

CURSO DE USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS

PRINCIPALES ZONOSIS

“ Todas aquellas enfermedades o infecciones en las que exista relación de animales vertebrados-hombre, bien sea directamente o a través del medio ambiente, incluyendo portadores y vectores”

Dr. José Lorca Barchín

Servicio de Medicina Interna y Unidad de Enfermedades Infecciosas

BRUCELOSIS HUMANA, ¿una zoonosis en extinción en España?

1. Epidemiología

- La brucelosis es una de las **zoonosis más prevalentes** a nivel mundial: **500 000 casos anuales**.
 - Distribución geográfica: cuenca mediterránea, Medio Oriente, Asia central, China, India, África subsahariana y partes de México y América Central y del Sur.
 - En España es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO).
En 1990: **Programas Nacionales de Erradicación de la Brucelosis Bovina y Ovina y Caprina**.
España fue declarada en mayo de 2021 indemne de brucelosis ovina y caprina y se proclamó que avanzaba hacia la erradicación de la brucelosis bovina.
En España, tras declararse libre de brucelosis bovina y caprina en 2021, se han declarado varios focos por *Brucella melitensis*.
 - Dentro del género *Brucella* se reconocen distintas especies:
 1. *Brucella melitensis* (cabras y ovejas): responsable de la mayoría de casos en España;
 2. *Brucella abortus* (ganado);
 3. *Brucella suis* (cerdos);
 4. *Brucella canis* (perros).
-

BRUCELOSIS HUMANA, ¿una zoonosis en extinción en España?

1. Epidemiología

- Vías de transmisión:
 1. **Ingesta** de productos animales no pasteurizados (más común).
 2. **Contacto** con animales infectados y sus productos, como placenta, productos del aborto, fluidos del animal...
 3. **Inhalación** de partículas de aerosol infectadas: trabajadores de laboratorio y de la lana.
 4. **Inoculación** en trabajadores de mataderos, veterinarios y laboratorios.

2. Clínica

- Linfocitos del tejido local captan a *Brucella* > circulación a través de ganglios linfáticos > siembra hematógena (tropismo por sistema reticuloendotelial).
 - Periodo de incubación: 2-4 semanas (ocasionalmente, varios meses).
 - **Gran polimorfismo clínico.**
-

BRUCELOSIS HUMANA, ¿una zoonosis en extinción en España?

2. Clínica

BRUCELOSIS AGUDA	Incubación: 2-4 semanas. Fiebre, malestar general, sudoración, artromialgias.
SUBAGUDA	Curso ondulante: entre 2 y 12 meses.
SUBCLÍNICA/ ASINTOMÁTICA	Personas con factores de riesgo ocupacionales: veterinarios, pastores, matarifes, industria láctea.
FOCALIZADA COMPLICACIONES	○ Formas más frecuentes: osteoarticular (70%), genitourinarias (10%), cardíaca, SNC, pulmonar, hepática, esplénica, etc.
RECIDIVA	Ocurre hasta 5-15% a pesar de tratamiento. Factores de riesgo: fiebre >38,3°C, hemocultivos positivos, duración síntomas <10 días, antibioterapia y/o duración inadecuadas, formas locales...
REINFECCIÓN	Personas con exposición continua al germen.
BRUCELOSIS CRÓNICA	No hay consenso sobre la definición.

BRUCELOSIS HUMANA, ¿una zoonosis en extinción en España?

3. Diagnóstico

3.1. Diagnóstico directo

- Género *Brucella*: bacilos gramnegativos pequeños, inmóviles y aerobios, de crecimiento lento.
- **Cultivos:** hemocultivos, cultivo de MO (el más sensible, *gold standard*), cultivo LCR, líquido articular, exudados...

El **medio clásico de Ruiz-Castañeda** (fase sólida y otra líquida): incubación de 4-6 semanas.

Rendimiento variable (40-90% formas agudas, 5-20% formas crónicas y locales).

Sistemas automatizados de hemocultivos son más efectivos y acortan el tiempo de detección: 3-5 días de incubación.

- **PCR:** prometedor, pero no es una herramienta de rutina.

3.2. Diagnóstico indirecto

- Detección de distintos anticuerpos (IgM, IgG e IgA) contra el lipopolisacárido u otro antígeno de *Brucella*:

Rosa de Bengala: técnica de aglutinación para detectar

Ac aglutinantes (sobre todo IgM).

Prueba de despistaje inicial: S 87% y E 100% y rapidez.

Agglutinación en tubo (SAT): detecta anticuerpos aglutinantes (sobre todo IgM).

Seroaglutinación con 2-mercaptoetanol: detecta anticuerpos IgG (modificación de SAT en la que el 2-ME neutraliza la IgM).

Test de Coombs: detecta anticuerpos con poca o nula capacidad aglutinante (IgG).

Brucellacapt: detecta anticuerpos totales.

ELISA: detecta anticuepos IgM, IgG e IgA

BRUCELOSIS HUMANA, ¿una zoonosis en extinción en España?

