

Ehrlichiosis monocítica humana y babesiosis en Venezuela.

Por: Yoelvis Wilfredo González-Ascanio. Médico Intensivista, Especialista en Cirugía general. Hospital Militar Dr. Manuel Siverio Castillo, Puerto Ordaz, Edo. Bolívar. Venezuela Vásquez-Franco Kelly Sacramento. Médico Internista. Hospital de Clínicas Chilemex, C.A., Puerto Ordaz, Edo. Bolívar. Venezuela

Fecha de recepción 20/04/2018

Fecha de corrección 04/05/2018

Fecha de aceptación 16/07/2018

Fecha de publicación 26/07/2018

Resumen

La babesiosis o “Fiebre de garrapatas” es una enfermedad febril y anemizante, producida en animales domésticos y salvajes y ocasionalmente en humanos por especies del género *Babesia*, las cuales son protozoarios intraeritrocíticos. Se denomina ehrlichiosis y anaplasmosis a un grupo de infecciones bacterianas transmitidas por garrapatas duras (*Ixodidae*), que afectan al ser humano y a los animales. Son de distribución universal, y están relacionadas con varias especies de los géneros *Anaplasma* y *Ehrlichia* (familia *Anaplasmataceae*). La fiebre de origen desconocido en pacientes con historia de viajes a zonas endémicas de *Ixodes* resulta con alto índice de sospecha para la búsqueda de infecciones por *Babesia*, *Borrelia* y *Ehrliquia*, ya que pueden ocurrir simultáneamente, particularmente con estos dos últimos géneros. Se reporta un caso de paciente femenina de 49 años de edad, procedente de Tumeremo estado Bolívar, ocupación minera, quien consultó por fiebre con escalofríos, cefalea y mialgias predominantes en miembros inferiores. Ingresó a Terapia intensiva por cuadro de distres respiratorio y shock séptico. Se descartó malaria por gota gruesa seriada negativas, el hemocultivo y urocultivo reportaron ausencia de crecimiento bacteriano. Se realizó frotis de capa blanca siendo positiva para *Ehrliquia* monocítica y *Babesia bigemina*. La paciente evolucionó satisfactoriamente luego del tratamiento con Doxiciclina, clindamicina más meropenem. El fin de este reporte es concientizar a la comunidad médica de la existencia de la ehrlichiosis como entidad clínica emergente en nuestro país y la posibilidad de coexistir con otros microorganismos que comparten el mismo vector, con el fin de considerar tratamiento empírico oportuno en pacientes con factores de riesgo en las zonas rurales.

Palabras claves: Babesiosis, ehrlichiosis monocítica, distres respiratorio.

Copyright © Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira. 1995-2018. Todos los derechos reservados *

Human monocytic ehrlichiosis and babesiosis in Venezuela.

Abstract

Babesiosis or “Tick fever” is a feverish and anemic disease, produced in domestic and wild animals and occasionally in humans by species of the genus *Babesia*, which are intra-erythrocytic protozoans. Ehrlichiosis and anaplasmosis are called a group of bacterial infections transmitted by hard ticks (*Ixodidae*), which affect humans and animals. They are of universal distribution, and are related to several species of the genera *Anaplasma* and *Ehrlichia* (family *Anaplasmataceae*). Fever of unknown origin in patients with a history of travel to endemic areas of *Ixodes* results in a high index of suspicion for the search for *Babesia*, *Borrelia* and *Ehrliquia* infections, since they can occur simultaneously, particularly with these last two genera. We report a case of female patient, 49 years old, from Tumeremo Bolívar state, mining occupation, who consulted for fever with chills, headache and myalgias predominant in lower limbs. He entered intensive therapy for respiratory distress and septic shock. Malaria was ruled out by gross negative strains, blood culture and urine culture showed no bacterial growth. White-coat smears were positive for monocytic *Ehrliquia* and *Babesia bigemina*. The patient progressed satisfactorily after treatment with Doxycycline, clindamycin plus meropenem. The purpose of this report is to make the medical community aware of the existence of ehrlichiosis as an emerging clinical entity in our country and the possibility of coexisting with other microorganisms that share the same vector in order to consider timely empirical treatment in patients with factors risk in rural areas.

Key words: Babesiosis, monocytic ehrlichiosis, respiratory distress.

Copyright © Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira. 1995-2018. Todos los derechos reservados *

Introducción

Babesiosis humana La babesiosis, piroplasmosis o “Fiebre de garrapatas” es una enfermedad febril y anemizante, producida en animales domésticos y salvajes y ocasionalmente en humanos por especies del género *Babesia*, las cuales son protozoarios intraeritrocíticos miembros del phylum *Apicomplexa*, orden *Piroplasmida*, familia *Babesiidae* [1,2]. Es adquirida por la picadura de una garrapata de la familia *Ixodidae* cuando los individuos interactúan accidentalmente con el ciclo natural del parásito en el ambiente. Muchas veces no se diagnostica y pasa confundida en zonas endémicas de paludismo, siendo entonces una enfermedad poco estudiada y conocida [3].

El ciclo empieza cuando los esporozoitos son inyectados en el torrente sanguíneo por la picadura de una garrapata y estos penetran al eritrocito. En contraste al ciclo de la malaria, no se ha demostrado la existencia de un estadio tisular como el hepático. Dentro del eritrocito los parásitos varían de apariencia, siendo ovales, redondos o en forma de pera. Las formas de anillo o anulares, pueden ser confundidas con los parásitos de la malaria, particularmente con *Plasmodium falciparum*. Sin embargo, *Babesia* no forma pigmento y no causa alteraciones morfológicas o tinción del glóbulo rojo, tales como las manchas de Maurer de *P. falciparum*, los puntos de Schuffner de *P. vivax* o los de James de *P. ovale*. *Babesia* se multiplica en el glóbulo rojo por gemación a diferencia del *plasmodium* que lo hace por ezquizogonia. La liberación de los parásitos hijos es seguida por la reinfección de eritrocitos y una siguiente multiplicación asexual [1].

