

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Fundada en 1551

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POST GRADO



Tesis

Digitales UNMSM

**“BRUCELOSIS: ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS
Y TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN EL CENTRO MEDICO
NAVAL ENERO 1994 – DICIEMBRE 2001”**

TRABAJO DE INVESTIGACION

Para optar el titulo de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

AUTOR:

Jesús Amador Monteblanco Arias

**LIMA – PERÚ
2002**

INDICE

RESUMEN

INTRODUCCION

MATERIALES Y METODOS

RESUMEN

DISCUSIÓN

RECOMENDACIONES

BIBLIOGRAFIA

ANEXOS

RESUMEN

En el Hospital Naval, entre los años 1994-2001 fueron registrados 227 casos de brucelosis habiéndose incluido en este estudio 182. De estos, 123 eran varones y 59 mujeres, tenían 34,62 años promedio; afectando al 91.25% de la población económicamente activa. Procedían del Callao 65, de San Martín de Porras: 20, de Comas: 16, de la Victoria: 11 y de otros distritos 70. Se registraron un promedio de 22,75 casos al año. La hospitalización promedio de varones fue 22,11 días y 14,41 de mujeres. La enfermedad fue insidiosa y progresiva. Los síntomas más frecuentes fueron: fiebre, malestar general, cefalea, hiporexia, poliartralgias, diaforesis y escalofríos. El dolor articular comprometió columna lumbar, rodillas, articulaciones sacroilíaca y coxofemoral. Como antecedente epidemiológico, de 124 pacientes 88 habían ingerido leche y derivados y 28 tenían diagnóstico anterior de BRU. El examen físico corroboró compromiso articular, adenopatías, hepatomegalia, palidez, esplenomegalia. La numeración y fórmula no evidencia alteraciones significativas. Se informaron como positivos 11 hemocultivos y 26 mielocultivos. Las transaminasas se incrementaron encima del 50%. Reportaron 145 exámenes positivos para Rosa de Bengala, 130 aglutinaciones en placa, 74 en tubo, y 60 para 2-Mercapto-Etanol. Hubo correlación clínica gammagráfica, ecográfica y radiográfica en 23, 10 y 4 pacientes respectivamente. Del total de pacientes: 180 recibieron entre dos y tres antibióticos, siendo más frecuente la asociación: Doxiciclina-Rifampicina, Doxiciclina-Estreptomicina-Cotrimoxazol y Doxiciclina-Rifampicina-Estreptomicina. La fiebre cayó entre el día 3º y 4º día luego de inicio de tratamiento. No se encontró resistencia bacteriana. El 95% de diagnósticos correspondió a brucelosis aguda y reagudizada.

INTRODUCCION

La brucelosis (BR) es una infección de distribución mundial, producida por bacterias del género *brucella*. En nuestro país es la antropozoonosis más importante y cuya fuente de contagio en casi su totalidad, la constituyen las cabras infectadas de *brucella melitensis*. Afecta por igual a hombres y mujeres, y debido a la ingesta de la leche de cabra y sus derivados está presente en todos los grupos de edad. El Ministerio de Salud con los subregistros consabidos y basados en la información del Programa Nacional de Zoonosis reportaron que el año 2000, la brucelosis fue las enfermedad trasmisible más comúnmente reportada a nivel nacional con 1085 casos ⁽¹⁾.

El riesgo que tiene el hombre de adquirir BR, está relacionado al cuidado de estos animales, a los hábitos higiénico-dietéticos y a las medidas de precaución que emplean los trabajadores en el laboratorio; siendo la población de mayor riesgo: los pastores de ganado caprino, luego los trabajadores de los camales, los veterinarios y los trabajadores que cultivan el microorganismo en los laboratorios.

En el organismo la bacteria es fagocitada por los polimorfonucleares y vía linfática llega a los ganglios regionales, pasando al torrente circulatorio y de allí a los diferentes órganos, teniendo gran afinidad por el sistema retículo endotelial. Esta tiene la capacidad de sobrevivir y multiplicarse en el interior de las vacuolas fagocíticas séricas y viscerales, quedando protegidas de la acción bactericida de los anticuerpos y antibióticos. Esta capacidad de vida intracelular, condiciona el curso ondulante de la enfermedad y su tendencia a presentar recaídas y evolucionar a la cronicidad.

El cuadro clínico caracterizado por su pleomorfismo, siguiendo su evolución natural puede autolimitarse en varios meses, tras varias ondas febriles. La enfermedad en otras ocasiones, ni aún con la administración de terapia antibiótica se resuelve, pasando a la cronicidad. El inicio es variable presentando síntomas y signos inespecíficos tales como fiebre, cefalea, sudoración, fatiga, anorexia y dolores osteomusculares entre otros.



**Brucelosis: Aspectos Clínicos, Epidemiológicos Y Tratamiento
Antibiótico En El Centro Medico Naval Enero 1994 – Diciembre 2001.**
Monteblanco Arias, Jesús Amador.

Habiéndose abandonado la monoterapia, el tratamiento antibiótico cuenta con un gran número de asociaciones, considerándose de primera línea a la familia de las tetraciclinas, donde la doxiciclina es constante en asociación a otros antibióticos.

No obstante que el conocimiento respecto a los aspectos, clínicos, epidemiológicos, inmunopatogénicos y de tratamiento de la BRU se encuentran acorde a los avances sobre esta enfermedad, no se han podido determinar aún las características particulares de la población atendida en el Centro Médico Naval "Cirujano Mayor Santiago Távara" (CMN), con el objetivo de elaborar un protocolo de atención, de manera específica en la que estén incluidas las estrategias preventivas promocionales el manejo, las opciones terapéuticas y el seguimiento de las personas afectadas.

MATERIALES Y METODOS

Se diseñó un estudio de revisión de casos, longitudinal, retrospectivo y descriptivo, para lo cual se consideraron al total de pacientes que fueron hospitalizados en los servicios de medicina, pediatría e infectología, del CMN, con el diagnóstico de brucelosis, entre los meses de enero de 1994 a diciembre del 2001. Teniéndose como fuente de datos, los libros de registro de ingresos y egresos de las salas de medicina, pediatría e infectología, se recabaron los nombres y apellidos, el número de historia clínica, la edad y el sexo, lugar de procedencia, ocupación, fechas de ingreso y egreso así como el tiempo de hospitalización de cada uno de los pacientes.

Posteriormente se elaboró la ficha Clínico-Epidemiológica de recolección de datos, considerándose los siguientes variables: nombres y apellidos, edad, sexo, ocupación, lugar de nacimiento y procedencia, fechas de ingreso y egreso, tiempo de hospitalización; tiempo, inicio y curso de la enfermedad; signos y síntomas consignadas en las historias; antecedentes epidemiológicos; exámenes auxiliares de laboratorio e imágenes; diagnóstico; tratamiento, evolución y complicaciones. Posteriormente, las fichas fueron llenadas con los datos obtenidos de las historias clínicas revisadas, incluyéndose a todo paciente con aislamiento bacteriológico de la *brucella melitensis*, evidencia clínica más serología positiva, y evidencia clínica más antecedente epidemiológico positivo. Se excluyeron del estudio a los pacientes que se hallaban cursando al mismo tiempo con otras infecciones tales como fiebre tifoidea, tuberculosis pulmonar, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; enfermedades del tejido conectivo como: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante; neoplasias y a pacientes que estaban recibiendo tratamiento corticoide.

Toda la información obtenida fue introducida en la hoja de cálculo Excel 2000 de Microsoft. Los datos se presentaron en forma porcentual simple.

RESULTADOS

En el periodo 1994 - 2001 en Centro Médico Naval "Cirujano Mayor Santiago Távara" (Foto N° 1) fueron registrados 227 casos con el diagnóstico de BR, de los cuales sólo 182 (80,17%) se incluyeron en el estudio. De estos casos incluidos, 123 (67,58%) correspondían a varones y 59 (32,41%) a mujeres (Tabla 1), cuyas edades fluctuaron entre 5 y 83 años, siendo el promedio 34,62 años, correspondiendo el 6,59% al grupo de menores de 15 años; 28,56% al grupo de 15 a 24 años; 41,20% al grupo de 25 a 44 años; 16,48% al grupo de 45 a 64 años y 7,14% al grupo de mayores de 65 años (Gráfico 1).

De 179 pacientes, 85 (47,48%) eran marinos en actividad; 44 (24,58%) amas de casa; 36 (20,11%) estudiantes; 8 (4,46%) marinos en retiro; 3 (1,67%) empleados y 3 (1,67%) comerciantes (Gráfico 2).