4. Tratamiento

- **Principios generales:** uso de antibióticos frente a bacterias intracelulares, terapia combinada (altas tasas de recaída en monoterapia) y duración prolongada.
- **Esquema general** (salvo espondilitis, neurobrucelosis y endocarditis):
 - **Doxiciclina** durante 6 semanas + un 2º antibiótico:
 - **aminoglucósido** (**gentamicina** 7-14 días o **estreptomicina** 14-21 días)
 - o **rifampicina** durante 6 semanas.
- **En mujer embarazada:**
 - **Rifampicina ± cotrimoxazol** durante 6 semanas.
 - Evitar cotrimoxazol si gestación >36 semanas por riesgo de kernicterus. No usar doxiciclina ni AMG.

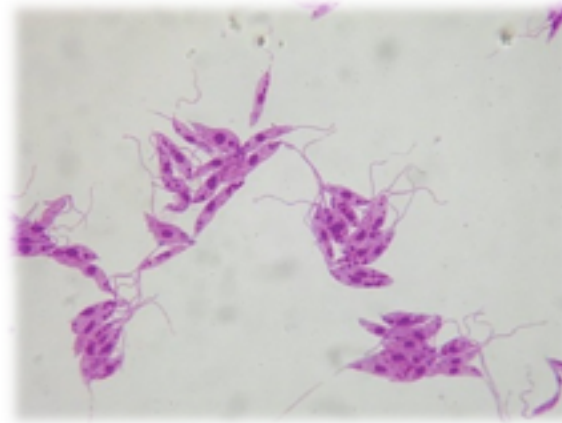
- **ESPONDILITIS:**
 - **Doxiciclina + rifampicina** durante 3 meses + un 3º antibiótico: **gentamicina** 7-14 días o **estreptomicina** 14-21 días.
- **NEUROBRUCELOSIS:**
 - **Doxiciclina + rifampicina** durante 3-6 meses + **ceftriaxona** durante 4-6 semanas.
- **ENDOCARDITIS:**
 - **Doxiciclina + rifampicina** durante 3-6 meses + **aminoglucósido** (gentamicina o estreptomicina) durante 4 semanas.



LEISHMANIASIS HUMANA

1. Epidemiología

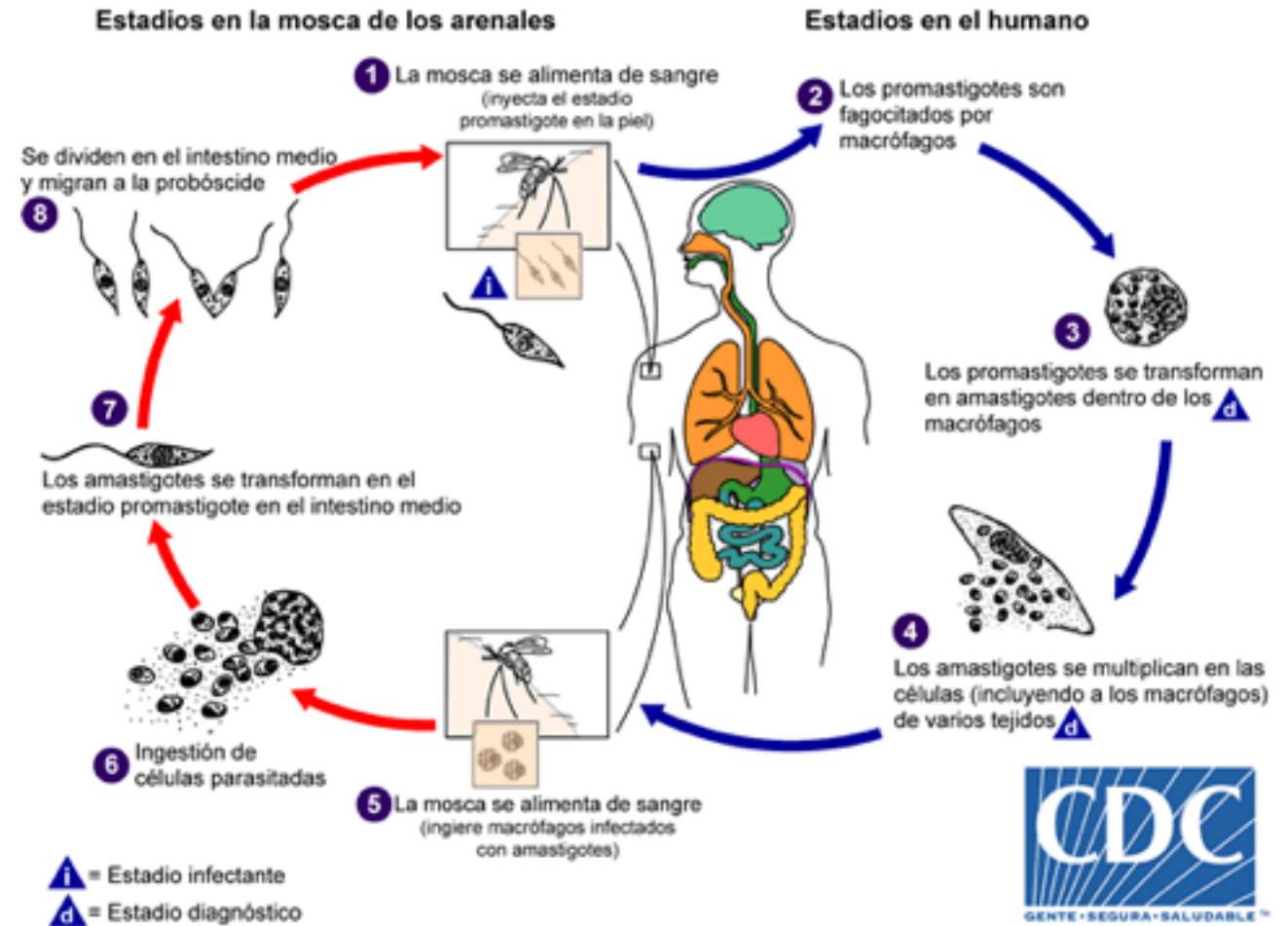
- **Leishmaniasis:** conjunto de manifestaciones clínicas producidas por más de 20 especies distintas de protozoos del género *Leishmania*, transmitidas por vectores (flemotominos).
- **Distribución:** Norte y Sudamérica, Europa, África y Asia. Regiones tropicales y subtropicales de 88 países.
- **Incidencia:** 500.000 casos/anuales. **Mortalidad:** 40.000 muertes/anuales
- **Reservorios:** cánidos, roedores, gatos, conejos, liebre, monos, ser humano.
- **Especies**
 - *Leishmania donovani*: sur Asia (India, Bangladesh y Nepal) y este África (Sudán, Etiopía, Somalia...)
 - *Leishmania infantum* (o *chagasi*): Mediterráneo, Afganistán, Irán, Pakistán, Brasil y Oriente Medio.
- **Vectores:** más de 90 especies de artrópodos del género *Phlebotomus* (en el Viejo Mundo) y *Lutzomyia* (en el Nuevo Mundo).