Algunos de los esporozoitos inoculados por la garrapata vectora siguen una vía diferente de desarrollo intraeritrocítico, creciendo lentamente

y doblándose para formar estructuras en forma de acordeón, que se cree son gametos, que están destinados a ir a desarrollar el ciclo en la garrapata vectora. Dentro del intestino de la garrapata el estadio en forma de acordeón es capaz de resistir la digestión y puede fusionarse con otro para formar un cigoto. El siguiente desarrollo fuera del intestino ocurre principalmente en las glándulas salivales y ovarios. Los esporozoitos en las glándulas salivales son inyectados en el hospedero mamífero en la próxima ingesta de sangre. Se ha descrito una forma de transmisión transovárica en *B. bobis*, de manera que las nuevas larvas nacen infectadas [1].

Epidemiología:

Las infecciones humanas son producidas por picadura de garrapatas o, raramente por transfusiones de sangre o infecciones transplacentarias/perinatales. La babesiosis ha emergido como una infección de amplia distribución mundial, pero los casos se han reportado con mayor importancia en Europa y Norte América [4,5].

Hasta el año 2007 en Europa se habían notificado más de 30 casos de infecciones humanas por *B. divergens*, desde el primer reporte en 1957 [6,7]. En dicho continente también se han reportado casos de infección por *B. microti* y *B. canis* [8,9]. En estos casos el principal factor de riesgo asociado ha sido el antecedente de esplenectomía [10]. Otros factores incluyen la exposición por razones ocupacionales o recreativas a zonas de pastizales con ganado infectado. En los países de Europa donde se ha reportado la babesiosis incluyen: Inglaterra, Bélgica, Escocia, España, Francia, Irlanda, Rusia, Alemania, Suecia y Yugoslavia, entre otros. En Asia la babesiosis se ha reportado en Taiwán, India, China, Corea, y Japón. En África ha sido reportada en Egipto y Sudáfrica [11].

En los Estados Unidos de América la mayoría de los casos han sido reportados a *B. microti*, siendo reportados consistentemente en la región norte de la costa noreste de ese país, que incluye la isla de Nantucket, Martha's Vineyard y cabo Cod en Massachusetts; la isla Block en Rho de Island; Long Island, Shelter Island y Fire Island en Nueva York y la tierra firme cercana, incluida la zona este de Connecticut y aéreas del condado Westchester. Las Babesias aisladas en pacientes en Washington (WA-1) y de California (CA-1) son estructuralmente similares pero diferentes en sus aspectos genéticos y antigénicos [12].

En Venezuela, se realizó un estudio en humanos donde fueron analizados 294 sueros, seleccionados entre individuos con profesiones u oficios ligados en una u otra forma al medio rural, todos ellos provenientes de zonas con alto riesgo de exposición a garrapatas infectadas. Los anticuerpos antibabesia fueron detectados con la técnica de Inmunofluorescencia Indirecta (IFI), usando antígenos de *Babesia bigemina*, *B. bobis*, *B. caballi* y *B. equi*. Los resultados fueron: reactores positivos a *B. bigemina*, 42,2%; *B. bobis*, 22,1%; *B. caballi*, 30% y *B. equi*, 6%. Las frecuencia relativas a reactores positivos según las profesiones u oficios fueron: médicos veterinarios, *B. bigemina* y *B. bobis*, 21%; trabajadores agrícolas, *B. bigemina*, 50% y *B. bobis*, 36%; soldados de origen rural, *B. bigemina*, 45% y *B. bobis*, 20%. Los estados de Venezuela con mayor porcentaje de reactores positivos fueron: Lara, 70%, Aragua, 57%; Zulia, 55%; Guárico, 47%; Anzoátegui, 40% y Carabobo, 38% [13].

La fiebre de origen desconocido en pacientes con historia de viajes a zonas endémicas de *Ixodes* resulta con alto índice de sospecha para la búsqueda de infecciones por *Babesia*, *Borrelia* y *Ehrlichia*, ya que pueden ocurrir simultáneamente, particularmente con estos dos últimos géneros [14].

Diagnóstico:

Examen microscópico de muestras de sangre: Se realiza extensiones de sangre teñidas con Giemsa o Giemsa-Wright en busca de los parásitos intraeritrocitarios. Se debe conocer la morfología de las Babesias a fin de diferenciarlas del *Plasmodium*. Se recomienda examinar el frotis durante 5-10 minutos o bien examinar unos 1000 eritrocitos antes de un reporte negativo [2,12].

Serológico: La inmunofluorescencia indirecta o IFI es un método sensible y específico que emplea anticuerpos fluorescentes útil para *B. microti*; también para *B. divergens* y WA-1. Este método no sustituye a la extensión de sangre. Los títulos de anticuerpos séricos aumentan dos a cuatro semanas después de comenzar la enfermedad, para luego disminuir en aproximadamente seis a doce meses. Se ha empleado también la prueba de ELISA y más recientemente el método de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) específica de especie, que utiliza el gen de ácido ribonucleico [12].

