de una zona periférica rojiza. Otras veces adopta formas a base de grietas y pápulas fisuradas junto a depapilaciones linguales<sup>(40)</sup>. También ha sido descrita en la encía y en el vestíbulo una forma distinta de manifestarse, consistente en una ulceración blanquecina, plana, a la que se la ha denominado «huella de baba de caracol»<sup>(67)</sup>. Los condilomas planos son especialmente frecuentes durante las recidivas de la sífilis secundaria<sup>(55)</sup>. Al igual que en la piel, las mucosas muestran gran número de espiroquetas.

### **Sífilis tardía (periodo terciario)**

**Manifestaciones clínicas generales.** En este periodo de la enfermedad, predomina la sintomatología debida a la afectación del sistema nervioso (neurosífilis), el cardiovascular (sífilis cardiovascular), y el ojo (sífilis ocular).

La sífilis tardía benigna se manifiesta en forma de gomas, que pueden ser múltiples o difusos. Se distribuyen por la piel, el esqueleto, la cavidad bucal, el

aparato respiratorio superior, la laringe, el hígado y el estómago, aunque puede afectar a cualquier órgano<sup>(55)</sup>.

**Manifestaciones clínicas orofaciales.** Los gomas son lesiones nodulares submucosas<sup>(68)</sup> indoloras e induradas. La localización más frecuente es en la lengua y paladar<sup>(10)</sup>, aunque también se pueden observar en el labio<sup>(55)</sup>. Suelen tener una evolución indolente y pueden curar espontáneamente con formación de cicatrices, o transformarse en una úlcera secundaria. En estos casos, si se localizan en el paladar, pueden perforarlo<sup>(10)</sup>.

La cronicidad de las lesiones en la lengua llega a conferir un aspecto lobulado irregular, que se alterna con lesiones leucoplásicas, denominándose de forma clásica como: glositis luética o esclerosis sífilítica<sup>(10, 40)</sup>. Esta forma clínica se ha considerado como un estado precanceroso, ya que hace unas décadas la tercera parte de estos pacientes desarrollaban un carcinoma epidermoide<sup>(40)</sup>.

En los periodos secundario y terciario se ha descrito la afectación por sífilis de las glándulas parótida y submandibular<sup>(37, 68, 69)</sup>.

### **Sífilis congénita**

En la forma precoz se pueden observar fisuras en la comisura labial (líneas de Parrot), cicatrices y deformaciones maxilares<sup>(70)</sup>.

En la sífilis congénita tardía es característica la presencia de la tríada de Hutchinson (ceguera, sordera y anomalías dentales). Las anomalías dentales se observan por ausencia o alteración en la formación de los gérmenes de algunos incisivos y caninos. Los dientes anteriores resultan más estrechos en el borde incisivo que en el tercio medio (dientes en destornillador) y/o mellados (incisivos de Hutchinson), los incisivos laterales protruyen y los molares presentan cúspides más pequeñas, con hipoplasia del esmalte y en forma de mora.

### **Diagnóstico**

#### **1. Demostración de la espiroqueta**

- Técnica del examen de campo oscuro. Es una téc-

**Tabla 1** Sensibilidad de las pruebas serodiagnósticas en la sífilis según el periodo de la enfermedad (porcentaje medio)<sup>(55)</sup>

Prueba	S. primaria	S. secundaria	S. terciaria
VDRL	78 (74-87)	100	71 (37-94)
FTA-ABS	84 (70-100)	100	96
MHA	76 (69-90)	100	94

nica esencial para el diagnóstico de los condilomas y úlceras cutáneas, pero no es recomendable emplearlo para el estudio de las lesiones orales, debido a que es difícil diferenciar *T. pallidum* de otras espiroquetas contaminantes (*T. microdentium*, etc.)<sup>(10, 11, 37)</sup>.