De un total de 165 pacientes 65 (39,39%) procedían del Callao; 20 (12,12%) de San Martín de Porras; 16 (9,69%) de Comas; 11 (6,66%) de La Victoria; 6 (3,63%) de Lima Cercado, Rimac y San Miguel; 4 (2,42%) de San Juan de Lurigancho y del interior del país; 27 (16,36%) del resto de distritos de Lima (Gráfico 3).

Del total de casos, el mes de enero se contabilizaron 21 casos de BRU; en febrero 13; en marzo 7; en abril 13; en mayo 11; en junio 17; en julio 10; en agosto 10; en septiembre 27; en octubre 21; en noviembre 18 y en diciembre 14 casos (Gráfico 4). Se registraron 32 casos el año 94; 22 casos el 95; 44 casos el 96; 19 casos el 97; 10 casos el 98; 15 casos el 99, 20 casos el 2000 y 20 casos el 2001, obteniéndose el promedio de 22,75 casos por año (Gráfico 5).

El tiempo de hospitalización de 168 pacientes fluctuó entre 1 y 180 días siendo el tiempo promedio de hospitalización total de 19,68 días, considerándose el promedio para varones 22,11 días y 14,41 días para mujeres (Tabla 2). Correspondiendo el 15,47% a los hospitalizados durante una semana; 36,90% a 2 semanas; 17,26% a 3 semanas; 13,69% a 4 semanas; 6,54% a 5 semanas y

10,11% a más de 5 semanas (Gráfico 6).

El tiempo de enfermedad que refirieron 166 pacientes hasta el momento de su hospitalización (Tabla 3) varió entre 3 y 150 días, teniendo como promedio 16,34 días, registrándose 54 casos (32,53%) con 1 semana de enfermedad; 44 (26,50%) con 2 semanas; 35 (21,08%) con 3 semanas; 5 (2,3,01%) casos con 4 semanas; 15 (9,03%) casos con 5 semanas y 12 (7,22%) casos con más de 5 semanas (Gráfico 7). El inicio de la enfermedad de 142 pacientes fue insidiosa en 126 casos (88,73%) y en 16 (11,26%) fue brusca (Gráfico N° 8). El curso de la enfermedad fue progresivo en 138 pacientes (98,57%) y estacionario en 2 (1,43%).

Los síntomas más frecuentes (Gráfico 9) que refirieron los pacientes fueron: fiebre 157 (86,26%); malestar general 119 (65,38%); cefalea 106 (58,24%); hiporexia 101 (55,49%); poli artralgias 96 (52,74%); diaforesis; 71 (39,01%); escalofríos 63 (34,61%); nauseas 41 (22,57%); astenia 25 (13,73); baja de peso (Tabla 4) 25 (13,73); mialgias 22 (12,08%); vómitos 22 (12,08%); tos 18 (9,89%); dolor abdominal 13 (7,14%); expectoración 10 (5,49%); diarrea 7 (3,84%); epistaxis 7 (3,84%); disuria 7 (3,84%); coluria, fatiga y dolor testicular 2 (1,09%), edema de miembros inferiores, hemorragia digestiva baja y parotiditis 1 (0,54%).

En 90 pacientes (57,32%) la fiebre fue continua, en 60 (38,21%) fue vespertina y en 7 (4,45%) fue nocturna (Gráfico 10). De 71 pacientes que refirieron diaforesis: 41 (57,74%) tuvieron sudoración parcelar y 30 (42,45%) generalizadas. Las artralgias referidas por los pacientes afectaron principalmente a la columna lumbar en 31 casos; a la rodilla 28; a la articulaciones sacro-iliaca 19 y coxofemoral 14; al hombro 10; a la muñeca 10; al tobillo y al codo 6; a las manos 2 y a la columna dorsal 1 (Gráfico 11). La pérdida de peso fue referida por 25 pacientes: 18 varones y 7 mujeres;) obteniéndose un promedio de 5,40 Kg. de pérdida (Tabla 4)

Como antecedente epidemiológico de brucelosis de 124 pacientes, 52 (41,93%) habían ingerido queso fresco; 28 (22,58%) habían sido diagnosticados anteriormente de brucelosis; de estos 28 casos, 22 habían presentado una recaída, 5 dos recaídas y 1 tres recaídas. Asimismo 15 (12,09%)

ingirieron alimentos que contenían queso, 9 (7,25%) habían ingerido queso fresco y tenían un familiar con BRU; 6 (4,83%) tenían familiares con BRU; 3 (2,41%) habían ingerido leche de cabra, 3 (2,41%) habían tenido contacto con animal infectado, 8 (6,45%) tenían dos o más antecedentes.

En el examen físico a 116 pacientes se observaron a 44 (37,93%) con artritis (Gráfico 13); 28 (24,13%) con poliadenopatías; 24 (20,68%) con hepatomegalia; 10 (8,62%) con palidez; 5 (4,31%) con esplenomegalia; 4 (3,44%) con petequias; 4 (3,44%) con ictericia; y 1 (0,86%) con orcoepidimitis (Gráfico 14).

La Numeración y fórmula (Gráfico 15) de 165 exámenes observaron valores entre 2750 y 15400 leucocitos con un promedio de 5978,20 leucocitos/mm³; en 159 casos se vieron neutrófilos, con valores entre 34% y 96% con un promedio de 58,04%; en 73 resultados se vieron bastonados, con valores entre 1% y 26% con un promedio de 4,05%. En 13 registros se observaron eosinófilos, con porcentajes entre 1% y 7% con un promedio de 2,92% y en 158 resultados se observaron linfocitos con valores entre 3% y 63% con un promedio de 38,19% (Tabla 5). En 143 registros de hematocrito se hallaron rangos comprendidos entre 28% y 49% con un promedio de 38,77%; en 61 registros de plaquetas, entre 10000 y 562000 el promedio fue de 256670 /mm³; y en 61 registros de la velocidad de sedimentación globular de los cuales, 43 correspondían a varones y 18 a mujeres, oscilando entre 9 y 50 mm/h siendo el promedio de 26,86 mm/h y 28,22 mm/h para varones y mujeres respectivamente (Tabla 6).

Los registros de los cultivos de laboratorio muestran que de un total de 87 mielocultivos, solicitados 26 (29,88%) fueron positivos, 10 (11,49%) negativos y en 51 (58,62%) no se hallaron los informes; De 47 hemocultivos pedidos 11 (23,70%) fueron positivos, 28 (59,57%) negativos y en 8 (17,02%) no se hallaron los informes (Tabla 7).

En los resultados de los exámenes bioquímicos, de urea, creatinina, proteínas totales y albúmina no se encontraron alteraciones (Tabla 8). En 2 resultados de 91 se halló la glicemia elevada; asimismo se encontraron elevados: 1 de 89 de creatinina; 10 (12,82) de 78 bilirrubinas totales y 3 de

71 resultados de bilirrubina directa. En relación a la bioquímica hepática se encontró que de 112 resultados de TGO, 65 (58,03%) tenían valores elevados siendo el valor promedio de 186,70 U/L y 47 (41,96%) valores normales; de 116 resultados de TGP, 69 (59,48%) estaban incrementados con un promedio de 209,02 U/L, y 47 (40,51%) normales. De 40 resultados de fosfatasa alcalina, 17 (42,50%) tenían valores elevados con un promedio de 293,05 U/L siendo los 23 (57,50%) restantes normales (Tabla 9).

Los resultados serológicos positivos (Gráfico 16) para brucelas fueron los siguientes: aglutinaciones en placa tomados en emergencia 84 (46,15%); aglutinaciones en placa, correspondiente al Set de Brucelas 130 (71,42%); aglutinaciones en tubo 74 (40,65%); Rosa de Bengala 145 (79,67%) y 2 Mercurio-Etanol 60 (32,96%).

En los exámenes auxiliares por imágenes se hallaron correlación clínica gammagráfica en 23 pacientes, de los cuales la mayoría tenía afectada de manera decreciente las articulaciones de los hombros, sacroiliacas, muñecas, coxofemorales, rodillas, tobillos, codos, columna lumbar y articulaciones inter-falángicas; mediante el examen ecográfico se evidenciaron en 10 pacientes, compromiso hepático y esplénico. Los informes radiológicos refirieron compromiso de columna lumbar de cuatro pacientes (Gráfico 17).

Durante el tratamiento, se emplearon de uno y cuatro antibióticos (Gráfico 18) la relación es la siguiente: 1 medicamento en 1 paciente (0,54%), 2 medicamentos en 87 (47,02%), 3 medicamentos en 93 (51,09%) y 4 medicamentos en 1 paciente (0,54%). Las asociaciones (Gráfico 19) que más se emplearon fueron: doxiciclina-rifampicina en 70 casos (38,46%) doxiciclina-estreptomicina-cotrimoxazol en 61 casos (33,16%); y doxiciclina-estreptomicina-rifampicina en 24 casos (13,18%), (Tabla 10).