Prueba biológica: El hámster (*Mesocricetus auratus*) es el animal de laboratorio preferido para inocular sangre humana sospechosa de *Babesia* ssp. La vía principal de inoculación en roedores es la peritoneal donde se desarrollaría el parásito para luego ser detectado en sangre [2].

Aspectos Clínicos:

La babesiosis es generalmente asintomática o se presenta con sintomatología leve en personas inmunocompetentes. Los síntomas suelen observarse en aquellos pacientes inmunocomprometidos y en esplenectomizados. En estudios serológicos se han detectado individuos con anticuerpos positivos para algunas especies del parásito que nunca presentaron síntomas importantes de la enfermedad [14].

Se conocen tres momentos del cuadro clínico: la fase de infección asintomática, en el cual el parásito permanece silencioso en el hospedero, representado el 25% de los adultos y el 50% de los niños infectados. La segunda fase o fase aguda, se presenta con anemia, ictericia por hemólisis y fiebre entre 40-41 °C, acompañada de escalofrío, sudoración, cefalea; el vomito y diarrea pueden estar presentes [15,16]. Esta fase corresponde al periodo intraeritrocitario de las formas asexuadas del parásito y a la lisis posterior de los eritrocitos parasitados y no parasitados, lo cual conlleva a una estimulación antigénica a los macrófagos y a la liberación de mediadores como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y citoquinas proinflamatorias. Este cuadro clínico se parece a la malaria, puede durar entre 5 y 8 días antes que el paciente elimine los parásitos, si esto no ocurre se pueden presentar complicaciones que pueden llevar a la muerte y constituye la tercera fase de la enfermedad o fase grave. La complicación pulmonar es la más común, ya que hasta el 20% de los pacientes parasitados pueden presentar edema pulmonar no cardiogénico [17].

Tratamiento:

El tratamiento estándar para la infección por *Babesia* consiste en la combinación de antibióticos, Clindamicina y quinina. Este régimen es altamente efectivo para la mayoría de los casos. Sin embargo, con altos niveles de parasitemia (más del 10%), puede ocurrir marcada hemólisis en cuyo caso se requiere exanguino-transfusión acompañada de la combinación de Clindamicina y quinina [18]. Este procedimiento simultáneamente disminuye la carga de parasitemia y reemplaza el plasma del paciente.

Tabla 1. Tratamiento de la babesiosis

Microorganismo	Dosis
<i>Babesia microti</i>	Atovaquona: 750mg bid PO más azitromixina: 600mg/día PO o Quinina: 650mg TID PO, más clindamicina: 1200mg bid IV (o 600mg tid PO)
<i>Babesia divergens</i> y otras especies de babesia: MO-1, WA-1 y CA-1	Quinina: 650mg tid PO, más clindamicina: 1200mg bid IV Considerar exanguinotransfusión

Fuente: White, NJ & Breman, JG. (2006). Paludismo y babesiosis: enfermedades producidas por parásitos eritrocitarios. In: Harrison, Principios de medicina interna, McGrawHill Vol. I, pp.1352-1368. Modificado.
Abreviaturas: PO, vía oral; IV, vía intravenosa; bid, dos veces al día, tid, tres veces al día.

Fuente: White, NJ & Breman, JG. (2006). Paludismo y babesiosis: enfermedades producidas por parásitos eritrocitarios. In: Harrison, Principios de medicina interna, McGrawHill Vol. I; pp.1352-1368.

Modificado.

Abreviaturas: PO, vía oral; IV, vía intravenosa; bid, dos veces al día, tid, tres veces al día.

Aproximadamente la mitad de los pacientes que reciben clindamicina y quinina, más frecuentemente manifiestan efectos adversos como tinnitus, vértigo o molestia gastrointestinal. Una alternativa terapéutica es la atovaquona y azitromicina la cual ha sido efectiva y asociada a pocos efectos adversos. Se ha recomendado considerar el uso de esta última combinación antibiótica para el tratamiento la babesiosis en pacientes adultos inmunocompetentes sin amenaza de la vida y en aquellos que presentan intolerancia a la clindamicina más quinina [19]. Para el tratamiento de babesiosis distinta a la producida por *B. microti*, como *B. divergens* y otras tales como MO-1, WA-1 y CA-1, se ha planteado la combinación de quinina oral, clindamicina endovenosa y exanguinotransfusión (Tab. 1) [12,30].

Ehrlichiosis humana:

Se denomina ehrlichiosis y anaplasmosis a un grupo de infecciones bacterianas transmitidas por garrapatas duras (*Ixodidae*), que afectan al ser humano y a los animales. Son de distribución universal, y están relacionadas con varias especies de los géneros *Anaplasma* y *Ehrlichia* (familia *Anaplasmataceae*). Taxonómicamente pertenecen al orden rickettsiales (α 1 proteobacteria), y se caracterizan por ser gramnegativas, pleomórficas y de crecimiento intracelular obligatorio. Se replican en vacuolas derivadas de la membrana celular de las células infectadas, principalmente leucocitos y plaquetas. No crecen en los medios de cultivo habituales, y requieren para su crecimiento líneas celulares promielocíticas HL-60 y precursores mielomonocíticos. No se colorean con la tinción Gram, pero se observan en las células que infectan, en agregados citoplasmáticos denominados mórulas, mediante la tinción de Wright y Giemsa [20].

