



Endocarditis por *Brucella abortus*: Sobrevivir a los 74 años de edad

Pilar Olea M.

Hospital de Enfermedades
Infecciosas

Prof. Dr. Lucio Córdova
Santiago, Chile.

Recibido: 18 de marzo de 2009
Aceptado: 15 de noviembre de 2009

Correspondencia a:
Pilar Olea Meneses
pilaroleam@gmail.com

Brucella abortus endocarditis: Survival of a 74 year old patient

Brucellosis is not frequent in Chile but it may present with life threatening complications like endocarditis. The case reported refers to a 74 year old man admitted to the Infectious Diseases Hospital Dr. Lucio Córdova in Santiago. He had been febrile for 3 months with no specific symptoms. The trans-esophageal echocardiography confirmed multiple large vegetations and important involvement of the aortic valve. Blood cultures yielded *Brucella abortus*. The patient required cardiac surgery, along with antibiotics, and he had a satisfactory outcome, being alive at the moment of this report???. Brucellosis can be the responsible for prolonged fever of unknown origin. It is necessary to take in mind brucellosis to obtain the specific laboratory tests. For a best prognosis an early treatment with associated antibiotics for at least 4 a 6 weeks is important. If endocarditis is present valve replacement is often necessary.

Key words: Brucellosis, endocarditis, clinical features.

Palabras clave: Brucelosis, endocarditis, manifestación clínica.

Introducción

Brucellosis es una zoonosis de distribución mundial que en Chile es de notificación obligatoria. Nuestro país tiene una baja incidencia (entre 0,08 y 0,21 casos por 100.000 habitantes en los últimos años) gracias a las campañas de erradicación de la enfermedad en el ganado, implementadas por el Servicio Agrícola y Ganadero. Sin embargo, se estima que existe una importante sub-notificación, siendo la verdadera incidencia diez a veinticinco veces más alta que lo registrado¹.

Es producida por un coccobacilo gramnegativo aerobio, de crecimiento lento en medios de cultivo. Se conocen en la actualidad siete especies, de las cuales tres son de importancia en patología humana: *Brucella abortus*, cuyo reservorio es el ganado bovino, *Brucella melitensis* del ganado caprino y ovino y *Brucella suis* de los cerdos. En Chile *B. melitensis*, considerada la más virulenta, fue erradicada en 1987 y actualmente es *B. abortus* la que continúa produciendo casos esporádicos en humanos².

Generalmente, el diagnóstico de brucellosis no se tiene presente en países de baja endemia lo cual retarda el diagnóstico, aumentando el riesgo de complicaciones y la letalidad. Por esta razón, es importante tener un alto índice de sospecha cuando existe un cuadro clínico compatible y el antecedente epidemiológico de exposición a condiciones de riesgo, para solicitar los exámenes específicos que permitan realizar un diagnóstico y tratamiento oportunos^{3,4}.

Se expone el caso de un paciente que consultó en el Hospital de Enfermedades Infecciosas Profesor Dr. Lucio Córdova (HLC), Santiago, Chile, después de tres meses de evolución, quien presentaba una brucellosis y se complicó de endocarditis bacteriana (EB).

Caso clínico

Varón de 74 años que ingresó al HLC el 29 de junio del 2007. Tenía como antecedentes mórbidos el haber sido colecistectomizado y operado de hernia inguinal. Era casado, jubilado y había trabajado, la mayor parte de su vida, en criaderos de aves de zonas rurales del Área Metropolitana.

Su cuadro clínico se había iniciado aproximadamente tres meses antes con compromiso moderado del estado general, fiebre vespertina y pérdida de peso, que en ese momento cuantificaba en diez kilos. Consultó médico en forma ambulatoria en varias oportunidades y se le realizaron diversos exámenes sin llegar a un diagnóstico. Destacaban una ecografía y tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen "sin hallazgos significativos" y un ecocardiograma trans-torácico que informaba insuficiencia aórtica leve con dilatación de cavidades izquierdas. Fue derivado al HLC para completar estudio.