- Inmunofluorescencia directa. Se emplean anticuerpos fluorescentes directos frente a *T. pallidum* (DFA-TP), utilizando un anticuerpo policlonal antitreponémico conjugado con fluoresceína sobre frotis desecados y obtenidos de lesiones sospechosas.
- Demostración del *T. pallidum* en tejido. Se utiliza cuando las características clínicas o anatomopatológicas sugieren el diagnóstico de sífilis. Se emplean técnicas de tinción argéntica como la de Warthin-Starry o tinción de Steiner, que permite observar el aspecto de las espiroquetas en «saca-corcho». Actualmente se proponen técnicas inmunohistoquímicas para su determinación<sup>(71)</sup>.

## 2. Pruebas serológicas

La infección sífilítica provoca la producción de dos tipos de anticuerpos (Ac): los Ac. antilípidos «reagínicos» y los Ac. antitreponémicos específicos, que se pueden cuantificar mediante las pruebas no treponémicas.

Ambas pruebas son positivas en las personas que presentan cualquier tipo de infección treponémica. Los anticuerpos no treponémicos que aparecen en la sífilis contienen IgG e IgM dirigidos frente al complejo antigénico cardiolipina-lectina-colesterol.

- Las pruebas no treponémicas o de detección de anticuerpos reagínicos para la sífilis son: la prueba de la reaginina plasmática rápida (RPR), que se puede automatizar (ART), la prueba del *Venereal Disease Reserch Laboratory* (VDRL), y la prueba sérica con azul de toluidina sin calentar (TRUST). La sensibilidad y especificidad de estas pruebas se exponen en la tabla 1.

Los títulos reagínicos miden la actividad de la enfermedad, y una disminución persistente de dos diluciones o más tras el tratamiento inicial representa un indicio esencial de respuesta adecuada al tratamiento.

- Las pruebas treponémicas son: la prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-ABS) y la determinación de microhemaglutinación para anticuerpos frente a *T. pallidum* (MHA-TP). Otra prueba de aglutinación es la hemaglutinación de *T. pallidum* (TPHA)<sup>(55)</sup>. Puede darse falsos positivos en el lupus eritematoso, fiebre recurrente o borreliosis entre otras enfermedades<sup>(63)</sup>.

## Tratamiento

El fármaco de elección en todas las fases de la sífilis es la penicilina G benzatina. Para el tratamiento de la sífilis inicial incluida la sífilis primaria, secundaria y latente inicial, una dosis única de 2,4 millones de unidades (U) (intramuscular, IM) permite la curación. Como alternativa se puede utilizar penicilina procaína G, en dosis de 1,2 millones de unidades, vía IM, durante 10 días<sup>(70)</sup>. En la sífilis secundaria puede administrarse a la semana una segunda dosis.

En pacientes alérgicos se puede administrar doxiciclina (100 mg dos veces al día), tetraciclina (500 mg cuatro veces al día) o eritromicina (500 mg cuatro veces al día) durante dos semanas.