Tabla 2. Comparación de tres ehrlichiosis humanas: monocitotrópica (EHM), anaplasmosis y E. ewingii

Variable	EMH	Anaplasmosis humana	Ehrlichiosis por E. ewingii
Agente causal	<i>E. chaffeensis</i>	<i>A. phagocytophila</i>	<i>E. ewingii</i>
Garrapata vectora	<i>Amblyomma americanum</i> , <i>Dermacentor variabilis</i> (garrapata del perro)	<i>Ixodes scapularis</i> (garrapata del ciervo) <i>I. ricinus</i> , <i>I. pacificus</i>	<i>A. americanum</i>
Célula principal que afecta el microorganismo	Monocitos	Granulocitos	Neutrófilo
Mórula identificadas	Rara vez	Frecuente	Rara vez
Antígeno usado en la prueba IFA	<i>E. chaffeensis</i>	<i>A. phagocytophila</i>	<i>E. chaffeensis</i>
Título con carácter diagnóstico	Aumento cuádruple o un título \geq 1:128 Límite para título negativo 1:64	Aumento cuádruple Límite para título negativo: 1:80	No establecido
Tratamiento	Doxiciclina	Doxiciclina	Doxiciclina

Fuente: Walker, DH, Raoult D, Dummer JS & Marrie T. (2006). Rickettsiosis. In: Harrison principios de medicina interna. 16ª ed, McGraw-Hill, pp 1112-1122. Modificado.

Desde la primera descripción de la ehrlichiosis humana en Japón en 1953, se han relacionado en patología humana nuevas especies de *Ehrlichia* y *Anaplasma* y en la actualidad se considera que dichas infecciones son un problema emergente [21]. En la tabla 2 se muestran las diferentes especies de *Ehrlichia* y *anaplasma* relacionadas con patología humana [22].

Epidemiología:

Hasta 1991 se creía que la especie que afectaba al hombre era la *Ehrliquia* monocítica del perro debido a la presencia de anticuerpos contra este microorganismo; sin embargo, después del primer aislamiento en cultivo celular DH82 canino, se obtuvo la secuencia completa del gen 16S ribosomal, y se demostró que se trataba de una especie nueva que también presentaba tropismo por los monocitos, y se denominó *Ehrlichia chaffeensis* [23].

En 1992 se registraron casos provenientes de Minnesota y Wisconsin con síntomas similares a los presentados en pacientes infectados por *E. chaffeensis*, pero la el frotis de sangre demostró inclusiones citoplasmáticas solo en granulocitos circulantes. La técnica de reacción de cadena polimerasa en muestras de tales casos constataron la existencia de *Ehrlichia spp.*, estrechamente relacionada a *E. equi*, pero completamente diferente a *E. chaffeensis*. Una tercera especie fue identificada en 1993 por Chen y col [24], responsable de casos severos y mayor mortalidad. Esta especie se caracteriza por infectar los granulocitos, preferentemente los neutrófilos, se denominó *E. phagocytophila* y es la causante de la enfermedad conocida como Ehrlichiosis Granulocítica Humana (EGH).

A finales de la década de los 90, se registraron casos en Chile y Argentina positivos por serología [25]. En Venezuela, Aranga y col. en el año 1992, reportaron el primer caso de Ehrlichiosis humana, en una lactante de 17 meses de edad en la cual se detectaron anticuerpos contra *E. chaffeensis* [26].

En Venezuela se estudiaron 30 sujetos de diferentes sexo (17 hombres y 13 mujeres) con edades entre 18 y 67 años; provenientes de las consultas de infectología, reumatología y medicina interna de centros públicos y privados del estado Zulia, que acudieron entre diciembre del 2004 y septiembre del 2005. Se utilizaron los siguientes

criterios de inclusión: antecedentes de picadura de garrapata, síndrome febril prolongado o fiebre de origen desconocido, tos, faringitis, disnea, petequias y/o equimosis en piel y mucosas; mialgia y artralgia. Se excluyeron quienes no presentaron el antecedente de picadura de garrapata. Se utilizaron las técnicas de IFI y ensayo nested PCR, resultando negativas en todas las muestras. Los datos obtenidos no ponen en evidencia la infección por *Ehrlichia spp.* en los pacientes estudiados [27].

Diagnóstico:

Frotis de capa blanca: Se define como el extendido de sangre donde se concentran plaquetas, leucocitos, y la capa superior corresponde a la capa roja. Eso se logra cuando una muestra de sangre es centrifugada a 11.000 rpm. Los colorantes utilizados para la observación del microorganismo son Diff-Quik o Giemsa. Es una técnica sencilla, económica y a la disposición de todos los laboratorios. La prueba resulta positiva con la identificación de las mórulas intracitoplasmáticas en los leucocitos o plaquetas del frotis [28]. Las mórulas también pueden ser demostradas por inmunohistoquímica en tejidos obtenidos por biopsia y autopsia.

Serología: La inmunofluorescencia indirecta es la más empleada para el diagnóstico de esta enfermedad en la cual se demuestran los anticuerpos contra el agente etológico. Las IgG tardan en aparecer entre 14 y 21 días después de la infección, por lo que en la fase aguda, se pueden encontrar títulos por debajo del umbral de positividad. La confirmación del diagnóstico serológico se deben tomar 2 muestras de suero: agudo y convaleciente 15 a 30 días después de la primera toma a fin de demostrar la seroconversión. Se considera positivo para títulos que se incrementen $> 1/64$, o títulos únicos de IgG $> 1/128$ (25, 27).

Aislamiento directo: se realiza mediante el cultivo del microorganismo, siendo la prueba diagnóstica de elección para confirmar el diagnóstico, pero también es la más difícil, tanto por la complejidad del procedimiento como por el tiempo que consume; necesitándose entre 14 a 34 días para los resultados, por lo que no es un método conveniente [24].