Al ingreso el paciente no refería molestias específicas y el examen físico no contribuía para orientar el diagnóstico. No tenía soplo cardíaco, visceromegalia, lesiones cutáneas



ni mucosas, alteraciones al examen pulmonar ni de otros sistemas. Sólo se verificó la existencia de fiebre irregular, alrededor de 38°C, y decaimiento. Se inició estudio del síndrome febril prolongado.

El hemograma mostraba anemia moderada (hematocrito 34,1%, hemoglobina 11,3 gr%), leucocitos en rango normal, neutrofilia de 76% sin desviación a izquierda y VHS de 36 mm/h. La función hepática y renal estaban normales, la albuminemia disminuida (3,3 gr%), la proteína C reactiva moderadamente elevada y el examen de orina normal. La radiografía de tórax no evidenciaba alteraciones del parénquima pulmonar ni de la silueta cardíaca. Tanto en la ecografía abdominal como en la TAC de abdomen, realizadas durante su hospitalización, se observaron nódulos esplénicos. Estaba solicitado un ecocardiograma trans-esofágico. Por no presentar expectoración, se le hicieron baciloscopias de contenido gástrico que resultaron negativas. El urocultivo también fue negativo y los hemocultivos tomados al ingreso, no presentaron desarrollo. Como parte del estudio de un síndrome febril prolongado se solicitaron también exámenes inmunológicos: anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo, cuantificación de C3 y C4, anticuerpos anti-cardiolipina, todo lo cual resultó normal. La electroforesis de proteínas demostró una discreta hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia difusa moderada.

Al 11° día de hospitalización, se constató la aparición de petequias subconjuntivales. Con este nuevo hallazgo al examen físico, se planteó la hipótesis diagnóstica de endocarditis infecciosa y, previa toma de nueva serie de hemocultivos, se inició tratamiento con penicilina y gentamicina por vía endovenosa. El paciente se mantuvo estable en su condición, con fiebre irregular y, posteriormente, se pesquisó un soplo cardíaco.

Al 14° día se detectó crecimiento bacteriano en los hemocultivos tomados al paciente tres días antes. En la primera tinción de Gram que se realizó directamente del vial de cultivo, se visualizaron cocobacilos grampositivos. Posteriormente se aclaró que se trataba de cocobacilos gramnegativos y el 17° día de ingresado se emitió un pre-informe dando cuenta del desarrollo de un bacilo gramnegativo, probablemente del grupo HACEK. Por la dificultad en llegar a un diagnóstico microbiológico exacto, se envió la cepa al ISP para identificación. Con el resultado de este examen se cambió el esquema antimicrobiano a ampicilina, gentamicina y ceftriaxona.

El 22° día de hospitalización se le realizó ecocardiograma trans-esofágico en el servicio de cardiología del Hospital Barros Luco Trudeau. En dicho examen se visualizaron múltiples vegetaciones en la válvula aórtica con formación de absceso y dilatación aneurismática del seno coronario derecho, insuficiencia aórtica, dilatación auricular izquierda, ventrículo izquierdo con hipertrofia excéntrica dilatada y disfunción sistólica leve.

Ese mismo día fue trasladado al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y Cirugía de Tórax (INERYCT) para tratamiento quirúrgico. Al ingreso a dicho centro asistencial se verificó un paciente tranquilo que no refería molestias específicas, enflaquecido, hemodinámicamente estable, sin signos de insuficiencia cardíaca, con soplo cardíaco 4/6 en el foco aórtico. A las 48 horas, el paciente se agravó bruscamente presentando dolor retro-esternal, disnea, ingurgitación yugular, hipotensión, *shock* y compromiso de conciencia. Fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos y, al día siguiente, fue sometido a cirugía de urgencia. En el acto quirúrgico se verificó la existencia de una válvula aórtica bicúspide con gran destrucción de los velos coronarios y del anillo, con una cavidad de 2 por 3 cm en relación al seno coronario izquierdo y gran cantidad de vegetaciones. Se realizó un reemplazo valvular, con prótesis Edwards Lifesciences de 23 mm, y reparación del anillo con parche de pericardio bovino.