LEISHMANIASIS HUMANA

2. Ciclo biológico

- Las leishmanias se multiplican en el citoplasma de células del **sistema fagocítico-mononuclear** de mamíferos y reptiles sauriomorfos (forma amastigota). Su ciclo biológico incluye la presencia de artrópodos vectores, los flebotominos, en cuyo **tubo digestivo** se multiplican extracelularmente (forma promastigota).



<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>

LEISHMANIASIS HUMANA

3. Clínica

- Evasión/alteración de la respuesta inmune celular (linfocitos Th).
- Poblaciones susceptibles: niños, personas en estado de malnutrición o inmunodepresión (VIH, pe.)
- Periodo de incubación: 2-6 meses (rango variable: desde pocas semanas hasta varios años).
- Inicio insidioso/subagudo:

Síntomas generales: malestar general, astenia, anorexia, pérdida de peso.

Fiebre

Esplenomegalia. Hepatomegalia (menos marcada)

Linfadenopatía

Pancitopenia

Anemia severa (supresión MO, hemólisis, secuestro esplénico)

Trombocitopenia (supresión MO, hiperesplenismo, disfunción hepática...) con complicaciones hemorrágicas.

Leucopenia con infecciones bacterianas secundarias (infecciones cutáneas, neumonía, otitis media, sepsis...)

Diarrea y malabsorción por invasión de la mucosa intestinal

Afectación renal (proteinuria, hematuria, leucocituria, insuficiencia renal...) por nefritis intersticial por inmunocomplejos.

Kala-azar avanzado: caquexia marcada, hipoalbuminemia y edemas, disfunción hepática, ictericia, ascitis.

LEISHMANIASIS HUMANA

4. Diagnóstico

- **Analítica se sangre:**

 - Aumento de transaminasas y bilirrubina

 - Hipergammaglobulinemia (activación policlonal de LB)

 - Anemia NC-NC, neutropenia y trombopenia

- **Serología y antígeno de Leishmania en orina:**

 - Mediante IFI y ELISA

- **Técnicas moleculares (PCR):**

 - Mayor sensibilidad que frotis/cultivo.

- **Prueba cutánea con leishmanina:**

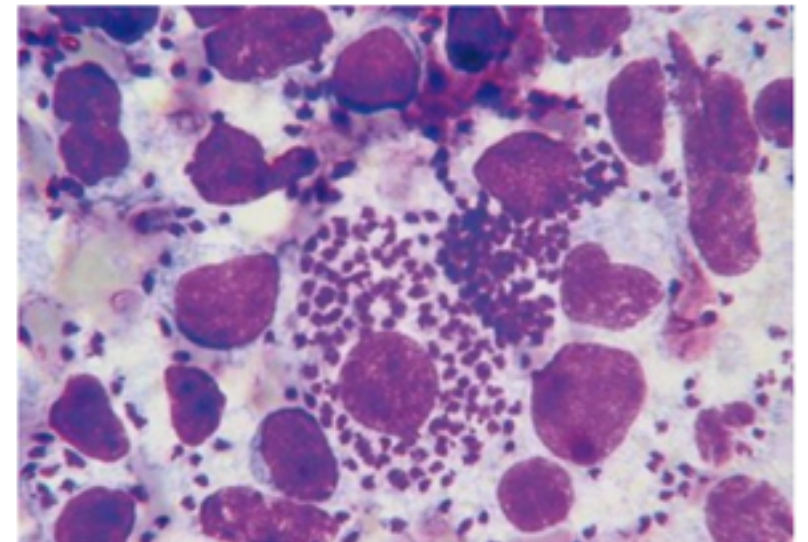
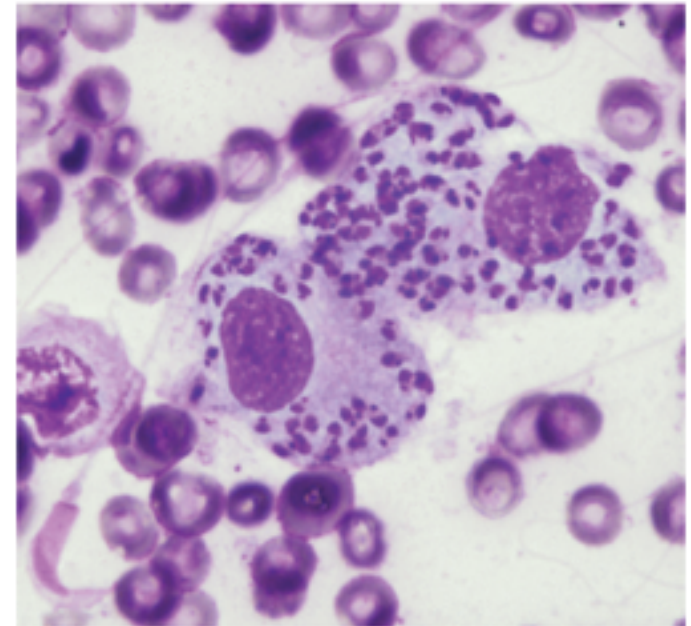
 - Evaluar el grado de exposición e inmunidad en una población.