En los primeros 5 días, luego de haber iniciado el tratamiento antibiótico la fiebre cayó en 104 pacientes (83,87%), siendo el promedio 3,96 días, cediendo la fiebre a 10 pacientes el primer día; a 18 el segundo día; a 37 el tercer día; a 29 el cuarto día, a 10 el quinto día; a 5 el sexto día; a 6 el séptimo



día; a 3 el octavo día; a 2 el noveno día y a 3 pacientes el décimo día (Gráfico 20).

Concomitantemente a la enfermedad, 2 pacientes se encontraban gestando, 2 con neumonía, 1 con infección urinaria, con mixoma y otro con hemorragia digestiva alta (Gráfico 21). Dentro de las complicaciones (Gráfico 22), se registraron tres casos de trombocitopenia, dos casos: artritis de rodilla, espondilitis, sacroileitis, hepatitis, y trombocitopenia y un caso: de absceso para-vertebral, y orcoepidimitis, parotiditis.

Los diagnósticos (Gráfico 23) de brucelosis subaguda, aguda, reagudizada y crónica correspondieron a 7 (3,84%); 147 (80,76%); 26 (14,28%) y 2 (1,09%) casos respectivamente.

DISCUSIÓN

La brucelosis, una zoonosis de distribución mundial que en algunos países desarrollados ha sido erradicada, continúa siendo un problema importante que afecta al hombre en muchas regiones del mundo, especialmente en África, Asia, el sur de Europa y en América Latina. En nuestro país, las estadísticas dadas por el Ministerio de salud, con el consabido subregistro existente, especialmente en los últimos 5 años, muestran discreta tendencia a la disminución de casos lo cual también fue evidenciado en el presente estudio. (1, 2, 14, 19)

La literatura mundial así como los diferentes estudios realizados en el Perú refiere que la BRU puede afectar a todos los individuos, pero los varones entre 30 y 40 años suelen ser afectados con mayor frecuencia. En el presente estudio encontramos que el promedio de edad de la población afectada por BRU era de 34,62 años, siendo los varones en una relación de 2:1 respecto a las mujeres, los más afectados sobre todo el grupo etáreo de 25 a 45 años, en ambos sexos (8, 7, 12, 23)

No se registraron casos de BRU en menores de 5 años lo cual es frecuente en otros estudios, no pudiéndose determinar con precisión la causa. Algunos refieren que los casos de brucelosis en niños son más comunes de lo que realmente se considera, sobre todo en las regiones endémicas, pasando desapercibida la sintomatología aún en los recién nacidos, no presentando complicaciones evolucionando espontáneamente a la curación. Otros afirman que los niños en general presentan un cierto grado de resistencia a la adquisición de la enfermedad, (7, 8, 9, 12, 17)

Los más afectados fueron: el personal militar, las amas de casa, los empleados y comerciantes (72,51%), quienes en conjunto constituyen la población económicamente activa, y quienes por su ocupación estarían más expuestos. El encontrar que la mayor parte de la población afectada provenga del Callao y de los distritos adyacentes, podría ser explicado por el hecho que las dependencias navales se encuentren en dicho distrito, condicionando a que una considerable parte del personal naval resida dichos distritos. (23, 27)

En el periodo comprendido entre enero del 1994 a diciembre del 2001 se obtuvo un promedio de 22.75 casos por año, elevándose considerablemente el año 1996 a 44 casos, para ir disminuyendo gradualmente hasta el año 2001; de persistir la tendencia observada en estos últimos años los casos nuevos no serian mayores al promedio en general ^(1, 2)

Aunque el tiempo de hospitalización tuvo algunos valores extremos, el promedio general fue de 19,01 días. Este promedio elevado, y aún más en el caso de varones (22,11 días) con relación al escaso número de casos complicados, es explicado por el hecho de que el personal varón, en su mayoría militares marinos en actividad sólo pueden ser dados de alta cuando la sintomatología clínica hayan desaparecido y sus condiciones físicas psíquicas y anímicas estén totalmente restablecidas.

En relación al promedio del tiempo de enfermedad del paciente hasta antes de ser hospitalizado, fue de 16,34 días, existiendo también en este caso valores extremos de 3, 90 y aún 150 días correspondiendo este último a la madre de un titular que traída del interior del país. Mas del 80% de la población fue hospitalizada con 3 semanas de síntomas. La enfermedad caracterizada por su extraordinario polimorfismo, inicio insidioso (88,73%) y curso progresivo (98,57%) fue lo mas resaltante de la enfermedad. ^(3, 5, 12, 17, 30)

Los síntomas predominantes que se encontrados en el estudio fueron: fiebre, malestar general, cefalea, hiporexia, poli artralgiás, especialmente de las regiones: lumbar, de rodillas de las articulaciones sacroiliacas y coxofemorales. También fueron reportadas diaforesis de tipo parcelar en cerca del 60%. Otros síntomas menos frecuentes fueron escalofríos nauseas, astenia, baja de peso con un promedio de cerca a 5,4 kilos, mialgias, vómitos, tos, dolor abdominal, expectoración, diarreas, disuria, epistaxis y dolor testicular; los cuales coinciden de manera general con la información especializada y estudios nacionales no siguiendo necesariamente el mismo orden ^(3, 14, 15, 17, 23, 30)

La mayoría de pacientes (70,17%), refería haber ingerido leche y/o derivados. Del grupo de pacientes que tenían el diagnóstico previo de brucelosis el 78.57% tenía una sola recaída Sólo el 2,41% había tenido contacto con un animal infectado. Debido a las condiciones sanitarias aún

deficientes en nuestro país y por los resultados obtenidos, podemos afirmar que la adquisición de la enfermedad de manera accidental en casi todo los casos fue indirectamente por vía digestiva mediante la ingesta de leche y derivados no controlados. El contagio excepcional de persona a persona por vía sexual, placentaria, lactancia o mediante transfusiones, transplante de medula ósea u otras formas no se han identificado. Tampoco se han reportado casos de contagio mediante el desarrollo de cepas virulentas utilizadas en la guerra bacteriológica tal como en los últimos años se han venido informando^(1, 4, 6, 8, 9, 11)

El compromiso articular evaluado mediante el examen físico, comprometió a mas de un tercio de la población (37,93%) siendo la articulación sacroilíaca, la columna lumbar, la articulación coxofemoral y de las rodillas las más afectadas. Las poliadenopatías con el 24,13%, y la hepatomegalia como signos más frecuentes están acorde a lo reportado en literatura. Sólo el 0.54% presento orcoepidimitis, el cual según otros trabajos corresponderían a 10 veces más casos^(5, 7, 10, 18, 20)

La numeración y fórmula de los exámenes de laboratorio, en más del 85% se encontraron dentro de los rangos normales, teniendo como promedio 5978 leucocitos, no existiendo la tendencia a la leucopenia ni a la desviación izquierda como se describen en otros estudios. Tampoco se observaron alteraciones en la serie roja y las plaquetas, pero en este último, los pocos casos que se identificaron cursaron con trombocitopenia severa. La Velocidad de Sedimentación globular a diferencia de los resultados anteriores en promedio estuvieron incrementados, sobre todo en varones. ^(7, 8, 17, 27, 28)

Empleando el medio bifásico de Ruiz Castañeda, cerca al 25% de los hemocultivos fueron positivos, los mielocultivos cercanos al 30% también fueron positivos que no concuerda con los resultados de otros trabajos que muestran valores superiormente positivos entre 50 y 80% Esto podría deberse a que la mayoría de los resultados (58,62%), no fueron reportados y los restantes negativos, no fueron sometidos a subcultivos ciegos, antes de ser informados como tales. ^(1, 7, 20, 22)

De los exámenes bioquímicos, sólo las transaminasas a predominio de la TGP estuvieron elevadas moderadamente en cerca al 60% de los resultados. La fosfatasa alcalina también presentó

una elevación moderada cercano al 45% de los resultados evaluados. Los otros valores bioquímicos descritos no presentaron alteraciones.

Las pruebas de seroaglutinación a pesar de su gran especificidad en la demostración de anticuerpos fueron positivas sólo entre el 40,65% y 79,67%, resultados que se encuentran muy por debajo del promedio no pudiéndose precisar con exactitud la causa. Los cultivos mediante el sistema BATEC no radiométrico, el cual consigue identificar el microorganismo en pocos días, la PCR y el método ELISA no han sido aún incluidos en la identificación del agente causal de la enfermedad. (1, 10, 13, 16, 21, 24, 25, 26)

De los exámenes por imágenes para detectar compromiso articular, la gammagrafía (12,63%) parecería tener más sensibilidad que las radiografías ya que solo en el 2,19% de los pacientes pudo hacerse correlación radiológica. Esto podría explicarse al considerar que las alteraciones radiológicas tardan en aparecer. En cuanto a la ecografía, ésta sirvió para demostrar el crecimiento hepático y esplénico. No se hizo uso de tomografía axial computarizada ni de la resonancia magnética (1, 7, 8)

La terapia antibiótica administrada a la mayoría de los pacientes (98,90%) fueron asociaciones de dos y tres medicamentos. Ello concuerda con la tendencia mundial ya que ningún antibiótico por sí solo logra la erradicación intracelular del organismo. La asociación más usada fue la recomendada por la OMS: doxiciclina-rifampicina, seguido de doxiciclina-estreptomicina-cotrimoxazol. No se identificó resistencia bacteriana a ninguno de los antibióticos.