En el post-operatorio se mantuvo muy grave durante cuatro a cinco días, debió ser re-intervenido por sangrado local, presentó insuficiencia renal aguda, fibrilación auricular paroxística, estuvo conectado a ventilación mecánica invasora durante cinco días, recibió aminas vasoactivas y tratamiento antimicrobiano con ceftriaxona y cloxacilina por vía endovenosa.

El 33° día de internado se conoció la identificación del bacilo gramnegativo aislado en los hemocultivos en el HLC; se trataba de *Brucella abortus*. En ese momento se cambió el esquema antimicrobiano a doxiciclina más rifampicina y gentamicina. El cultivo de la pieza operatoria fue negativo.

El paciente evolucionó en forma tórpida pero con tendencia a la mejoría progresiva de modo que, cumplidos 54 días de hospitalización, fue dado de alta en relativa buenas condiciones y con indicación de continuar tratamiento antimicrobiano con doxiciclina y rifampicina.

El día 88° desde su ingreso fue controlado por cardiocirujano encontrándose el paciente en buenas condiciones generales. Se le solicitó ecocardiograma de control y se le suspendieron los antimicrobianos.

A los cinco meses post alta fue evaluado en HLC. El paciente estaba asintomático, en muy buen estado general, sin signos de insuficiencia cardíaca. Traía exámenes obtenidos un mes antes: creatinemia: 1,01 mg/dL, albuminemia: 4,62 g/%, VHS: 15 mm/h, orina completa: normal y un hemograma reciente indicaba un hematocrito de 36,4%, hemoglobina 12,5 g/% y leucocitos 9.500/mm³. Se le derivó para seguimiento con cardiólogo.

En controles posteriores en el INERYCT se pesquizaron síntomas y signos de insuficiencia cardíaca y la ecocardiografía evidenció reflujo a través de la válvula protésica.



Comentario

La brucelosis es una zoonosis considerada una enfermedad profesional. Su vía de transmisión puede ser digestiva, por ingerir alimentos de origen animal infectados, especialmente leche no pasteurizada y sus derivados, o por vía cutánea, respiratoria o conjuntival, en personas que trabajan en contacto con animales o sus productos⁵.

En Chile se realizó un estudio en 1999 en la Región de Los Lagos entre hombres laboralmente expuestos y su grupo familiar. Se llevó a cabo una encuesta serológica y factores de riesgo, encontrándose 9,8% de seropositividad en los trabajadores y 0% entre los niños y mujeres. Estos resultados son sugerentes de que, en estas personas, la principal vía de transmisión debió haber sido cutánea o respiratoria⁶.

En el caso presentado no quedó clara la fuente de contagio ya que, aunque se trataba de un paciente que trabajó muchos años en zona rural, lo hizo en criaderos de aves.

El cuadro clínico es variado, existiendo desde casos asintomáticos o subclínicos a graves y mortales. Lo más característico es la existencia de fiebre irregular (de allí el nombre de fiebre ondulante con que se denominaba antiguamente esta enfermedad)². Existen diversas complicaciones siendo las más frecuentes las osteo-articulares y en segundo lugar las que afectan el aparato genital. También pueden presentarse neumopatías, abscesos hepáticos o esplénicos, pancitopenia, meningo-encefalitis y endocarditis bacteriana (EB). Esta última es la más grave y la responsable de la mayoría de los casos fatales⁷⁻¹¹.

La EB puede afectar válvulas previamente enfermas o sanas, siendo la más frecuentemente comprometida la válvula aórtica. *Brucella melitensis* es la especie involucrada en la mayoría de los casos. Es característica la gran destrucción valvular con formación de abscesos y aneurismas. Sin tratamiento oportuno evoluciona hacia la insuficiencia cardíaca y muerte^{7,8}.

