

Bacteriemia por *Brucella* sp. con serología convencional negativa

Sr. Director: La brucelosis es una enfermedad infecciosa endémica en varias regiones de España. En nuestro medio la tasa de incidencia durante el año 1998 fue de 12,57 casos/100.000 habitantes.

El diagnóstico de la brucelosis humana se realiza mediante hemocultivo y pruebas serológicas. Las pruebas serológicas empleadas de rutina son el rosa de Bengala (RB) (Bio-Merieux), la seroaglutinación en tubo (SAT) (Linear Chemicals) y la prueba de Coombs¹. El RB es una prueba de criba rápida y fácil de realizar. Ante un resultado positivo de RB, se procede a realización de la SAT y la prueba de Coombs, esta última según los criterios que establece cada laboratorio.

En el caso de la brucelosis aguda, tanto el RB como la SAT son positivas, admitiéndose como títulos significativos para SAT en las zonas endémicas los superiores o iguales a 1/320, siendo este título en las zonas no endémicas 1/160.

Presentamos el caso de un paciente con brucelosis aguda diagnosticada por hemocultivo en el que el RB, la SAT y la prueba de Coombs fueron negativas.

Se trata de un varón de 31 años de edad, fumador de un paquete de cigarrillos al día, bebedor moderado, hábitat rural, cabrero de profesión, sin otros antecedentes de interés que consulta en urgencias por cuadro de escalofríos, fiebre, sudación y algias generalizadas de tres días de evolución, sin clínica focal infecciosa evidente. Negaba consumo de leche o derivados no higienizados.

En el examen físico salvo la presencia de fiebre (38° C) no se observaron hallazgos patológicos. En la analítica realizada las alteraciones más relevantes fueron: leucocitos 1.820/mm³, neutrófilos 1.240/mm³, linfocitos 460/mm³, monocitos 60/mm³, cayados 36/mm³, plaquetas 87.000/mm³, colesterol 84 mg/dl, triglicéridos 177 mg/dl, sodio 129 mEq/l, LDH 396 UI/l, GGT 62 UI/l, GOT 89 UI/l, GPT 74 UI/l. La radiografía de tórax fue normal.

Dado el ambiente epidemiológico, se solicitó hemocultivo y pruebas serológicas frente a *Brucella* spp. El RB, la SAT (hasta títulos 1/10.240) y la prueba de Coombs fueron negativas. En el hemocultivo a los cuatro días de incubación, se aisló *B. mellitensis* (biotipo 1).

Ante los resultados obtenidos, se realizó una técnica de inmunocaptura-aglutinación (Brucellacapt[®], Vircell S.L. Santafé, Granada) para la detección de anticuerpos totales (aglutinantes y no aglutinantes) frente a *Brucella* spp., siendo el resultado positivo con títulos superior o igual a 1/10.240. Esta prueba que permite detectar anticuerpos IgG e IgA específicos de *Brucella* spp., se realiza en un solo paso, siendo más cómoda que las pruebas clásicas de SAT y Coombs.

El paciente fue tratado con doxiclina y estreptomycin en dosis y duración habitual, con lo cual evolucionó favorablemente, desapareciendo la fiebre y normalizando tanto el hemograma como el perfil hepático.

Una serología realizada 4 semanas más tarde del inicio del cuadro clínico, puso de manifiesto una prueba de Coombs positiva a título 1/1.280, continuando la SAT y el RB negativo.

A pesar de lo excepcional del caso, creemos de interés señalarlo, ya que no conocemos casos similares en la bibliografía consultada²⁻⁶.

No podemos pensar que la SAT y RB se realizaron precozmente, ya que la respuesta inmune del paciente pudo detectarse mediante Brucellacapt[®].

Ante una sospecha de brucelosis y en general ante cuadros febriles de origen no conocido en nuestro medio, no debemos dar por descartada una brucelosis sólo con un resultado negativo de RB y SAT⁷⁻⁹. En las formas evolucionadas de la enfermedad, estas pruebas pueden ser negativas. La prueba de Coombs sería en estos casos de gran utilidad, por lo que parece obligado introducirla siempre en los protocolos de diagnóstico, ya sea la prueba clásica de Coombs o bien la modificación aparecida recientemente en el mercado (Brucellacapt[®]).

María Ortega, Ambrosio Lara^a,
María Jesús Pérez, Vicente Díaz^a,
Alberto Ruiz^a y Manuel Rodríguez.

Servicio de Análisis Clínicos. ^aServicio de Medicina Interna.
Hospital General Básico Serranía de Ronda.
Málaga.