Por el polimorfismo de la enfermedad y por las numerosas asociaciones de medicamentos, se pudo evaluar respecto a la evolución de la enfermedad tan sólo la caída de la fiebre luego de haberse iniciado el tratamiento antibiótico este fue de 3,75 días en promedio. Tampoco en el presente estudio pudo encontrarse asociación significativa con otras enfermedades, pero sí complicaciones, siendo la principal la osteoarticular (43,75%) como también lo refiere también la literatura. (1, 3, 5, 22, 29)

Aunque no existe todavía un consenso para definir el diagnóstico clínico, especialmente en cuanto a la brucelosis crónica, el presente trabajo consideró así como la mayoría de estudios el



Brucelosis: Aspectos Clínicos, Epidemiológicos Y Tratamiento Antibiótico En El Centro Medico Naval Enero 1994 – Diciembre 2001.
Monteblanco Arias, Jesús Amador.

diagnóstico de brucelosis crónica en aquellos pacientes que se había encontrado una evolución tórpida luego de 6 meses de haber sido diagnosticado de brucelosis aguda, lo cual correspondió a sólo dos pacientes. La presentación subaguda de la enfermedad correspondió tan sólo al 3.84% de los casos, caracterizando por tanto la mayoría de pacientes la afección aguda. (1, 3, 7, 8, 12, 14, 17)

RECOMENDACIONES

Debido a que los antecedentes epidemiológicos de la población estudiada muestran que la adquisición de la enfermedad es causada por la ingesta de alimentos infectados con el agente etiológico, debe darse énfasis a la prevención primaria, reforzándose el concepto de que todo producto lácteo debe ser adquirido sólo si es pasteurizado, ello se vería favorecido por las ventajas de ser una población cautiva, que cuenta con un sistema de salud a la cual todos sus miembros pueden acceder.

Con los resultados obtenidos, los departamento y servicios comprometidos en la atención de esta enfermedad, deben elaborar un protocolo conjunto que optimice el manejo de cada uno de los pacientes, desde el momento de la sospecha clínica, confirmación, tratamiento, alta y posterior seguimiento.

El prolongado tiempo de hospitalización, con el consabido elevado costo que ocasiona podría acortarse si inmediatamente después de la verificación de la caída de la fiebre el paciente es dado de alta, indicándosele descanso medico en su casa, con controles periódicos hasta su total restablecimiento.

Así mismo el elevado número de cultivos negativos o no informados, empleando los medios tradicionales deben ser evaluados ante la posibilidad de introducir los nuevos sistemas los cuales han demostrado superioridad en cuanto a la sensibilidad, especificidad y en el menor tiempo empleado para la identificación de la bacteria.

Debido a que la mayoría de los pacientes respondieron a la asociación doxiciclina-rifampicina recomendados por la OMS y debido a que aún no se han encontrado casos de resistencia bacteriana,



**Brucelosis: Aspectos Clínicos, Epidemiológicos Y Tratamiento
Antibiótico En El Centro Medico Naval Enero 1994 – Diciembre 2001.**
Monteblanco Arias, Jesús Amador.

esta opción terapéutica deberá continuar siendo considerada como desde hace tres años, la primera elección, quedando las otras opciones cuando existan situaciones especiales o se tengan complicaciones, posponiendo el uso de nuevos esquemas o nuevos antibióticos los cuales no han demostrado superioridad pero que por su novedad, son mucho más costosos. Es importante reforzar el seguimiento posterior del paciente a fin de que este cumpla el tratamiento durante el tiempo indicado, ya que esto podría ser una de las primeras causas de las recaídas de la brucelosis en el presente estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Javier Ariza. Brucelosis en el siglo XX1. Med. Clinic.. Barcelona 119(9) 339-344. Oct. 2002
2. Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Programa Nacional de Control de Zoonosis Marzo 2002.
3. A. Rodríguez Torres, A. Orduña Domingo, X. Ariza Cardenal. Manual de Brucelosis. Junta De Castilla y León Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad y Bienestar Social. 2001
4. Gerald E Maloney, Jr, DO, William R Fraser, DO, Brucellosis Warfare - Chemical, Biological, Radiological, Nuclear And Explosives. CBRNE Last Updated: Oct. 2001
5. Monir M, Harrison's. Principles of internal medicine 15Th. Brucellosis. 2001 Edición CD; 162: 1 – 5
6. David I. Hoover, M. Arthur M. Friedlander. ,Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare: Brucellosis Chap. 25, pag. 513-518, 2001
7. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed., Copyright © 2000 Churchill Livingstone, Inc.pp.2382-2386
8. Ariza J. Cardenal. Brucelosis. En Farreras Rozman. Medicina Interna14° Ed. Ediciones Harcourt. CD. Madrid España 2000. Cap. 283
9. Garriguet J. Azzi J, Sancho V. Brucelosis y gestación Gin y Obs. 2000: 27 (3) 91-96
10. Yagupsky P. Detection of brucellae in blood Culture. J. Cl. Micr. 1999: 37 (11) 3437-3442
11. Barroso D. Espadero, Arroyo I. Transmisión de Brucelosis por Lactancia Materna. An Es. Ped. 1998; 48: 60-62
12. Current Medical diagnosis and treatment. Brucellosis. 37 Th. Ed.. 1998, 1-2
13. Gad El Rab MO; Kanibal AM. Evaluation of a Brucella enzyme immunoassay test (ELISA) in comparison with bacteriological culture and agglutination. J-Infect. 1998, 36(2): 197-201
14. Joint FAO/WHO Expert Comité on Brucellosis. World Health Organization. Geneva 1998
15. Locutura J; Dueñas C; Mijan A; Lorenzo, J.F.; Palacios T. Diarrhoea as the first manifestation of brucellosis. Eur-J-Clin-Microbiol-Infect-Dis. 1998. 17(2): 135-6
16. Lucero NE; Bolpe J.E. Buffered plate antigen test as a screening test for diagnosis of human

- brucellosis. JClin-Microbiol. 1998, 36(5): 1425-7
17. Rodes J ; Guardia J Massó. Medicina Interna Masson Multimedia 1998 CD. Cap. 19 :1753-1756
 18. Salmeron I; Ramirez Escobar MA; Puertas F; Marcos R; García Marcos F; Sánchez R. Granulomatous epididymo-orchitis: sonographic features and clinical outcome in brucellosis, tuberculosis and idiopathic granulomatous epididymo-orchitis. J-Urol. 1998, 159(6): 1954-7
 19. Fact Sheet. Brucellosis. 1998 July. [http:// w.w.w..who.ch](http://w.w.w.who.ch)
 20. Evaluación de la vigilancia epidemiológica de la brucelosis en la comunidad autónoma del país vasco. Rev. Esp. Salud pública, 1997
 21. Bannatyne RM; Memish Z. Diagnóstico Rápido de bacteriemia por Brucella usando el sistema BACTEC 9240. J.Clin. Microbiol.1997 Oct; ; Arabia Saudita 35(10): 2673-4
 22. Ariza J. Bucellosis. Current opinion in infectious diseases. 1996, 9:16-131
 23. Loayza Nancy. Fernández Alejandro. Brucelosis: Estudio Hematológico en un Hospital General. An. Fac. Med. Perú. 1996 57 (4): 260- 4
 24. Rodríguez G. Orfelina; Argote P. Esther; Pérez de C. Olga; Tabares V.Dolores. Evaluación del Elisa DAVIH-BRU-1 en el diagnóstico serológico de la brucelosis humana. Rev. cuba. med; 1995, 34(3): 169-74.
 25. Romero C. Gamazo C. Pardo M. Especific detection of brucella DNA and PCR. J. Cl. Micr 1995: 615-617
 26. Baldi Pablo C.; Wallach Jorge. Serodiagnóstico de la brucelosis humana por aglutinación directa: Problemas de interpretación causados por discrepancias de resultados obtenidos con diferentes antígenos comerciales. Acta bioquim. clin. latinoam; 1995, 29(2):147-57
 27. Álvarez M. Alfredo; Cruz R. Mercedes. Brucelosis: experiencia durante los últimos cinco años en el Hospital Central Militar. Rev. Sanid. Mil; 1994, 48(5):99- 100.
 28. Mechan V, Inga E, Colquicocha M. Trombocitopenia y brucelosis. Diagnóstico 1994; 33: 105 – 109
 29. Solera J, Martínez E, Sáez A. Meta-análisis sobre la eficacia de la combinación de rifampicina y doxiciclina en el tratamiento de la brucelosis humana. Med. Clin. 1994 (Barc); 102:731-738
 30. Zavala I, Nava A, Guerra J, Brucellosis: Infectious disease clinics of North America. 1994, 8:225 – 241