Este paciente era previamente sano y no tenía antecedentes conocidos de valvulopatías u otras cardiopatías. Al momento de la hospitalización no presentaba síntomas ni signos de compromiso cardíaco y traía un ecocardiograma trans-torácico que no mostraba vegetaciones. Todo esto retrazó la solicitud de un nuevo ecocardiograma, esta vez trans-esofágico, que evidenció la existencia de vegetaciones en la válvula aórtica y grave lesión de las estructuras relacionadas.

El compromiso hepato-esplénico es frecuente, dado que *Brucella* presenta tropismo por el sistema reticulo-endotelial. En la mayoría de los casos, este compromiso es leve o moderado e histológicamente corresponde a hepatitis, con o sin formación de granulomas o microabscesos. En un porcentaje no mayor a 2 a 3% se constituye en una verdadera complicación con la formación de abscesos de mayor tamaño, de evolución subaguda o

crónica, que no se resuelven con antimicrobianos, y que requieren de tratamiento quirúrgico. En los pacientes con EB suelen encontrarse microinfartos que pueden ir a la abscedación¹². Nuestro paciente presentaba, en el estudio de imágenes, nódulos esplénicos que probablemente se relacionaban con este tipo de lesiones y que no habían dado síntomas específicos.

Esta infección puede presentar recaídas, incluso en pacientes que han sido tratados adecuadamente. Esto se debe no al desarrollo de resistencia a los antimicrobianos sino a la dificultad en la erradicación de *Brucella* que se aloja al interior de las células mononucleares y se acantona en granulomas¹³. Estudios realizados con la técnica de reacción de polimerasa en cadena (RPC) demuestran persistencia de carga bacteriana meses o años después de la mejoría clínica. Estos hallazgos han llevado a considerar la brucelosis una infección crónica como la tuberculosis¹⁴.

El Ministerio de Salud (MINSAL) ha entregado las siguientes definiciones de casos¹⁵:

- *Caso sospechoso*: fiebre continua o irregular de duración variable, sudor nocturno, fatiga, cefalea, artralgias y malestar generalizado en paciente vinculado epidemiológicamente a casos presuntos o confirmados en animales o a productos animales.
- *Caso confirmado*: caso sospechoso con confirmación de laboratorio.

El estándar de oro en el diagnóstico de laboratorio es el aislamiento de *Brucella* spp. en sangre, médula ósea u otros tejidos. En el laboratorio del Hospital Dr. Lucio Córdova los hemocultivos se realizan con el sistema semiautomatizado BACTEC[®] de Becton Dickinson. El personal de laboratorio debe estar informado de las hipótesis diagnósticas para tomar medidas especiales en caso de plantearse la existencia de microorganismos fastidiosos. Si se sospecha *Brucella* se recomienda prolongar la incubación por 30 días e, incluso, hacer sub-cultivos a ciegas si el sistema automatizado no detecta crecimiento bacteriano^{5,10,16}.

La serología tiene una buena sensibilidad y especificidad utilizando técnicas de aglutinación en tubo, ensayo inmunoenzimático (ELISA) e inmunofluorescencia. Para ser utilizada como herramienta diagnóstica, se requiere determinación de IgM o aumento de al menos cuatro veces en el título de IgG en muestras pareadas con quince días de diferencia¹. La técnica de RPC parece ser altamente específica y sensible pero en Chile aún no existe experiencia^{10,14}.

El resto de los exámenes de laboratorio no aportan al diagnóstico de brucelosis pero sí pueden orientar ante la existencia de complicaciones.