- **Histopatología y cultivo:**

 - Diagnóstico definitivo requiere demostración del parásito, bien en frotis o cultivo, del material obtenido por PAAF o biopsia de órganos afectados: médula ósea y bazo.

 - Tinción de Giemsa para visualización de amastigotes.

 - Cultivo en medio Novy-McNeal-Nicolle (NNN).



LEISHMANIASIS HUMANA

5. Tratamiento

- Fármacos con actividad frente a leishmaniasis visceral: **anfotericina B**, **antimoniales pentavalentes** (antimoniato de megluina), **paramomicina** (aminoglucósido parenteral) y **miltefosina** (1° agente usado en LV).
- **Grado 1A:** anfotericina B liposomal (mayor eficacia terapéutica y mejor perfil de seguridad). Formulación especial con adición de colesterol y otros fosfolípicos (mayor estabilidad y penetración en tejidos, menos toxicidad sobre membranas celulares).

	Terapia de elección
Paciente inmunocompetente	<ul style="list-style-type: none">• Anfotericina B liposomal 3 mg/kg IV desde 1-5 día y posteriormente 14 y 21;• 3 mg/kg/día durante 7-10 días;• 10 mg/kg/día durante 2 días.
Paciente inmunodeprimido (coinfección VIH)	<ul style="list-style-type: none">• Anfotericina B liposomal 2-4 mg/kg IV durante 10 días;• 4 mg/kg los días 1-5, 10, 17, 24, 31 y 38

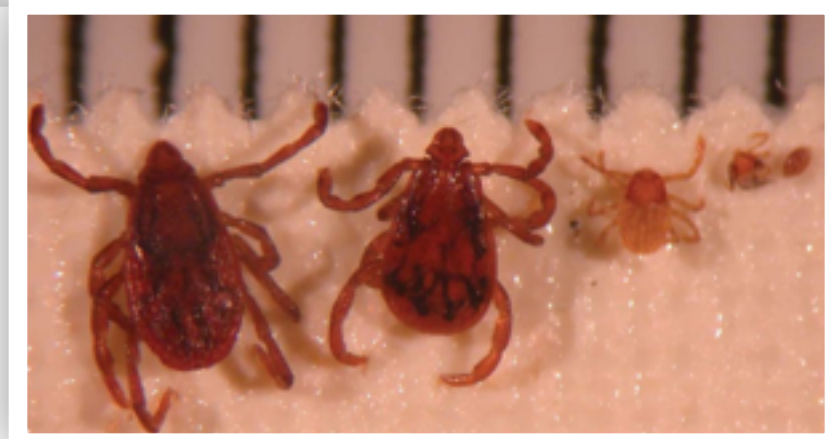
RICKETTSIOSIS

1. Epidemiología.

- **Distribución mundial.**
- Cocobacilos gramnegativos intracelulares obligados.
- Transmisión por **vector (pulgas y garrapatas)**, salvo *R. prowazekii*, que causa el tífus epidémico.
- Dos formas clínicas: **fiebres manchadas** y fiebre tíficas.
- Genero *Rickettsia*: al menos 16 especies descritas que causan “fiebres manchadas”.

2. Patogénesis

- Multiplicación en el lugar de adherencia del artrópodo > lesión localizada: escara > linfadenopatía regional común en fiebres manchadas (excepto *R. rickettsii*) > lesión endotelial > aumento permeabilidad capilar > vasculitis.