ANEXOS

Tabla N° 1

**Distribución de Casos por Grupos de Edad y Sexo
CMN Ene. 94 – Dic. 01**

Grupos de Edad (años)	Hombres		Mujeres		Total	
	n	%	n	%	n	%
TOTAL	123	67,58	59	32,41	182	100
< de 05	-	-	-	-	-	-
05 – 14	7	3,84	5	2,74	12	6,59
15 – 19	18	9,89	7	3,84	25	13,73
20 – 24	21	11,53	6	3,29	27	14,83
25 – 44	48	26,37	27	14,83	75	41,20
45 – 64	20	10,98	10	5,49	30	16,48
> de 65	9	4,94	4	2,19	13	7,14
> edad	83	-	79	-	83	-
< edad	6	-	5	-	5	-
X =	34,60	-	34,67	-	34,62	-

Tabla N° 2

**Tiempo de Hospitalización
CMN Ene. 94 – Dic. 01**

Tiempo (semanas)	Hombres		Mujeres		Total	
	n	%	n	%	n	%
TOTAL	115	68,45	53	31,54	168	100,00
01 semana	14	8,33	12	7,14	26	15,47
02 semanas	32	19,04	30	17,85	66	36,90
03 semanas	22	13,09	7	4,16	29	17,26
04 semanas	21	12,50	2	1,19	23	13,69
05 semanas	10	5,95	1	0,59	11	6,54
> de 05	16	9,52	1	0,59	17	10,11
> días	83	-	180	-	180	-
Hospitalización < días	1	-	1	-	1	-
Hospitalización X =	22,11	-	14,41	-	19,68	-

Tabla N° 3

Tiempo de Enfermedad al Momento de Hospitalización
CMN Ene. 94 – Dic. 01

Tiempo (semanas)	Hombres		Mujeres		Total	
	n	%	n	%	n	%
TOTAL	112	67,46	54	32,53	166	100,00
01	37	22,28	17	10,24	54	32,53
02	29	17,46	15	9,03	44	26,50
03	24	14,45	12	7,22	35	21,08
04	4	2,40	1	0,60	5	3,01
05	10	6,02	5	3,01	15	9,03
06	2	1,20	-	-	2	1,20
07	2	1,20	2	1,20	4	2,40
08	1	0,60	1	-	2	1,20
< 2 meses	2	1,20	1	0,60	3	1,80
< 3 meses	1	0,60	-	-	1	0,60
<5 meses	-	-	1	0,60	1	0,60
> tiempo (días)	90	-	150	-	150	-
< tiempo (días)	3	-	4	-	3	-
X = (días)	15,40	-	17,44	-	16,34	-

Tabla N° 4

**Pérdida Ponderal en Pacientes con Brucelosis
CMN Ene. 94 – Dic. 01**

Pérdida (Kg.)	Hombres		Mujeres		Total	
	n	%	n	%	n	%
TOTAL	18	72,00	7	28,00	25	100,00
< 03	6	24,00	2	8,00	8	32,00
04 - 06	8	32,00	4	16,00	12	48,00
07 - 09	1	4,00	1	4,00	2	8,00
> 10	3	12,00	-	-	3	12,00
> pérdida	16	-	9	-	16	-
< pérdida	2	-	3	-	2	-
X =	5,61	-	4,85	-	5,40	-

Tabla N° 5

Numeración y Fórmula Leucocitaria CMN Ene. 94 – Dic. 01

Valores	Leucocitos (cel./ μ)	Neutrófilos (%)	Abastona dos (%)	Eosinófilo s* (%)	Linfocitos (%)
n	165	159	84	13	158
>	15400	96	1	7	63
<	2750	34	26	1	3
-	<3500 (04)	<40 (09)	-	-	<20 (17)
-	3500 - 3999 (14)	40 - 70 (85)	-	-	20 - 40 (68)
-	4000 - 44999 (22)	>70 (20)	-	-	>40 (731)
-	4500 - 10000 (119)	-	-	-	-
-	> 10000 (6)	-	-	-	-
X =	5978,20	58,04	4,05	2,92	38,19

Tabla N° 6

Exámenes Hematológicos CMN Ene. 94 – Dic. 01

	Hematocrito	Plaquetas	VSG (mm/h)		
	(%)	(mm ³)	Hombres	Mujeres	Total
n	143	61	43	18	61
< valor	28	10000	9	13	9
> valor	49	562000	49	50	50
X=	38,77	256670	26,86	28,22	-

Tabla N° 7

**Cultivos de Laboratorio
CMN Ene. 94 – Dic. 01**

	Mielocultivos		Hemocultivos	
	n	%	n	%
TOTAL	87	100,00	47	100,00
Positivos	26	29,88	11	23,40
Negativos	10	11,49	28	59,57
Sin Informe	51	58,62	8	17,02

Tabla N° 8

Exámenes Bioquímicos CMN Ene. 94 – Dic. 01

Exámenes (mg/dL)	Valores Normales	Valores Elevados	Total de Exámenes
Glucosa	89	2	91
Urea	88	-	88
Creatinina	88	1	89
Proteínas Totales	33	-	33
Albúmina	25	-	25
Bilirrubina Total	68	10	78
Bilirrubina Directa	71	3	74

Tabla N° 9

Bioquímica Hepática al Momento de la Hospitalización CMN Ene. 94 – Dic. 01

	TGO (U/L)	TGP (U/L)	F. Alcalina (U/L)
n	112	116	40
Valor Normal	47	47	23
Valor Alterado	65	69	17
	< 100 (21)	< 100 (11)	<200 (04)
	100 – 199 (16)	100 – 199 (29)	200 – 299 (6)
	200 – 299 (19)	200 –299 (20)	300 – 399 (05)
	> 300 (9)	> 300 (9)	> 400 (2)
X =	186,70	209,02	293,05

Tabla N° 10

**Asociaciones de Medicamentos en el Tratamiento de Brucelosis.
CMN Ene. 94 – Dic. 01**

Medicamento	Años								
	94	95	96	97	98	99	00	01	TOTA L
Estr	-	1	-	-	-	-	-	-	1
Dox-Rif	9	5	6	3	5	8	18	16	70
Dox-Estr	2	-	1	3	-	-	1	-	7
Dox-Cotr	1	1	2	-	1	-	-	-	5
Rif-Cotr	2	-	-	-	-	-	-	1	3
Rif-Estr	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Cotr-Tetr	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Dox-Estr-Cotr	8	13	27	8	3	-	-	2	61
Dox-Estr-Rif	2	2	6	4	1	7	1	1	24
Dox-Rif-Cotr	1	-	1	1	-	-	-	-	3
Rif-Estr-Cotr	2	-	-	-	-	-	-	-	2
Estr-Cotr-Tetr	2	-	-	-	-	-	-	-	2
Rif-Estr-Tetr	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Dox-Estr-Cotr-Amk	-	-	1	-	-	-	-	-	1
TOTAL	32	22	44	19	10	15	20	20	182