Tradicionalmente el tratamiento antimicrobiano de la brucelosis ha sido con doxiciclina (inicialmente



tetraciclina) más estreptomina, los que presentan efecto sinérgico contra este microorganismo. La duración mínima recomendada es de seis semanas con doxiciclina y dos con estreptomina. En pacientes complicados con endocarditis se recomienda prolongar el tratamiento y utilizar rifampicina como tercer anti-infeccioso. La duración no está bien establecida y probablemente deba ser decidida caso a caso. Otros antimicrobianos utilizados con buenos resultados han sido gentamicina, en reemplazo de estreptomina y cotrimoxazol o ciprofloxacina como alternativas de tratamiento oral^{10,17,18}.

Nuestro paciente recibió varios esquemas antimicrobianos antes de conocerse la identificación del agente causal. Una vez que se dispuso de esta información se indicó gentamicina, doxiciclina y rifampicina por 21 días, mientras permaneció hospitalizado, y al alta continuó con los dos últimos por un mes más.

En el caso de una brucelosis complicada con endocarditis, lo más probable es que el paciente, además del tratamiento antimicrobiano, deba ser sometido a cirugía. De acuerdo a la experiencia publicada, el tratamiento médico-quirúrgico ofrece la mejor opción terapéutica para esta grave complicación. Durante la cirugía se realiza recambio de la válvula afectada y se repara el daño existente en las estructuras vecinas. El paciente debería estar con tratamiento antimicrobiano específico previo a la cirugía^{7,18,19}. Existen casos descritos de curación con tratamiento antimicrobiano exclusivo. Esta opción habrá que evaluarla si la endocarditis afecta válvula nativa, no existe daño valvular importante y el paciente no presenta insuficiencia cardíaca^{20,21}.

El caso que se presenta es bastante representativo de endocarditis por *Brucella* sp, excepto por la especie involucrada. Se trataba de un paciente con un síndrome febril prolongado, de comienzo insidioso, sin síntomas específicos ni hallazgos contribuyentes al examen físico de ingreso, que tardó en diagnosticarse. Tenía el antecedente de haber trabajado gran parte de su vida en zonas rurales. En el curso de su evolución aparecieron

elementos que hicieron sospechar la existencia de una EB, la cual se confirmó con ecocardiografía trans-esofágica, que evidenció grave compromiso de la válvula aórtica. Estando aún sin diagnóstico etiológico, y por lo tanto, sin tratamiento específico para *Brucella*, desarrolló una insuficiencia cardíaca que evolucionó rápidamente a *shock* cardiogénico y obligó a realizar una cirugía de urgencia. Recibió antibioterapia específica por cincuenta y cinco días. Presentó complicaciones en el post-operatorio inmediato que logró superar pero, con posterioridad, se fue instalando una insuficiencia cardíaca progresiva, por disfunción valvular. No ha presentado recaída de la brucelosis hasta 10 meses después de suspendido el tratamiento antimicrobiano. A la fecha el paciente continúa en control en el INERYCT donde se está evaluando la posibilidad de re-intervenirlo quirúrgicamente.

Resumen

Brucelosis es una infección poco frecuente en Chile pero que puede presentar algunas complicaciones graves como endocarditis. Se presenta el caso de un paciente de 74 años que ingresa al Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr Lucio Córdova (HLC) de Santiago, con un síndrome febril de 3 meses de evolución, sin síntomas específicos. El ecocardiograma trans-esofágico mostró múltiples vegetaciones en válvula aórtica y en los hemocultivos se desarrolló *Brucella abortus*. El paciente recibió tratamiento médico-quirúrgico en el Instituto de Enfermedades Respiratorias y Cirugía de Tórax (INERYCT), evolucionando satisfactoriamente. Ante un paciente con un síndrome febril prolongado debe tenerse presente la posibilidad diagnóstica de brucelosis de modo de solicitar los exámenes específicos en forma oportuna y, si se confirmase, iniciar precozmente el tratamiento. Este debe comprender un esquema asociado de antimicrobianos, que se mantendrá por al menos 4 a 6 semanas. En caso de endocarditis, con frecuencia se requerirá también de reemplazo valvular.