RICKETTSIOSIS

TABLA 1. Clasificación y características clinicoepidemiológicas de las especies de *Rickettsia* de mayor interés clínico

Agente causal	Entidad clínica	Vector	Hospedador	Distribución geográfica	Escara	Exantema
Grupo de fiebres manchadas						
<u><i>R. conorii</i></u>	Fiebre botonosa	Garrapata	Perro	Mediterráneo, África, India	Sí	Maculopapuloso afectando palmas y plantas
<i>R. felis</i>	≅ Tifus murino	Pulga del gato	Perro, gato y otros mamíferos peridomésticos	América, sur de Europa (probablemente universal)	No	Tenué maculopapuloso
<i>R. slovaca</i>	TIBOLA*	Garrapata	Diferentes mamíferos salvajes y domésticos	Europa	Sí	Eritema local
<u><i>R. rickettsii</i></u>	Fiebre de las Rocosas	Garrapata	Roedores y perro	América	No	Maculopapuloso afectando palmas y plantas
<i>R. akari</i>	Viruela rickettsiósica	Ácaro	Ratón	Norteamérica, Ex Unión Soviética, África, Asia	Sí	Vesicular
Grupo de fiebres tíficas						
<u><i>R. typhi</i></u>	Tifus murino	Pulga de rata	Rata	Universal	No	Maculopapuloso sin afectar palmas ni plantas
<u><i>R. prowazekii</i></u>	Tifus epidémico	Piojo corporal	Ser humano	África, Sudamérica	No	Maculopapuloso sin afectar palmas ni plantas
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Tifus de los matorrales	Ácaro	Roedores	Sudeste asiático, Oceanía	No	Maculopapuloso sin afectar palmas ni plantas

*Hace referencia a la denominación utilizada en la actualidad para describir el cuadro clínico (*Tick Borne Lymphadenopathy*: linfadenopatía transmitida por garrapatas).

RICKETTSIOSIS

3. Clínica.

FIEBRE BOTONOSA MEDITERRÁNEA

- *Rickettsia conorii* transmitida por picadura de la garrapata común (*Rhipicephalus sanguineus*) del perro.
- Endémica del área mediterránea, África e India.
- Predominio época estival.
- **Tríada:** fiebre, exantema maculopapular con afectación palmo-plantar, “mancha negra” en el lugar de inoculación.



RICKETTSIOSIS

4. Diagnóstico

- **Clínica.**

- **Laboratorio:**

Elevación transaminasas y CK (hasta 50% casos)

Pancitopenia, elevación de PCR y VSG.

- **Diagnostico microbiológico**

IFI

Mejor sensibilidad, especificidad y rapidez.

Diferencia IgM vs IgG

Positividad cruzada con otras *Rickettsias*

IgM >80, IgG >1/152 o aumento del cuádruple de su título.

PCR, IFD o cultivo

5. Tratamiento.

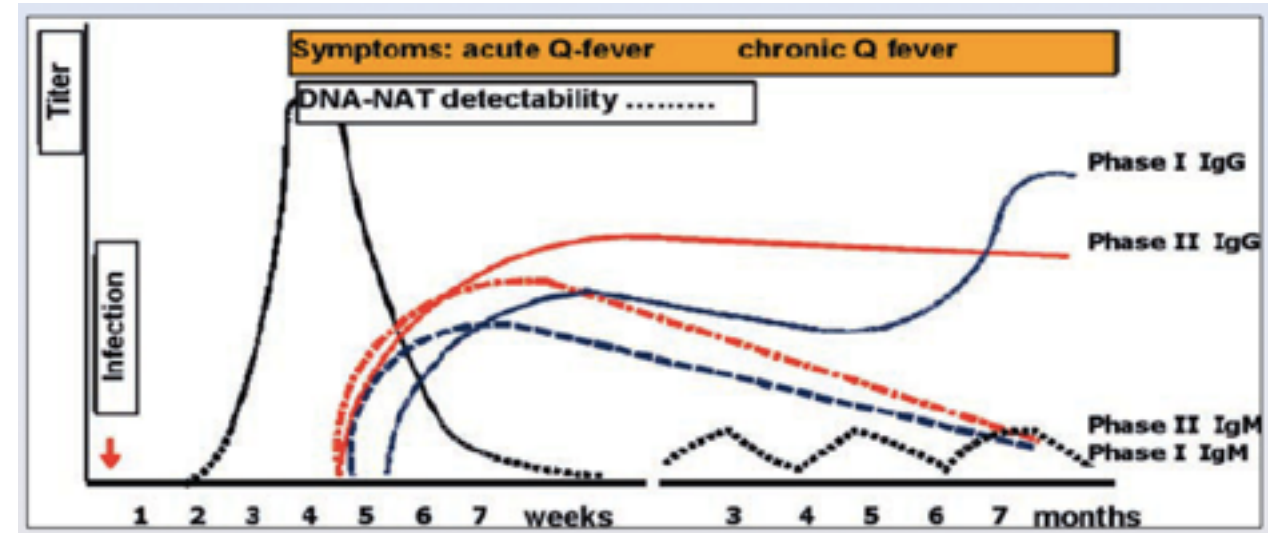
- **Doxiciclina:** 100 mg/VO/12h (niños 5 mg/kg/12h) 1-5 días.

- Alternativas: Josamicina 1g/VO/8h 5 días y otros macrólidos. Ciprofloxacino 500 mg/VO/12h 2-5 días.