GRÁFICO N°1

Distribución por Grupos Etáreos y Sexo CMN Ene. 94 - Dic. 01

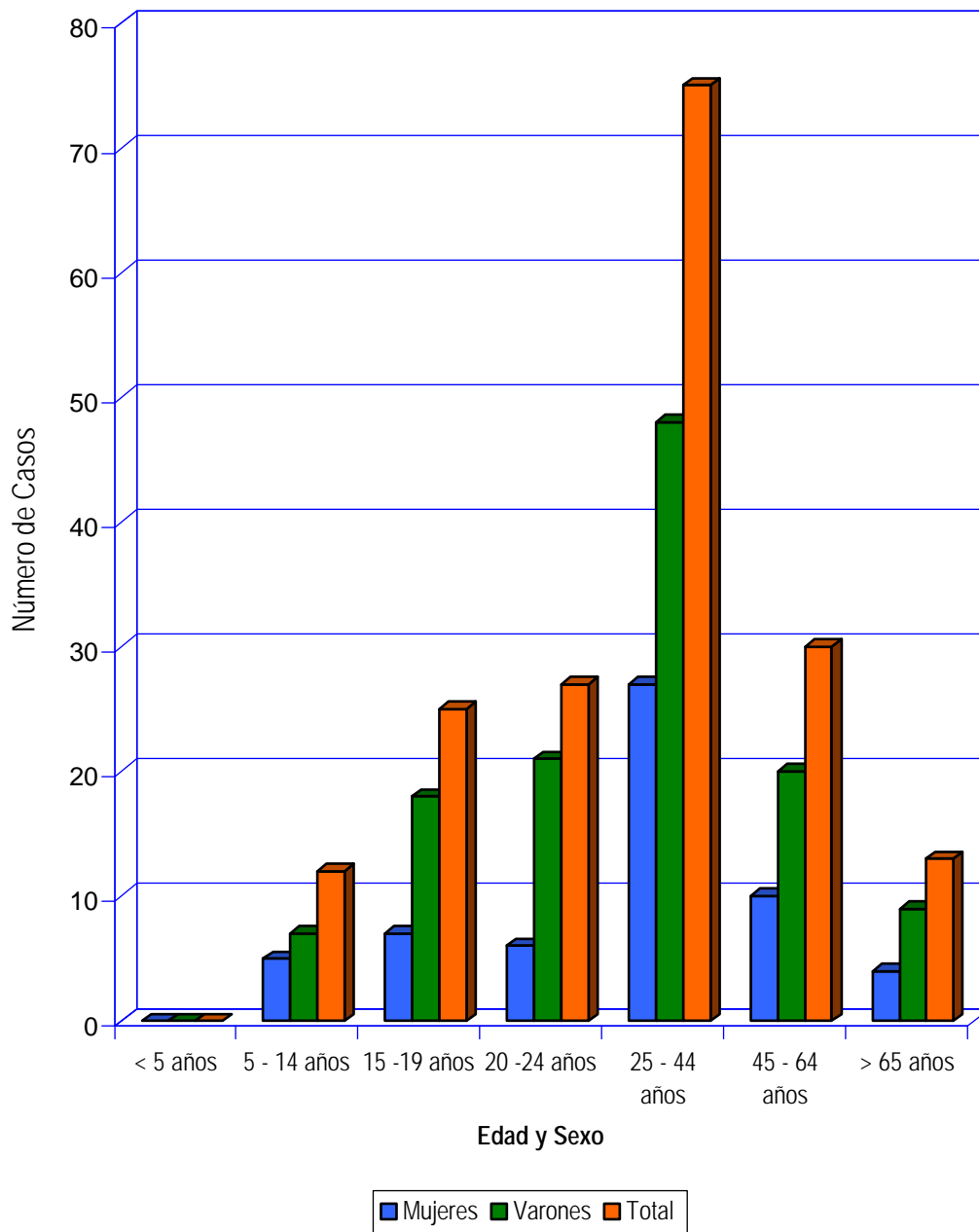


GRÁFICO Nº 2

Distribución de Casos Según Ocupación. CMN Ene. 94 - Dic. 01

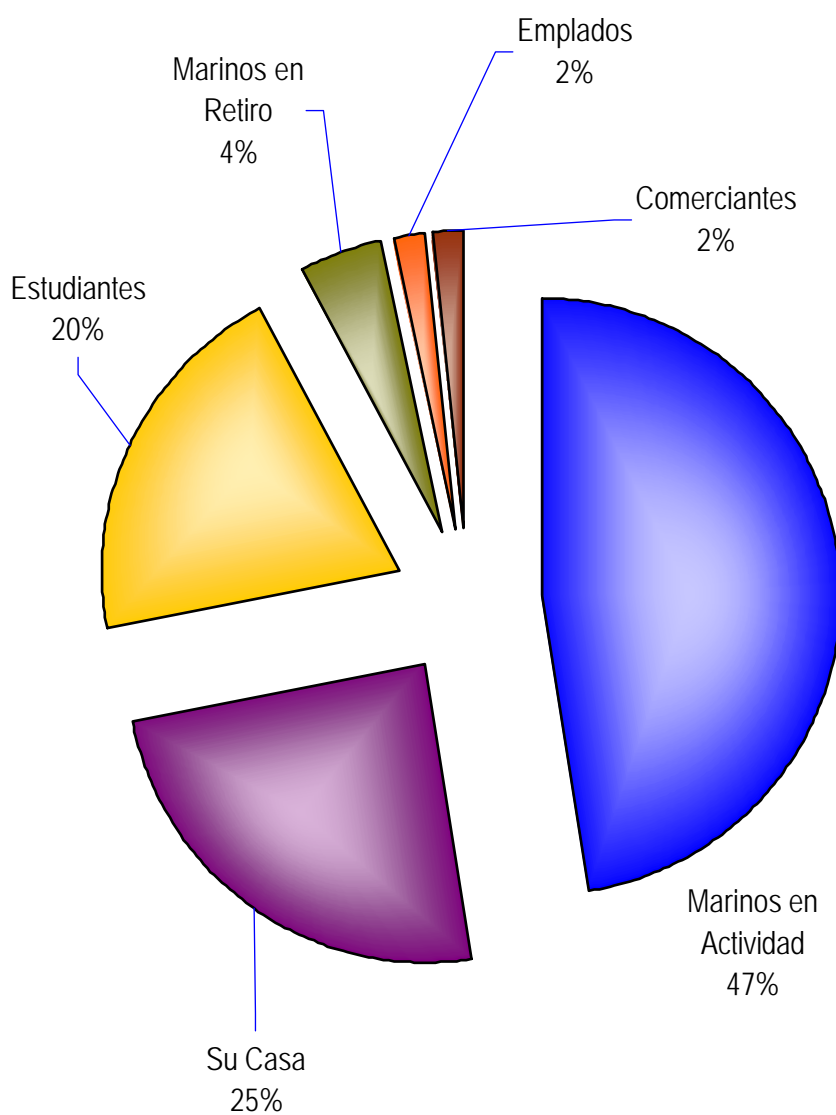


GRÁFICO N° 3

Distribución Según Lugar de Procedencia. CMN Ene. 94 - Dic. 01