La respuesta inicial de la sífilis al tratamiento se debe determinar mediante el control cuantitativo de los títulos en las pruebas VDRL o RPR a los 1, 3, 6 y 12 meses de tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Palacio Hernanz A, Lizasoain Hernández M. Nocardiosis, Actinomycosis e infecciones micóticas. En: Rodés Teixedor J, Guardia Massó J. *Medicina Interna*. Barcelona: Masson S.A, 1997, pp. 1803-1817.
- Alamillos-Granados FJ, Dean-Ferrer A, García-López A, López-Rubio F. Actinomycotic ulcer of the oral mucosa: an unusual presentation of oral actinomycosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; **38**:121-123.
- Hillman EJ. *Actinomycosis of the head and neck*. www.bcm.tmc.cdv.oto.grand.62991.htm/art. Última modificación 12 Junio 2001.
- Weese WC, Smith IM. A study of 57 cases of actinomycosis over a 36 year period. *Arch Intern Med* 1975; **135**:1562-1568.
- Russi TA. Actinomycosis. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. Madrid: McGraw-Hill, 1998, pp. 1132-1134.
- Yenson A, DeFries HO, Deeb ZE. Actinomycotic osteomyelitis of the facial bones and mandible. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1983; **91**:173-176.
- Henser R, Bowerman J. Actinomycosis of the parotid gland. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985; **23**:128-134.
- García-Pola Vallejo MJ, Bagán Sebastián JV. Sialoadenitis, sarcoidosis, sialometaplasia neoplastizante y siadoalenois de las glándulas salivales. En: Bagán Sebastián JV, Ceballos Salobreña JV, Bermejo Fenoll A, Aguirre Urizar JM, Peñarrocha Diago M. *Medicina oral*. Barcelona: Masson, 1995, pp. 288-304.
- Nagler RM, Ben-Arieh Y, Laufer D. Case report of regional alveolar bone actinomycosis: a juvenile periodontitis-like lesion. *J Periodontol* 2000; **71**:825-829.
- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquet JE. *Oral & Maxillofacial Pathology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995, pp. 142-162.
- Illas RA, Eveson JW. *Oral Pathology and diagnosis colour atlas with integrated text*. London: William Heinemann Medical Books, 1987, 9.3-9.4.
- Bennhof LJ. Actinomycosis: diagnostic and therapeutic considerations and a review of 32 cases. *Laryngoscope* 1984; **94**:1198-1217.
- Pollock PG, Meyers DS, Frable WJ, Valicenti JF, Koontz FP, Beavert CS. Rapid diagnosis of actinomycosis by thin-needle aspiration biopsy. *Am J Clin Pathol* 1978; **70**:27-30.
- Vera-Alvarez J, Marigil-Gómez M, Abascal-Agorreta M. Fine needle aspiration cytology of cervicofacial actinomycosis. *Acta Cytol* 1993; **37**:109-111.
- Brenner DJ, O'Connor SP, Winkler HH, Steigerwalt AG. Proposals to unify the genera Bartonella and Rochalimaea with descriptions of Bartonella quintana Comb. Nov., Bartonella vinsonii Comb. Nov., Bartonella henselae Comb. Nov., and Bartonella elizabethae Comb. Nov., and to remove the family Bartonellaceae from the order Rickettsiales. *Int J Syst Bacteriol* 1993; **43**:777-786.
- Loiola A. *Angiomatosis bacilar o enfermedad por arañazo de gato*. www.bibliomed.com. Última modificación: 12 de Diciembre de 2000.
- Tompkins LS. Infecciones por Bartonella, incluida la enfermedad por arañazo de gato. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. Madrid: McGraw-Hill, 1998, pp. 1125-1128.