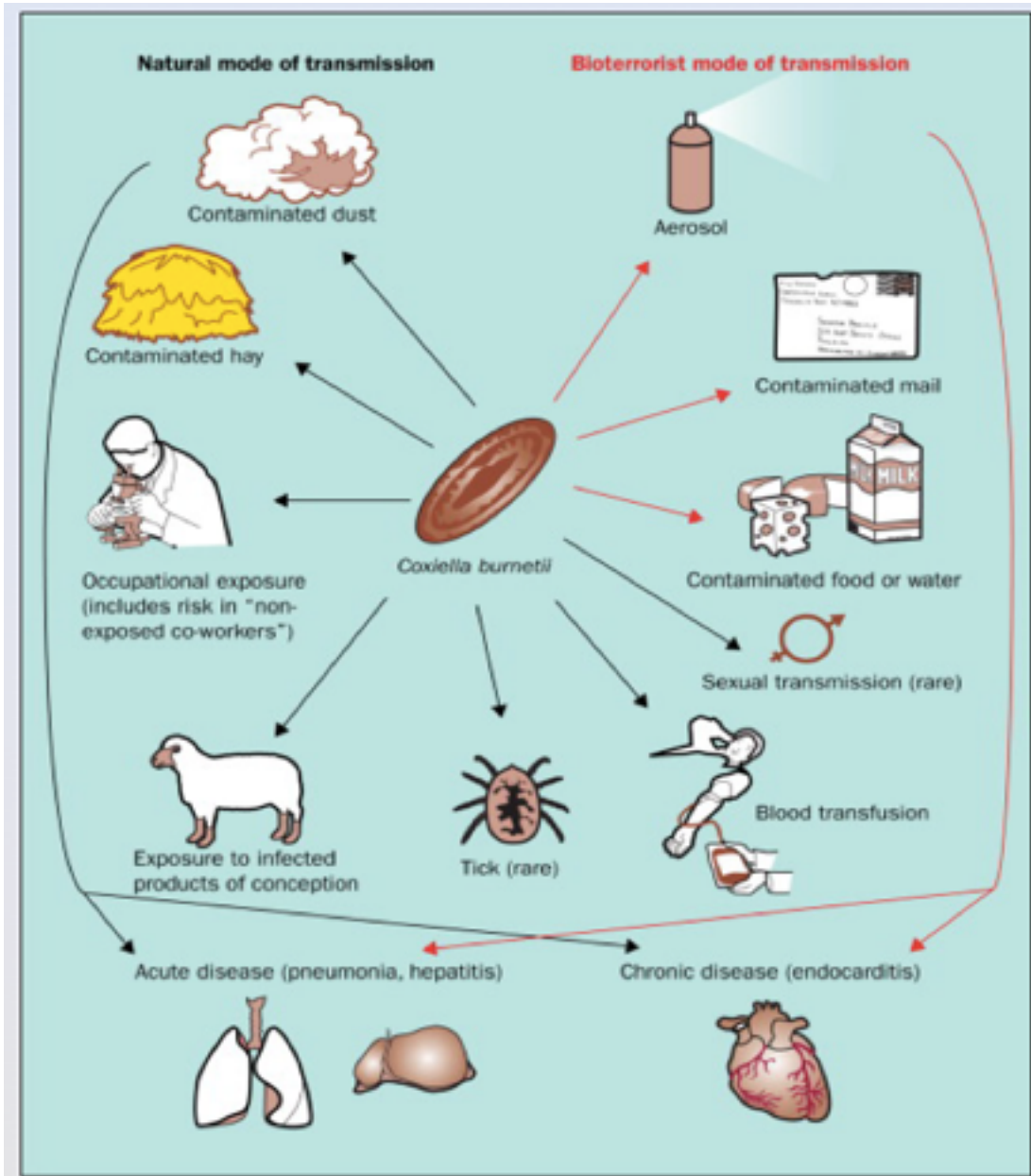
FIEBRE Q

1. Epidemiología

- Cocobacilo gramnegativo de crecimiento intracelular obligado.
- Dos variaciones antigénicas:
 - * **Fase II:** forma aguda.
 - * **Fase I:** forma crónica.
- Distribución mundial. Endémica en España.
- **Reservorio:** ganado, roedores, animales domésticos y aves.
- **No hay vector.**
- **Transmisión:**
 - Inhalación de aerosoles de productos del parto,
 - Ingesta de leche o derivados contaminados,
 - Contacto con animales infectados.



FIEBRE Q



FIEBRE Q

2. Clínica

- **Infección aguda:**

- * Tras periodo de incubación de 2-4 semanas

- * Síndrome febril autolimitado: fiebre elevada, cefalea, mialgias...

- * La clínica depende de la puerta de entrada y del entorno.

- Norte: “neumonía atípica”, con fiebre alta, distrés respiratorio y hallazgos radiológicos inespecíficos.

- Sur: hepatitis aguda.

- * Otras: pericarditis y miocarditis, meningoencefalitis, Guillain-Barré, anemia hemolítica, tiroiditis, pancreatitis, neuritis óptica...

- **Infección crónica:**

- * Endocarditis con hemocultivos negativos en pacientes con valvulopatía previa.

- * Si no se sospecha puede dar retrasos diagnósticos de hasta 12-24 meses, llegando las formas crónicas a producir alteraciones letales.

FIEBRE Q

3. Diagnóstico

- Precisa alto grado de sospecha.
 - Los cultivos tienen poca sensibilidad y especificidad.
 - PCR en sangre, suero y muestras orgánicas: alta sensibilidad y especificidad.

 - Serología (IFI): sencillez, rapidez y alta sensibilidad (IgM, A, G).
 - * Infección aguda: antígeno fase II: **IgG \geq 1/128 e IgM \geq 1/32.**
 - * Infección crónica: antígeno fase I: **IgG \geq 1/800.**
 - * Incrementos en los títulos de IgG o IgM en 2 muestras separadas de 2 semanas deben también tomarse en cuenta para el diagnóstico y seguimiento.