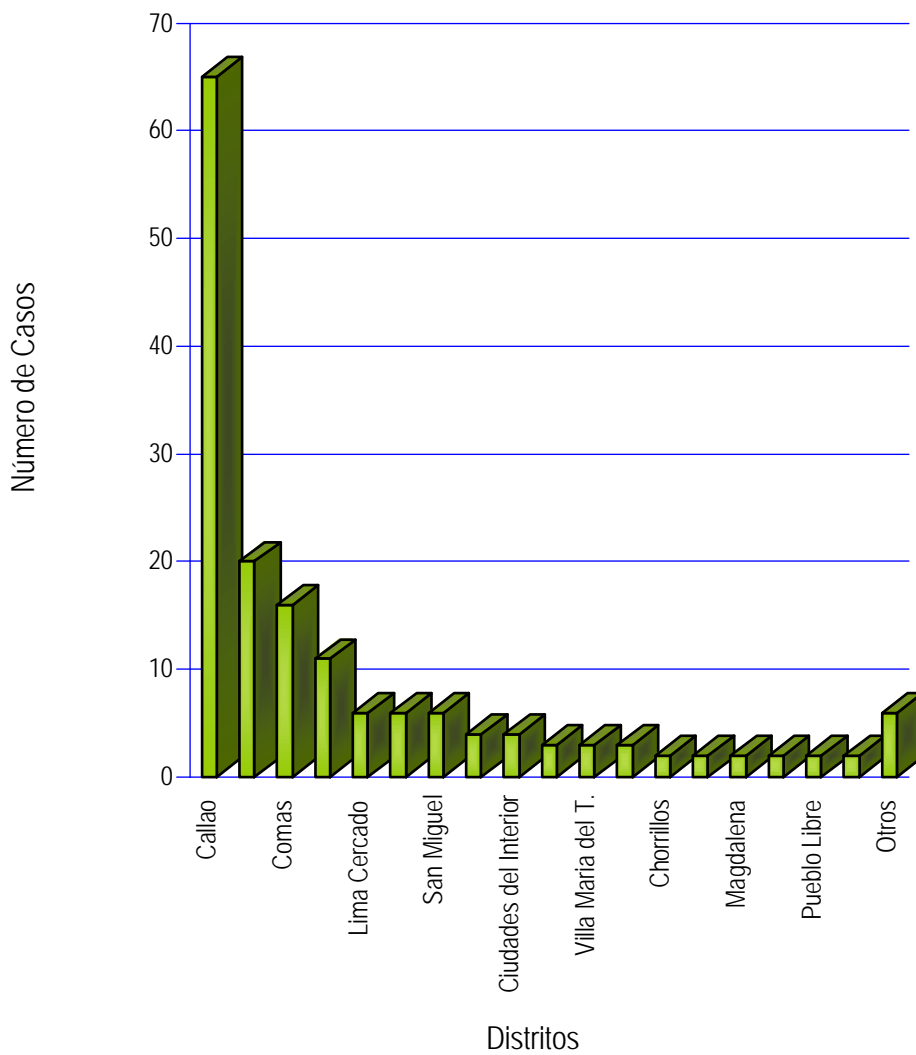


GRÁFICO N° 4

Distribución de Casos por Meses. CMN Ene. 94 - Dic. 01

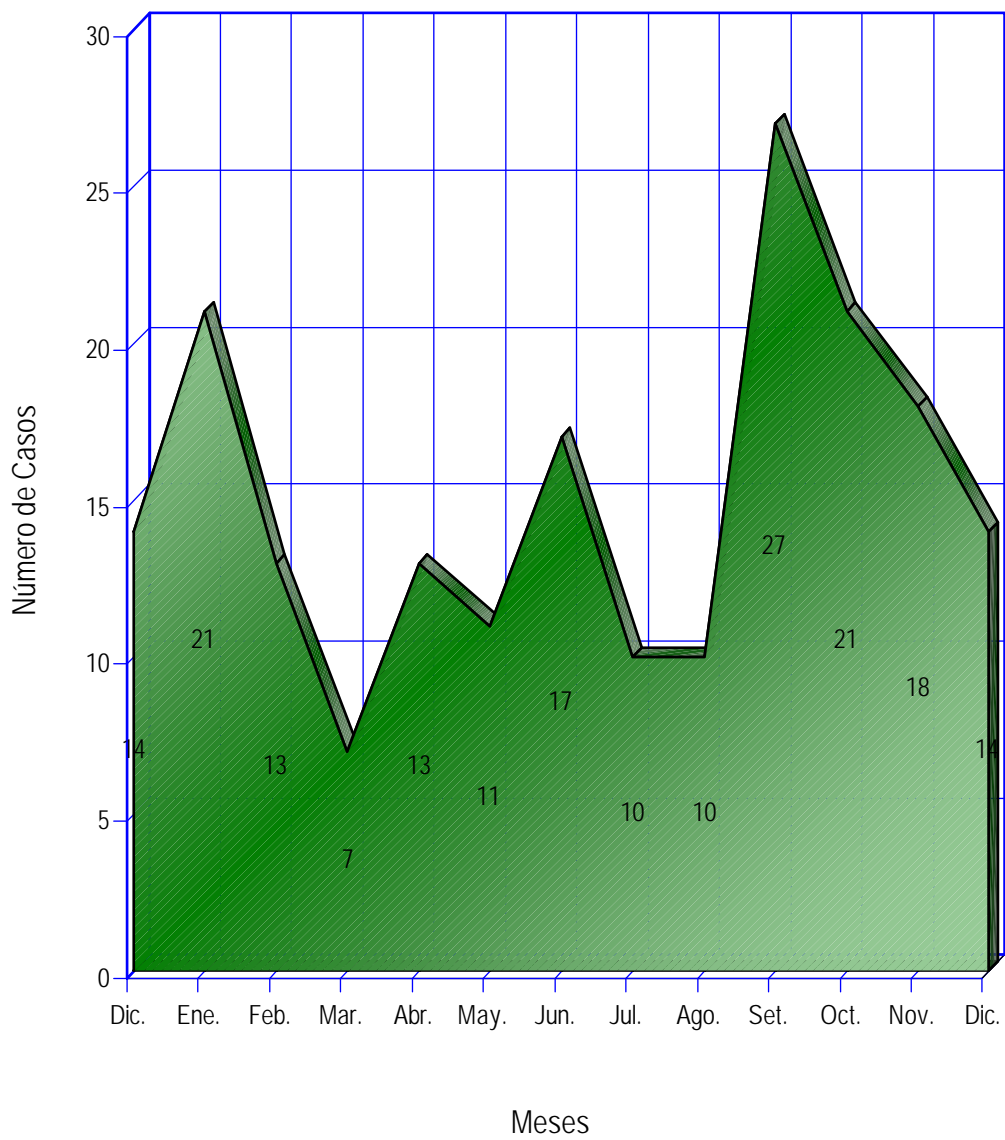


GRÁFICO Nº 5

Distribución de Casos por Año.
CMN Ene. 94 - Dic. 01

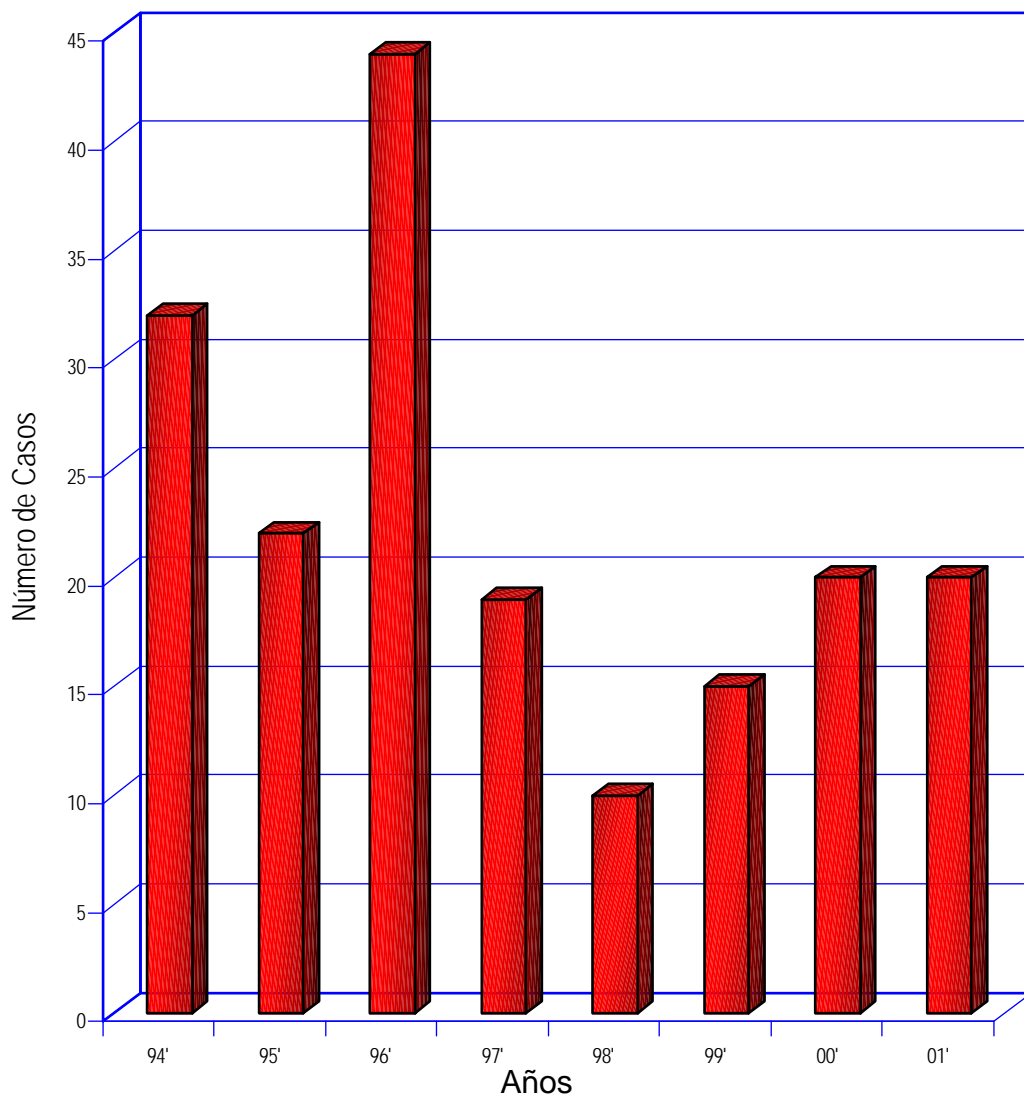


GRÁFICO N° 6

Tiempo de Hospitalización. CMN Ene. 94 - Dic. 01