Referencias

- 1.- Brucelosis, <http://epi.minsal.cl/epi/html/public/brucelosis.html>, 12-mayo-2008.
- 2.- Laval E. Contribución al estudio histórico de la brucelosis en Chile. Rev Chil Infect 2006; 23 (4): 362-6.
- 3.- Gon Je H, Song H. Brucella endocarditis in a non endemic country. First report case in East Asia. Circ J 2008; 72: 500-1.
- 4.- Reyes A, Villarroel J. Brucelosis en un escolar. Rev Chil Infect 2006; 23 (4): 351-8.
- 5.- Rodríguez M, Solera J, Sánchez L, Álvarez-Mon M. Brucelosis. Aspectos patogénicos. Clínica, diagnóstico y tratamiento. Formas específicas de enfermedad. Medicine 1998; 7 (79): 3651-8.
- 6.- Wall V, Zamorano C, Paredes L, Coyan M, Gómez J. Prevalencia de brucelosis humana en predios agrícolas ganaderos. Comuna de Puyehue de Osorno, Región de Los Lagos, Chile 1999. Rev Chil Salud Pública 2000; 4 (2-3): 112-6.
- 7.- Reguera J, Alarcón A, Miralles F, Pachón J, Juárez C, Colmero J. Brucella endocarditis: clinical, diagnostic and therapeutic approach. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22: 647-50.
- 8.- Jacobs F, Abramowitz D, Vereerstraeten P, Le Clere J, Zech F, Thys P. Brucella endocarditis: the role of combined medical and surgical treatment. R Infect Dis 1990; 12 (5): 740-4.
- 9.- Colmenero L, Reguera J, Martos F, Sánchez de Mora D, Delgado M, Causse M, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. Medicine 1996; 75 (4): 195-211.
- 10.- Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. N Engl J Med 2005; 352: 2325-36.
- 11.- Al Dahouk S, Nöcker K, Hensel A, Tomaso H, Scholz H, Hagen R, et al. Human brucellosis in a non-endemic country: a report from Germany; 2002 and 2003. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24: 450-6.



- 12.- Colmenero J, Queipo-Ortuño M, Reguera J, Suárez-Muñoz M, Martín-Carballino S, Moraba P. Chronic hepatosplenic abscesses in brucellosis. Clinico-therapeutic features and molecular diagnostic approach. *Diag Microbiol Infect Dis* 2002; 42: 159-67.
- 13.- Ariza J, Corredoira J, Pallares R, Viladrich P, Rufi G, Pujol M, et al. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1241-9.
- 14.- Vrioni G, Pappas G, Priavali E, Gartzonike C, Levidiotou S. An eternal microbe: Brucella DNA load persists for years after clinical cure. *Clin Infect Dis* 2008; 46: e131-136.
- 15.- Ministerio de Salud, Chile. Brucellosis. *Boletín de Vigilancia en Salud Pública El Vigía* 2007; 10: 53.
- 16.- Hemocultivos, http://www.ispch.cl/lab_sal/doc/proc_emo.pdf, 27 - octubre - 2009.
- 17.- Reza M, Mohraz M, Hajiahmadi M, Ramzani A, Akbar A. Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1075-80.
- 18.- Haleem S. Brucella endocarditis. *Heart views* 2006; 7: 111-4.
- 19.- Hadjinikolaou L, Triposkiadis F, Zairis M, Chlapoutakis E, Spyrou P. Successful agement of *Brucella melitensis* endocarditis with combined medical and surgical approach. *Eur J Cardiothoracic Surgery* 2001; 19: 806-10.
- 20.- Purwar S, Metgud S, Darshan A, Mutnal M, Nagmaoti M. Infective endocarditis due to Brucella. *Ind J Med Microbiol* 2006; 24: 286-8.
- 21.- Ferreira P, Gama P, Correia J, Nunes L, Pipa J, Nascimento C, et al. Endocardite por Brucella. Caso clínico e revisao bibliográfica. *Rev Port Cardiol* 2008; 27: 1309-15.