Bibliografía

1. Díaz R, Moriyón I. Laboratory techniques in the diagnosis of human brucellosis. En: Young EJ, Corbel JM, eds. Brucellosis: Clinical and laboratory aspects of human infection. Florida: CRC, 1989; 73-83.
2. Díaz R, Maravi-Poma E, Delgado G, Rivero R. Rose bengal plate agglutination test and

counterrimmuno-electrophoresis test on spinal fluid in the diagnosis of *Brucella* meningitis. J Clin Microbiol 1978; 7: 236-237.

3. Sánchez-Sousa A, Torres C, Campello MG, García C, Parras F, Cercenado E, Baquero F. Serological diagnosis of neurobrucellosis. J Clin Pathol 1990; 43: 79-81.
4. Guinea Esquerdo I, Carrero González P, Visedo Orden R, García Carbajosa S, Calvo del Olmo T, Reverte Cejudo D. El diagnóstico de la brucelosis en un área endémica. Valoración de las pruebas diagnósticas habituales. Med Clin (Barc) 1992; 98: 481-1.042.
5. Potasman I, Even L, Banai M, Cohen E, Angel D, Jaffe M. Brucellosis: an unusual diagnosis for a seronegative patient with abscesses, osteomyelitis, and ulcerative colitis. Rev Infect Dis 1991; 13: 1.039-1.042.
6. Bouza E, García de la Torre M, Paras F, Guerrero A, Rodríguez-Creixems M, Gobernado J. Brucellar meningitis. Rev Infect Dis 1987; 9: 810-822.
7. Zinneman HH, Glenchur H, Hall WH. Chronic renal brucellosis. Report of a case with studies of blocking antibody and precipitins. N Engl J Med 1961; 265: 872-875.
8. Serre A, Dana M, Roux J. Nature des anticorps bloquants dans la brucellose humaine. Path Biol 1972; 18: 367-374.
9. Serre A, Arie M. Etude des quelques particularités des anticorps bloquants dans la brucellose humaine. Path Bio 1972; 20: 551-557.

Osteonecrosis bilateral de caderas, corticoides e inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana

Sr. Director: En los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) raramente hay osteonecrosis aséptica (ONA) en ausencia de los factores predisponentes que aparecen en la población general. Los inhibidores de la proteasa del VIH (IP) en combinación con otros tratamientos antirretrovíricos han conseguido disminuir la mortalidad y morbilidad de estos pacientes¹, pero no están exentos de efectos secundarios. Puede aparecer un síndrome de lipodistrofia periférica, hiperlipidemia y resistencia a la insulina². Recientemente también se ha descrito la posibilidad de un incremento de ONA en los tratados con IP³. Presentamos un paciente con ONA bilateral de caderas que había recibido glucocorticoides y estaba tratado con IP.

Se trata de un paciente de 67 años diagnosticado hace cinco años de infección por el VIH y toxoplasmosis cerebral, que fue tratado con pirimetamina, sulfadiazina y 4 mg/día de dexametasona en pauta descendente, que se suspendió a los 4 me-

ses del inicio. La dosis total acumulada, equivalente a prednisona, era de 900 mg. La infección por el VIH se trató primero con zidovudina (AZT), luego con didanosina y desde hace tres años con triple terapia: AZT, lamivudina e indinavir. Progresivamente presentó lipodistrofia e hiperlipoproteinemia y, desde hace 18 meses, dolor mecánico en caderas con impotencia funcional. No había datos clínicos de conectivopatía ni de otros factores de riesgo relacionados con osteonecrosis. En la radiografía de caderas (fig. 1) se apreciaba una imagen de osteonecrosis en cabezas femorales, la derecha de grado IV y la izquierda de grado III. La gammagrafía ósea (99MDP Tc) mostró una captación bilateral en ambas caderas. En los análisis destacaba: triglicéridos 195 mg/dl, colesterol 288 mg/dl, VSG 52 mm 1ª hora, hemoglobina 12,8 g/l, VCM 122 fl. Cuantificación de ARN de VIH-1 (carga vírica) inferior a 200 copias/ml. Linfocitos CD4: 330/mm³. Anticuerpos anticardiolipina IgG 8,59 UF/ml (n:2-20) y anticuerpos anticardiolipina IgM 0,80 UF/ml (n:2-10). Calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, función hepática y renal, hemograma, proteinograma, inmunoglobulinas, proteína C reactiva, serología de virus de hepatitis B y C, factor reumatoide y anticuerpos: ANA, antiADNnativo, ATA, AMA, Ro, La, SM, Scl-70, JO-1, RNP, cANCA, pANCA (antimieloperoxidasa) normales o negativos. El examen de orina fue normal. Las cifras de colesterol y triglicéridos antes de la instauración de IP habían sido siempre normales y después del tratamiento se hallaron repetidamente alteradas.