- Premachandra DJ, Miltm CM. Cat scratch disease in the parotid gland presenting with facial paralysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1990; **28**:413-415.
- Tobin EH, McDaniel H. Oculoglandular syndrome. Cat-scratch disease without the catscratch. *Postgrad Med* 1992; **91**:207-208.
- Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, Bibb W. Serological response to Rochalimaea henselae antigen in suspected cat-scratch disease. *Lancet* 1992; **239**:1443-1445.
- Adal KA, Cockerell CJ, Petri WA. Cat scratch disease, bacillary angiomatosis, and other infections due to Rochalimaea. *New England J Medicine* 1994; **330**:1509-1515.
- Anderson B, Sims K, Regnery R. Detection of Rochalimaea henselae DNA in specimens from cat-scratch disease patients by PCR. *J Clin Microbiol* 1994; **32**:942-948.
- English CK, Wear DJ, Margileth AM, Lissner CR, Walsh GP. Cat-Scratch disease. Isolation and culture of the bacterial agent. Cat-scratch disease: Isolation and culture of the bacterial agent. *JAMA* 1988; **259**:1347-1352.
- Margileth AM, Wear DJ, English CK. Systemic cat scratch disease. Report of 23 patients with prolonged or recurrent severe bacterial infection. *J Infect Dis* 1987; **155**:390-402.
- Zangwill KM, Hamilton DH, Perkins BA, et al. Cat scratch disease in Connecticut: Epidemiology, risk factors, and evaluation of a new diagnostic test. *N Engl J Med* 1993; **329**:8-13.
- Reed JB, Scales DK, Wong MT, Lattuada CP, Dolan MJ, Schwab IR. Bartonella henselae Neuroretinitis in cat scratch disease. Diagnosis, management and sequelae. *Ophthalmology* 1998; **105**:459-466.
- Margileth AM. Antibiotic therapy for cat-scratch disease: clinical study of therapeutic outcome in 268 patients and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis* 1992; **11**:474-478.
- Slater LN, Welch DF. Rochalimaea species (recently renamed Bartonella). En: *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1995, pp. 1741-1747.
- Sapp JP, Eversoel LR, Wysocki GP. *Patología oral y maxilofacial contemporánea*. Madrid: Harcourt Brace, 1998, pp. 222-228.
- Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. Madrid: McGraw-Hill, 1998, pp. 1149-1161.
- Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. *Nature* 1998; **393**:537-544.
- Salleras Sanmartí L, Alcaide Megías J, Altet Gómez MN. Epidemiología y medicina preventiva de la tuberculosis. En: Gavez R, Sierra A, Saénz MC, Formea LI, Fernández-Crebuet J, Salleras L, Cueto A, Gestal JJ, Piedrola Fil, *Medicina Preventiva y Salud Pública*. Barcelona: Masson 2001, pp. 507-524.
- Acero J, Fernández-Alba J, Concejo C, Berenguer J, Moreno V, Somacarrera ML. Tuberculosis gingival asociada a candidosis oral en paciente VIH positivo. *Medicina Oral* 1997; **2**:164-167.
- Mani NJ. Tuberculosis initially diagnosed by asymptomatic oral lesions: Report of three cases. *J Oral Med* 1985; **40**:39-42.
- Rauch DM, Freidman E. Systemic tuberculosis initially seen as an oral ulceration: report of a case. *J Oral Surg* 1978; **36**:387-389.
- Bascones A, Llanes F. *Medicina Bucal*. Madrid: Ediciones Avances, 1991, p. 162.