Molecular: El ensayo reacción en cadena de la polimerasa consiste en la amplificación del ADN ehrlichial y constituye el método más sofisticado para la detección de la infección. En personas infectadas con *E. chaffeensis* el ADN ha sido detectado por PCR de pacientes febriles, no tratados, en un tiempo tan prolongado como 7 semanas desde el inicio de la enfermedad. El ensayo PCR modificado conocido como PCR anidada o nested PCR, ha demostrado ser más sensible que la PCR estándar. Los primeros utilizados provienen de la secuencia genética que codifica el ARN ribosomal 16S de *Ehrlichia*, también empleado para la clasificación del microorganismo [29]. La EMH se confirma durante la infección activa por medio de PCR de ácidos nucleicos de *E. chaffeensis* en sangre obtenida antes de iniciar el tratamiento con Doxiciclina [30].

Aspectos clínicos:

Las manifestaciones son indiferenciadas y comprenden fiebre (96%), cefalea (72%), mialgias (68%) y malestar general (77%). Algunos signos observados con menor frecuencia son náusea, vómito y diarrea (25 a 57%); tos (28%); eritemas (26% en forma global y 6% como sintomatología inicial), confusión (20%). La EMH puede ser grave, 49% requiere hospitalización y cerca del 2% fallece. Las complicaciones graves incluyen shock séptico, distres respiratorio,

insuficiencia cardíaca, hepatitis, meningoencefalitis, hemorragia y en personas inmunosuprimidas, infecciones sobreagregadas. Los datos de laboratorio son útiles para el diagnóstico diferencial de EMH; 61% tiene leucopenia; 73% tiene trombocitopenia, y 84%, valores séricos altos de aminotransferasas hepáticas. A pesar de los recuentos bajos en la biometría hemática, la médula ósea es hiper celular y puede haber granulomas no caseosos [30].

Tratamiento:

Ante la sospecha clínica de ehrlichiosis y anaplasmosis se ha de administrar tratamiento de forma empírica sin esperar la confirmación microbiológica, ya que esta puede tardar semanas o no producirse. Son varios los antibióticos que han demostrado ser eficaces, y al igual que en la rickettsiosis, la Doxiciclina es el tratamiento de elección (100mg cada 12 horas durante 7 a 14 días). Las quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina y levofloxacina) y la rifampicina son posibles alternativas terapéuticas [21, 31].

Caso clínico

Se trata de paciente de sexo femenino de 49 años de edad, natural y precedente de Tumeremo en el Estado Bolívar, de ocupación minera artesanal, y con antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismo en control irregular. Refiere inicio de su enfermedad hace 11 días cuando comenzó a presentar fiebre recurrente con escalofríos, y cefalea intensa, acompañada de tos seca irritativa con episodios de crisis cianotizantes. Concomitantemente malestar general, vómitos precedidos de náuseas y mialgias a predominio de miembros inferiores. Por tal motivo acudió a centro médico de su localidad donde indican tratamiento ambulatorio que no precisa y sin manifestar mejoría. Acude a centro asistencia de Puerto Ordaz, donde ingresa a cargo de medicina interna con los diagnósticos de Paludismo a descartar, diabetes mellitus e hipotiroidismo. Destaca al examen de ingreso paciente asténica, refiriendo dolor en miembros inferiores y fatiga. Se evidencia disminución de murmullo vesicular en ambas bases pulmonares, dolor leve en hipocondrio derecho en área de hepatomegalia con extensión 10cm por debajo de reborde costal.

Tabla 3. Evolución de laboratorio durante estancia en cuidados intensivos. Clínica Chilemex, CA. Puerto Ordaz, Venezuela. Agosto 2017.

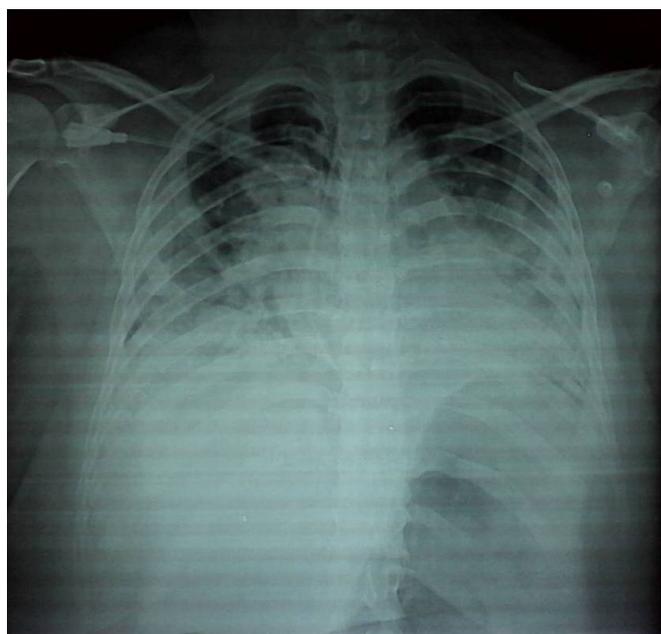
		Ingreso	Día 3	Día 5	Día 8	Egreso
Hemoglobina (g/dl)		9,2	9,7	9,5	9,4	8,2
Hematocrito	(%)	29,5	30	29,4	30	25,9
Leucocitos (mm3)		5400	12300	13300	12600	8500
Neutrófilos (%)		88,6	87	91	88,4	91
Linfocitos (%)		9,9	10	9	9,1	8,6
Plaquetas (mm3)		181000	200000	227000	188000	149000
Creatinina (mg/dl)		1,16	1,23	1,44	1,18	1,36
Nitrógeno ureico (mg/dl)		32	37	40	40	55
Glicemia (mg/dl)		362	194	280	97	128
Sodio (mmol/L)		136	146	146	152	149
Potasio (mmol/L)		3,8	4,3	4,6	3,9	3,8
TGO (U/L)		59	45	36	38	20
TGP (U/L)		30	29	37	26	17
Bilirrubina total		1,04	1,02	2,9	0,89	0,82
Bilirrubina directa		0,57	0,65	1,86	0,69	0,6
CPK total		794	246	246	116	
PT		14,4	13,9	14,3	14,5	14,1
PTT		30,5	32,5	33,2	29,5	31,9
Gota gruesa		Negativo				
Hemocultivo		Negativo				
Urocultivo		Negativo				
CCB		Negativo				
Brucelosis		Negativo				