 - Debe realizarse una ecocardiografía.
-

FIEBRE Q

4. Tratamiento

- Aguda:

- * Doxiciclina 100 mg/VO/12 horas, 14 días.
- * Alternativas: ciprofloxacino o levofloxacino, claritromicina o cotrimoxazol, 14 días.
- * Si valvulopatía o aneurisma, asociar hidroxiclороquina y prologar a 12 meses

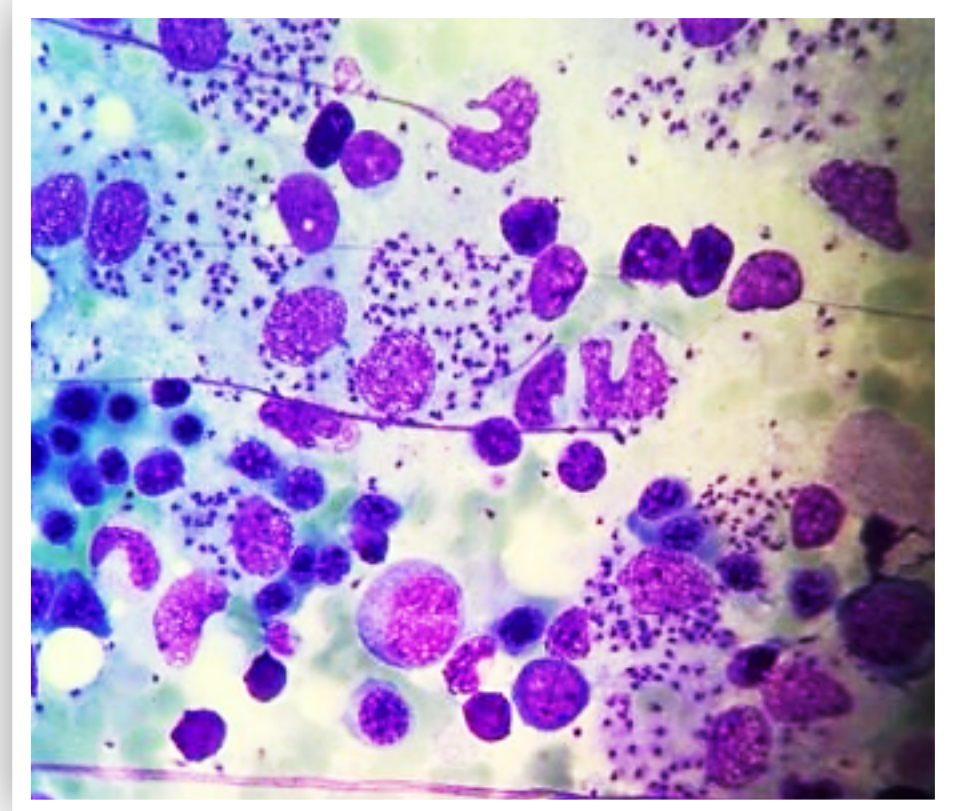
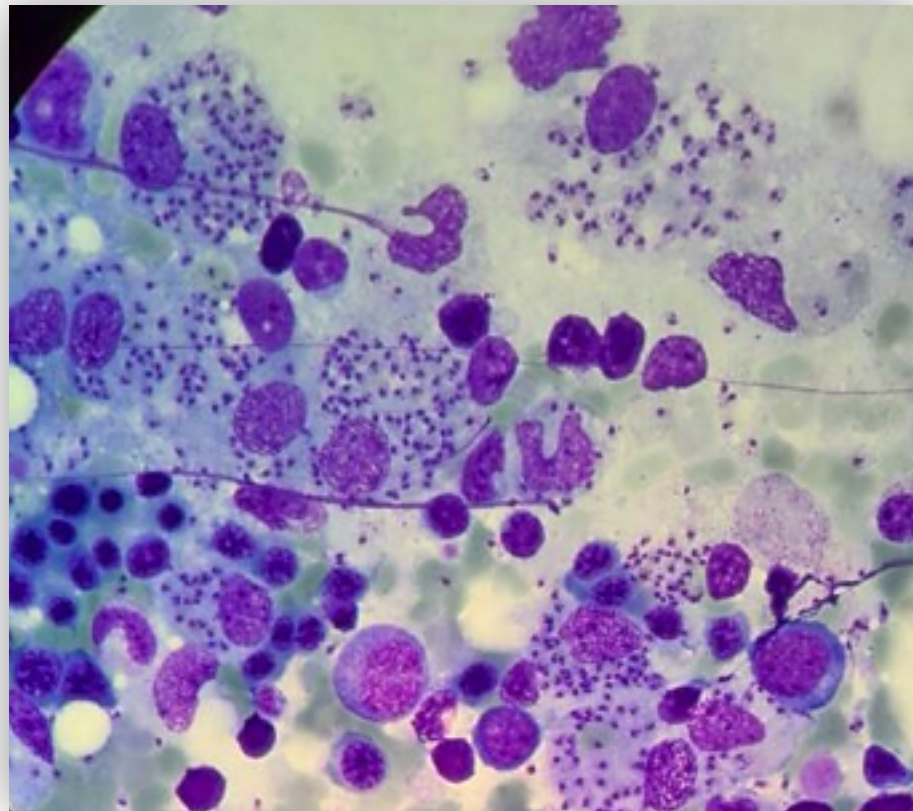
- Crónica:

- * Doxiciclina 100 mg/12 horas + hidroxiclороquina 200 mg/8 horas.
- * Doxiciclina 100 mg/12 horas + levofloxacino (500 mg/día) o rifampicina (900 mg/día) \geq 18 meses (válvula nativa) ó \geq 24 meses (válvula protésica).