37. MacFarlane TW, Samaranyake LP. Systemic infections. En: Jones JH, Mason DK. *Oral manifestations of systemic diseases*. London: Baillière Tindall, 1990, pp. 339-386.
38. Thibault JC, Harelane J, Lepoivre M. Primary tuberculous osteoarthrititis of the temporomandibular joint. *Revue Stomatologie* 1972;73:162-166.
39. Stanley RB, Fernández JA, Peppard SB. Cervicofacial mycobacterial infections presenting as major salivary gland diseases. *Laryngoscope* 1983;93:1271-1275.
40. Bagán JV, Vera Sampere F. Infecciones víricas y bacterianas específicas en la cavidad oral. En: Bagán Sebastián JV, Ceballos Salobreña A, Bermejo Fenoll A, Aguirre Uriza JM, Peñarrocha Diago M. *Medicina Oral*. Barcelona: Masson; 1995, pp. 118-128.
41. Grupo de estudio de contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc)* 1999;112:151-156.
42. Mandell GL, Petri WA. Fármacos usados en la quimioterapia de la tuberculosis, la enfermedad causada por el complejo avium y la lepra. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996, pp. 1225-1245.
43. Aguado García JM. Tuberculosis y otras enfermedades por micobacterias. Lepra. En: Rodes Teixedor J, Guardia Masso J. *Medicina Interna*. Barcelona: Masson, 1997, pp. 1789-1802.
44. McDougall AC, Ulrich MI. *Mycobacterial disease: Leprosy*. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. USA: McGraw-Hill, 1993, p. 2395-2410.
45. Valverde CT, Canfield D, Tarara R, Esteves MI, Gormus BJ. Spontaneous leprosy in a wild-caught cynomolgus macaque. *Int J Lepr Other Mycobat Dis* 1988;66:140-8.
46. Miller RA. Lepra (Enfermedad de Hansen). En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, et al. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 14ª ed. Madrid: McGraw-Hill, 1998, p. 1162-1167.
47. Prabhu SR, Daftary DK. Clinical evaluation of oro-facial lesions of leprosy. *Odonto-Stomatol Trop* 1981;4:83-95.
48. Scollard DM, Skinsnes O. Oropharyngeal leprosy in art, history and medicine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:463-470.
49. Ochandiani Caicoya S, Acero Sanz J, Concejo Cutoli C, Escrig Teigeiro M, Fernández Alba-Luengo J, García-Lechuz Moya JM. Lesiones orales en la lepra lepromatosa. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Medicina Oral* 2000;5:316-323.
50. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, Erlich HA. Primer directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 1988;239:487-491.
51. De Wit MY, Faber WR, Krieg SR, et al. Application of a polymerase chain reaction for detection of *M. leprae* in skin tissues. *J Clin Microbiol* 1991;29:906-910.
52. Klatser PR, van Beers S, Madjid B, Day R, de Wit MYL. Detection of *M. leprae* nasal carriers in populations for which leprosy is endemic. *J Clin Microbiol* 1993;31:2947-2951.
53. Williams DL, Gillis TP, Booth RJ, Looker D, Watson JD. The use of a specific DNA probe and polymerase chain reaction for the detection of *M. leprae*. *J Infect Dis* 1990;162:193-200.
54. Musher DM. Syphilis. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1:83-89.
55. Lukehart SA, Holmes KH. Sífilis. En: 14ª ed. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. Madrid: McGraw-Hill, 1998, pp. 1173-1184.
56. Regezi JA, Sciubba JJ. *Patología bucal. Correlaciones clínicopatológicas*. 3ª ed México: McGraw-Hill Interamericana, 2000, pp. 35-39.
57. Sierra López A, Torres Lana A, Lecuona Fernández M. Epidemiología y prevención de las enfermedades de transmisión sexual. En: Piedrola Fil, *Medicina Preventiva y Salud Pública*. Gavez R, Sierra A, Saénz MC, Formea LI, Fernández-Crebuet J, Salleras L, Cueto A, Gestal JJ. Barcelona: Masson 2001, pp. 565-578.
58. Quinn TC, Glasser D, Cannon RO, Matuszak DL, Dunning RW, Kline RL, Campbell CH, Israel E, Fauci A, Hook EW. Human immunodeficiency virus infection among patients attending clinics for sexually transmitted diseases. *N Engl J Med* 1988;318-323.
59. Leads from the MMWR. Relationship of syphilis to drug use and prostitution- Connecticut and Philadelphia, Pennsylvania. *JAMA* 1989;261:353-354.
60. Rolfs RT, Nakashima AK. Epidemiology of primary syphilis in the United States, 1981-1989. *JAMA* 1990;264:1432-1437.
61. Tang A, Barlow D. Resurgence of heterosexually acquired early syphilis in London (letter). *Lancet* 1989;2:166.
62. Goeman J, Piot P. The epidemiology of sexually transmitted diseases in Africa and Latin America. *Semin Dermatol* 1990;9:105-110.
63. Guerrero Espejo A. Sífilis y otras treponematoses. Leptospirosis. Enfermedad de Lyme y otras borreliosis. En: Rodes Teixedor J, Guardia Masso J (eds). *Medicina Interna*. Barcelona: Masson, 1997, pp. 1783-1788.
64. Ficarra G, Zaragoza AM, Stendardi L, Parri F, Cockerell CJ. Early oral presentation of lues maligna in a patient with HIV infection: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:728-732.
65. Ban M, Ohtani M, Seishima M. A case of secondary syphilis with mucous patches on the hard palate. *J Dermatol* 1995;22:52-54.
66. Misery L, Besnard V, Badel R, Marneffe-Delalande E, Faure M, Thivolet J. Malignant syphilis in human immunodeficiency virus infection. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123:732-734.
67. Reichart PA, Philipsen HP. *Atlas de Patología Oral*. Barcelona: Masson, 1999, p. 22.
68. García-Pola Vallejo MJ, Garcá Martín JM. Lesiones elementales de la mucosa oral. En: Bagán Sebastián JV, Ceballos Salobreña JV, Bermejo Fenoll A, Aguirre Urizar JM, Peñarrocha Diago M (eds). *Medicina oral*. Barcelona: Masson, 1995, pp. 69-75.
69. Hira PA, Hira RS. Parotitis with secondary syphilis. A case report. *Br J Venereal Diseases* 1984;60:121-122.
70. Sánchez M, Luger AF. Syphilis. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in general medicine*. USA: McGraw-Hill, 1993, pp. 2703-2743.
71. Phelps RG, Knispel J, Tu ES, Cernainu G, Saruk M. Immunoperoxidase technique for detecting spirochetes in tissue sections: comparison with other methods. *Int J Dermatol* 2000;39:609-613.