Abreviaturas: Transaminasa glutámico-oxaloacética: TGO, Transaminasa glutámico-pirúvica: TGP, Cultivo de secreción bronquial: CCB, Creatina fosfoquinasa: CPK.

En laboratorio de ingreso (Tab. 3), se realizó gota gruesa resultando negativa, en la hematología destaca anemia en 9,2g/dl, Hcto: 29,5%, leucopenia relativa en 5.400/mm³, neutrofilia en 88,6%, plaquetas en 181.000/mm³, así como elevación de CPK en 794U/L. En gasometría arterial destaca hipoxemia la cual mejora con el suministro de oxígeno húmedo con mascarilla venturi a 10lts/min alcanzando ST_{O2} 90%. Se inicio tratamiento a base de antibióticos con Meropenem, clindamicina y terapia hormonal tiroidea e insulino terapia con esquema móvil de insulina cristalina.



A



B

Figura 1 Radiografías de tórax. Durante el ingreso en ventilación espontánea (A), y al día siguiente en ventilación mecánica por cuadro de distres respiratorio (B).

Se realizó radiografía de tórax observándose discreto infiltrado heterogéneo bibasal, sin derrames (Fig. 1). Debido al desarrollo de insuficiencia respiratoria con intolerancia al decúbito y somnolencia, se ingresó a Terapia Intensiva para manejo en ventilación mecánica con bajo volumen corriente y alto PEEP, en el contexto del síndrome de distres respiratorio. Se inicio infusión de norepinefrina debido a presión sistólica menor de 90mmHg que no respondió a la expansión de volemia con cristaloides. Se inicio hidrocortisona VIV según recomendación del último guía para el manejo la sepsis y shock séptico [32].

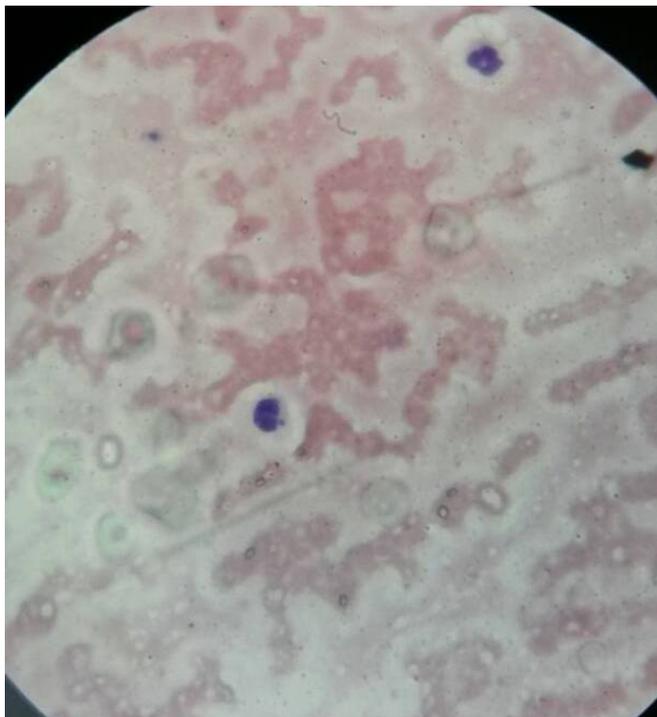


Figura 2 Frotis de capa blanca, flecha señalando monocito con mórula adyacente al núcleo.

En total se realizaron tres gotas gruesas resultando negativas, y se proceso muestra para frotis de capa blanca la cual resultó positiva para Ehrliquia monocítica y *Babesia bigemina* (Fig. 2). Este último frotis fue evaluado en 2 laboratorios distintos a fin de evitar posible errores dependientes del observador, siendo confirmado en todos los casos. Al quinto día se iniciado el tratamiento con Doxiciclina se tomo muestra para PCR la cual fue reportada negativa, días después del egreso de la paciente. No se practicó estudio serológico IgG, IgM ni IFI debido a la indisponibilidad de dichos estudios en nuestro medio a consecuencia de la escasas de insumos de laboratorio.

Discusión

Se trata de una paciente con factores de riesgo para el contacto con garrapatas del género *Ixodes*, dado el ambiente de trabajo en zona minera y contacto con animales domésticos y silvestres, aunque a paciente negó ser picada por garrapatas. Dado que este caso coincide con la procedencia de una zona geográfica endémica para paludismo, y en el contexto de paciente febril, con escalofríos y malestar general, fue diagnosticada al comienzo como Malaria. Tal como lo señala *Morales, A. J. R. (2007)*, el paludismo suele confundirse con la babesiosis sobre todo cuando los casos provienen de zonas endémicas. El control seriado de gota gruesa resultando negativo en tres ocasiones, la existencia de leucopenia relativa en paciente febril de más de 10 días de evolución, con mialgias, cefalea y con factores de riesgo para picadura de garrapatas, dieron pie a la sospecha de ehrlichiosis (30). Se procesaron muestras para frotis de capa blanca en dos centro veterinarios distintos, los cuales coincidieron con la evidencia de Ehrliquia monocítica y *Babesia bigemina* (Fig. 2). No obstante la evidencia de laboratorio, el tratamiento empírico con Doxiciclina fue iniciado previo a los resultados dada la sospecha clínica, como lo ha sido recomendado por otros autores [21].