Hasta descenso de 4 veces los títulos de Ac IgG fase I y negatividad de Ac IgM fase II

¡Es vuestro momento!

1. Hombre de 50 años, oriundo de Salinas, que acude a SUH por astenia, fiebre vespertina de 38°C y molestias abdominales difusas de 1 mes de evolución. En la exploración destaca linfadenopatía cervical, axilar e inguinal, así como esplenomegalia. En la analítica, pancitopenia severa con Hb 7 g/dl, leucocitos 2000/mm³, plaquetas 50.000/mmm³. Se realiza un aspirado de médula ósea, ¿qué observas?



2. ¿Cuál es su incidencia en la Comunidad Valenciana?

- Es una zoonosis endémica de la cuenca mediterránea.
- En la Comunidad Valenciana existe una incidencia 5-7 veces superior a la nacional.
- 3,52 casos por cada 100.000 habitantes

3. ¿Qué especie de *Leishmania* le ha provocado el cuadro y cuál ha sido el probable vector?

- A. *Phlebotomus* > *L. donovani*
 - B. *Lutzomyia* > *L. infantum*
 - C. *Phlebotomus* > *L. infantum*
 - D. *Lutzomyia* > *L. donovani*
-

4. ¿Qué cuadro le parece más sugerente de leishmaniasis?

- a) Síndrome constitucional, fiebre, hepatomegalia.
- b) Fiebre, pancitopenia, linfadenopatía.
- c) Síndrome constitucional, pancitopenia, hemorragias mucosas.
- d) Fiebre, pancitopenia, esplenomegalia.

Onset of symptoms is usually insidious or subacute, with slow progression of malaise, fever, weight loss, and splenomegaly (with or without hepatomegaly) over a period of weeks to months.

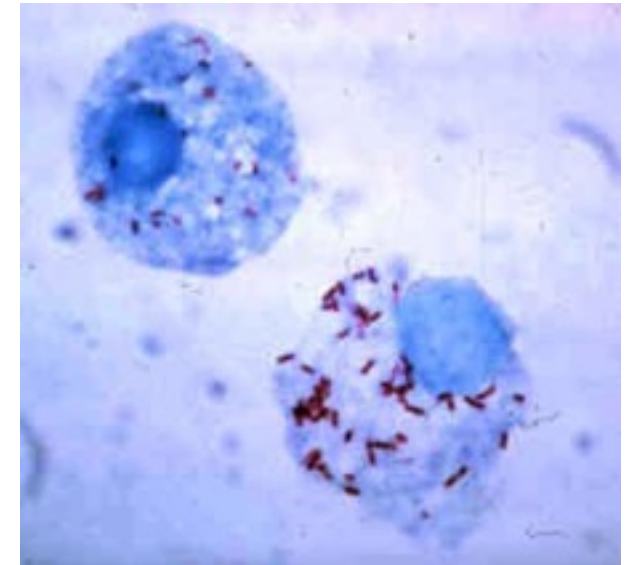
Since parasites replicate in the reticuloendothelial system, very high parasite loads accumulate in the spleen, liver, and bone marrow. Severe anemia can occur due to bone marrow suppression, hemolysis, and splenic sequestration.

5. ¿Qué zoonosis no se transmiten por vector?

- a) Brucelosis humana.
- b) Leishmaniasis visceral.
- c) Rickettsiosis.
- d) Fiebre Q aguda.



6. Asocia cada vector con su microorganismo.



7. ¿Qué observas en la imagen?



8. ¿Qué tratamiento instaurarías si la paciente fuese una mujer embarazada entre 2-3º trimestre?

- a) Doxiciclina.
- b) Josamicina.
- c) Azitromicina.
- a) Ciprofloxacino.

Doxiciclina: categoría D.
Josamicina: Categoría C.
Azitromicina: categoría B
Ciprofloxacino: categoría C.

9. ¿En qué situación **NO** solicitarías una serología de *Coxiella burnetii*?

- a) Hepatitis aguda con serología negativa de virus hepatotropos.
- b) En casos de neumonía atípica con evolución tórpida.
- c) Endocarditis con hemocultivos negativos.
- d) Síndrome febril autolimitado.
- c) Fiebre de origen desconocido y contacto con ganado.

10. ¿Cómo interpretas la siguiente serología a los 3-6 meses tras tratamiento óptimo con doxiciclina en una fiebre Q aguda?

- Coxiella burnetii IgA fase II negativo.
 - Coxiella burnetii IgG fase II > 1/1280.
 - Coxiella burnetii IgM fase II: No Ac a título significativo.
 - Coxiella burnetii **IgG** fase I **POSITIVO 1/1600.**
 - Coxiella burnetii **IgM** fase I **POSITIVO 1/50.**
-