La ONA tiene una patogenia compleja pero la lesión básica es una alteración de la circulación intra-ósea. Existen unos factores predisponentes como el traumatismo, síndrome de descompresión, enfermedad de Gaucher, hemoglobinopatías, corticoterapia, alcoholismo



Figura 1.

crónico, hiperlipoproteinemia y enfermedades del tejido conectivo como el lupus eritematoso sistémico⁴. En ausencia de estos factores, se ha sugerido que en el paciente infectado por VIH, es el propio virus el factor causal^{5,6}. La ONA sería la consecuencia de un trastorno inmunológico sistémico, considerándose de esta manera una complicación musculoesquelética de la propia infección⁵. En algún caso se ha relacionado con la presencia de anticuerpos anticardiolipina, que se asocian a trombosis venosa y trombocitopenia, como posibles causas de alteración vascular, isquemia y necrosis ósea⁷. No obstante, los anticuerpos anticardiolipina están elevados con frecuencia en la población infectada por VIH independientemente de la presencia de ONA⁸.

Nuestro paciente presenta una ONA bilateral de caderas con el antecedente de tratamiento con glucocorticoides e IP. La presencia de múltiples áreas de necrosis ósea aparecen tanto en los pacientes con el VIH sin causa aparente⁵, como en los tratados con glucocorticoides⁹. En este caso la corticoterapia es un factor predisponente importante, porque la dosis acumulada supera los 700 mg, que es la dosis mínima relacionada con la ONA¹⁰. Además, el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento era de 36 meses, próximo al intervalo medio descrito de 33 meses⁹. Por otra parte, cuando empieza la sintomatología en las caderas llevaba 18 meses tratado con IP, apareciendo lipodistrofia e hiperlipidemia, que nunca había tenido antes. La hiperlipidemia es una causa reconocida de ONA, y ahora hay dos casos en la literatura que la asocian con la hiperlipidemia secundaria a los IP³. Esto hace que el paciente tenga dos posibles factores de riesgo asociados, los glucocorticoides previamente empleados y los IP que estaba utilizando. La población con VIH frecuentemente es tratada con glucocorticoides, y cuando se han buscado sistemáticamente causas de ONA en estos pacientes, los glucocorticoides son considerados su causa más importante⁸.

Los pocos casos descritos de ONA en los pacientes infectados por VIH, hacen difícil establecer una conclusión sobre los determinantes de esta lesión ósea, que puede ser multifactorial. Hay que buscar siempre factores predisponentes, sobre todo los glucocorticoides, y tener en cuenta la reciente utilización de los IP que emergen como posible causa de

ONA. La presencia de dolor articular debe hacer sospechar una necrosis avascular.

Francisco Javier Manero,
Javier Sesma y Piedad Arazo^a
Servicios de Reumatología e ^aInfecciosos.
Hospital Universitario Miguel Servet.
Zaragoza.

Bibliografía

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
2. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12 (7): F51-F58.
3. Meyer D, Behrens G, Schmidt RE, Stoll M. Osteonecrosis of the femoral head in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: 1.147-1.148.
4. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg (Br)* 1985; 67-B: 3-9.
5. Rademaker J, Dobro JS, Solomon G. Osteonecrosis and human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1997; 24: 601-604.
6. Jhons DG, Gill MJ. Avascular necrosis in HIV infection. *AIDS* 1999; 13: 1.997-1.998.
7. Belmonte MA, Garcia-Portales R, Doménech I, Fernandez-Nebro A, Camps MT, De Ramón E. Avascular necrosis of bone in human immunodeficiency virus infection and antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1993; 20: 1.425-1.428.
8. Blacksin MF, Kloser PC, Simon J. Avascular necrosis of bone in human immunodeficiency virus infected patients. *Clin Imaging* 1999; 23: 314-318.
9. Anderton JM, Orth M CH, Helm R. Multiple joint osteonecrosis following short-term steroid therapy. *J Bone Joint Surg* 1982; 64A: 139-141.
10. Fisher DE, Bickel WH. Corticosteroid-induced avascular necrosis. *J Bone Joint Surg* 1971; 53A: 859-873.

Fallo en la detección de *Brucella melitensis* en tres sistemas de hemocultivo

Sr. Director: Los microorganismos del género *Brucella* se incluyen en el llamado grupo de bacterias "fastidiosas" con respecto a su crecimiento en los medios de cultivo.

Habitualmente, la mayoría de aislados de *Brucella* spp. se obtienen a partir de muestras de sangre, y cuando se utilizan métodos de cultivo manuales como el medio de Castañeda se recomienda un período de incubación de cuatro semanas¹. La introducción en los últimos años de sistemas de hemocultivo automáti-