Llama la atención la coexistencia de *babesia* y *ehrlichia* en un mismo paciente, siendo esto razonable en atención que estos dos microorganismos, parásito y bacteria respectivamente, pueden compartir el mismo vector invertebrado como lo es la garrapata del género *Ixodes* [14]. Debido a que la babesiosis es frecuentemente asintomática, manifestándose sobre todo en paciente esplenectomizados o inmunosuprimidos, y que existe evidencia que la ehrlichiosis puede favorecer la sobreinfección de otros gérmenes menos virulentos; se infiere que fue el mecanismo que permitió el desarrollo de la babesiosis en un paciente previamente asintomático. Los datos clínicos que nos ilustran esta última entidad corresponden a la existencia de anemia, hiperbilirrubinemia a expensa de la indirecta sugestivo de hemólisis [15,16], así como los valores elevados de CPK. El compromiso respiratorio es un cuadro común en los casos graves tanto de ehrlichiosis y babesiosis [17,30].

Dada la precaria situación en Venezuela, con grave desabastecimiento en medicinas e insumos de laboratorio, no fue posible la confirmación serológica de la enfermedad. Este hecho más el resultado tardío de la PCR, hacen necesario un reto para el diagnóstico oportuno y la toma de decisión terapéutica expedita en un paciente grave en shock séptico. La PCR negativa para *ehrlichia*, no descarta el diagnóstico planteado dado que la muestra fue tomada cinco días después de iniciado el tratamiento con Doxiciclina más clindamicina [30].

La finalidad de este reporte es concientizar acerca de la presencia de la ehrlichiosis en el estado Bolívar de Venezuela, con el fin de incluirla entre los diagnósticos diferenciales en casos clínicos compatibles, teniendo en cuenta el riesgo de deterioro rápido y progresivo ante un eventual retraso del tratamiento. Una extensa parte de la población del estado Bolívar y en particular en la región de Tumeremo, está propensa a sufrir una zoonosis, en especial soldados, campesinos y residentes o trabajadores mineros del área rural, por lo cual es importante que el personal de salud sospeche la presencia de la entidad.

Conclusiones

La ehrlichiosis monocítica humana es una zoonosis poco reconocida en nuestro país con una alta morbimortalidad de no efectuarse el diagnóstico y en consecuencia falla en el tratamiento oportuno. Gracias a la temprana sospecha clínica luego de descartarse la existencia de *plamodium*, se inicio el manejo terapéutico empírico, y al mismo tiempo se realizaron los ensayos de laboratorio para la confirmación diagnóstica. Se logro la evidencia de *ehrlichia* y *Babesia bigemina* en frotis de capa blanca, no se realizo estudio serológico debido a falta de reactivos en nuestro centro y otros laboratorios de la ciudad. Se reporto PCR negativa para una muestra tomada 6 días luego de iniciado el tratamiento con Doxiciclina. El tratamiento con Doxiciclina fue efectivo en este caso dado por la mejoría de los parámetros de laboratorio, aunque la estancia en UCI requirió prolongarse dada la presencia de distres respiratorio que amerito un destete ventilatorio lento y progresivo con apoyo de terapia respiratoria enérgica. El fin de este reporte es concientizar a la comunidad médica de la existencia de la ehrlichiosis como entidad clínica emergente en nuestro país y la posibilidad de coexistir con otros microorganismos que comparten el mismo vector, con el fin de considerar tratamiento empírico oportuno en pacientes con factores de riesgo en las zonas rurales o urbanas que conviven con mascotas.

Referencias

- Chiodini PL. Babesiosis (2003). In: Cook GC, Zumla AI, eds. *Manson's tropical diseases*. 21st ed. London: Saunders, 2003:1297-1301.
- Meléndez, R. Babesiosis: una zoonosis emergente en regiones templadas y tropicales. Una revisión. *Revista Científica*, 2000; 10(1): 13-18.
- Morales, A. J. R. Epidemiología de la Babesiosis: Zoonosis emergente. *Acta Científica Estudiantil*, 2007;5(4):132-138.
- Gray, J. S. (2006). Identity of the causal agents of human babesiosis in Europe. *International Journal of Medical Microbiology*, 2006; 296: 131-136.
- Häselbarth, K., Tenter, A. M., Brade, V., Krieger, G., & Hunfeld, K. P. First case of human babesiosis in Germany-clinical presentation and molecular characterisation of the pathogen. *International Journal of Medical Microbiology*, 2007;297(3):197-204.
- Skrabalo, Z., & Deanovic, Z. Piroplasmosis in Man. Report on a Case. *Documenta de medicina geographica et tropica*, 1957;9(19): 11-16.
- Mitrović, S. M., Kranjčić-Zec, I. F., Arsić-Arsenijević, V. S., Dzamić, A. M., & Radonjić, I. V. Human babesiosis: Recent discoveries. *Medicinski pregled*, 2004;57(7-8):349-353.
- Skotarczak B, Rymaszewska A, Wodecka B, Sawczuk M. Molecular evidence of coinfection of *Borrelia burgdorferi sensu lato*, human granulocytic ehrlichiosis agent, and *Babesia microti* in ticks from northwestern Poland. *J Parasito*, 2003; 89(1):194-6.
- Sambri, V., Marangoni, A., Storni, E., Cavrini, F., Moroni, A., Sparacino, M., & Cevenini, R. Tick borne zoonosis: selected clinical and diagnostic aspects. *Parassitologia*, 2004;46(1-2):109-113.
- Kjemtrup, A. M., & Conrad, P. A. Human babesiosis: an emerging tick-borne disease. *International journal for parasitology*, 2000;30(12):1323-1337.
- Acha PN, Szyfres B. *Babesia*. In: Acha PN, Szyfres B. *Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales*. Volumen III. Parasitosis. 3ra Edición. Washington: OPS, 2003:12-17.
- White, NJ & Breman, JG. Paludismo y babesiosis: enfermedades producidas por parásitos eritrocitarios. In: *Harrison Principios de medicina interna*, 16ª Ed. México: McGrawHill-interamericana. Vol. I; 2006:1352-1368.
- López, R., Montenegro-James, S., & Toro, M. Seroprevalencia de la babesiosis humana en Venezuela. *Vet Trop*, 1988;13: 93-101.
- Setty, S., Khalil, Z., Schori, P., Azar, M., & Ferrieri, P. Babesiosis: two atypical cases from Minnesota and a review. *American journal of clinical pathology*, 2003; 120(4):554-559.
- Leiby, D. A. Babesiosis and blood transfusion: flying under the radar. *Vox sanguinis*, 2006;90(3):157-165.
- Zintl, A., Mulcahy, G., Skerrett, H. E., Taylor, S. M., & Gray, J. S. *Babesia divergens*, a bovine blood parasite of veterinary and zoonotic importance. *Clinical microbiology reviews*, 2003;16(4): 622-636.
- Krause, P. J., Daily, J., Telford, S. R., Vannier, E., Lantos, P., & Spielman, A. Shared features in the pathobiology of babesiosis and malaria. *Trends in parasitology*, 2007;23(12): 605-610.
- Dorman, S. E., Cannon, M. E., Telford, S. R., Frank, K. M., & Churchill, W. H. Fulminant babesiosis treated with clindamycin, quinine, and whole-blood exchange transfusion. *Transfusion*, 2000;40(3):375-380.
- Krause, P. J., Lepore, T., Sikand, V. K., Gadbaw Jr, J., Burke, G., Telford, S. R., ... & McGrath, D. Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. *New England Journal of Medicine*, 2000;343(20):1454-1458.
- Dumler, J. S., Barbet, A. F., Bekker, C. P., Dasch, G. A., Palmer, G. H., Ray, S. C., ... & Rurangirwa, F. R. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and 'HGE agent' as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 2001;51(6):2145-2165.
- Oteo, J. A., & Brouqui, P. Ehrlichiosis y anaplasmosis humana. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 2005;23(6):375-380.
- Walker, DH, Raoult D., Dumler, JS & Marrie T. *Rickettsiosis*. In: *Harrison principios de medicina interna*. 16ª Ed. México: MacGrawHill- Interamericana. Vol I, 2006:1112-1122.
- Anderson, B. E., Dawson, J. E., Jones, D. C., & Wilson, K. H. *Ehrlichia chaffeensis*, a new species associated with human ehrlichiosis. *Journal of clinical microbiology*, 1991;29(12):2838-2842.
- Chen, S. M., Dumler, J. S., Bakken, J. S., & Walker, D. H. Identification of a granulocytotropic *Ehrlichia* species as the etiologic agent of human disease. *Journal of clinical microbiology*, 1994;32(3):589-595.
- López, J., Rivera, M., Concha, J. C., Gatica, S., Loeffholz, M., & Barriga, O. Ehrlichiosis humana en Chile: evidencia serológica. *Revista médica de Chile*, 2003;131(1):67-70.
- Alvarado, C. A., Ojeda, M. M., Bernardoni, A., Anderson, B. E., & Parra, O. Ehrlichiosis humana: reporte del primer caso en Venezuela. *Investigación Clínica*, 1996;37(1).

27. Morales, M. C., & Arocha, F. Diagnóstico serológico y molecular de Ehrlichiosis humana en pacientes con sintomatología clínica compatible con la enfermedad en el estado Zulia Venezuela 2004-2005. *Kasmera*, 2012;40(1).
28. Maeda, K., Markowitz, N., Hawley, R. C., Ristic, M., Cox, D., & McDade, J. E. (1987). Human infection with *Ehrlichia canis*, a leukocytic rickettsia. *New England Journal of Medicine*, 1987;316(14):853-856.
29. Anderson, B. E., Sumner, J. W., Dawson, J. E., Tzianabos, T., Greene, C. R., Olson, J. G., ... & George, E. H. Detection of the etiologic agent of human ehrlichiosis by polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Microbiology*, 1992;30(4):775-780.
30. Walker, D.H., Dumler, J.S. & Marrie T. Rickettsiosis. In: *Harrison principios de medicina interna*. 19ª Ed. Mexico: MacGrawHill- Interamericana. Vol II, 2016: 1115-1162.
31. Horowitz, H. W., Hsieh, T. C., Agüero-Rosenfeld, M. E., Kalantarpour, F., Chowdhury, I., Wormser, G. P., & Wu, J. M. (2001). Antimicrobial Susceptibility of *Ehrlichia phagocytophila*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2001;45(3):786-788.
32. Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., ... & Rochwerg, B. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*, 2017;43(3):304-377.