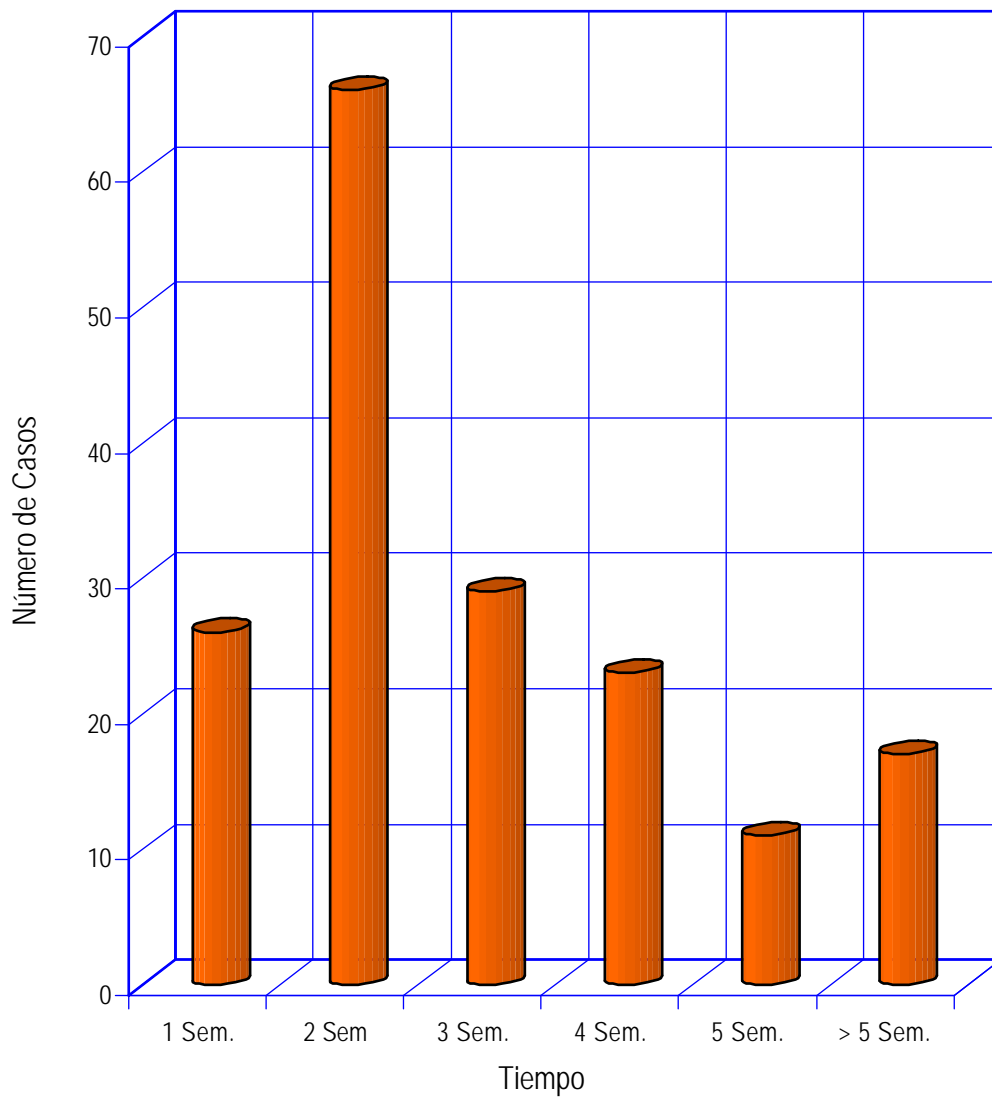


GRÁFICO N° 7

Tiempo de Enfermedad al Momento de Hospitalización CMN Ene. 94 - Dic. 01

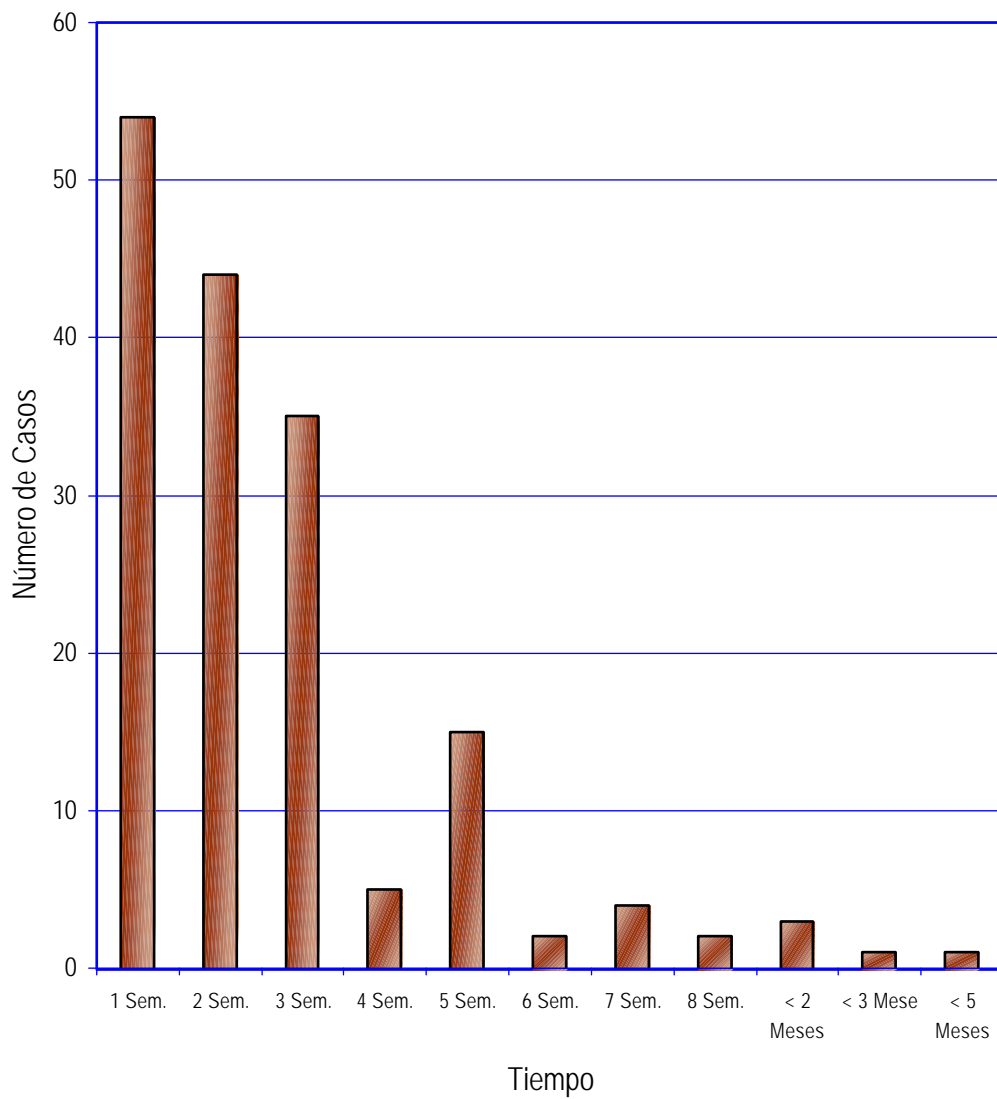


GRÁFICO N° 8

Inicio de la Enfermedad CMN
Ene. 94 - Dic. 01

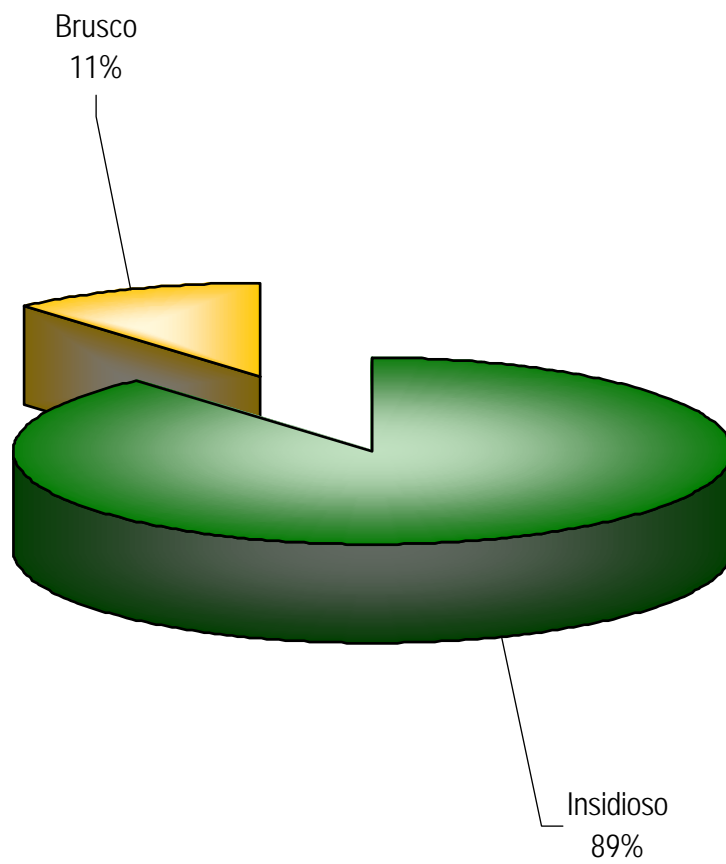


GRÁFICO N° 9

Síntomas Generales. CMN Ene. 94 - Dic. 01

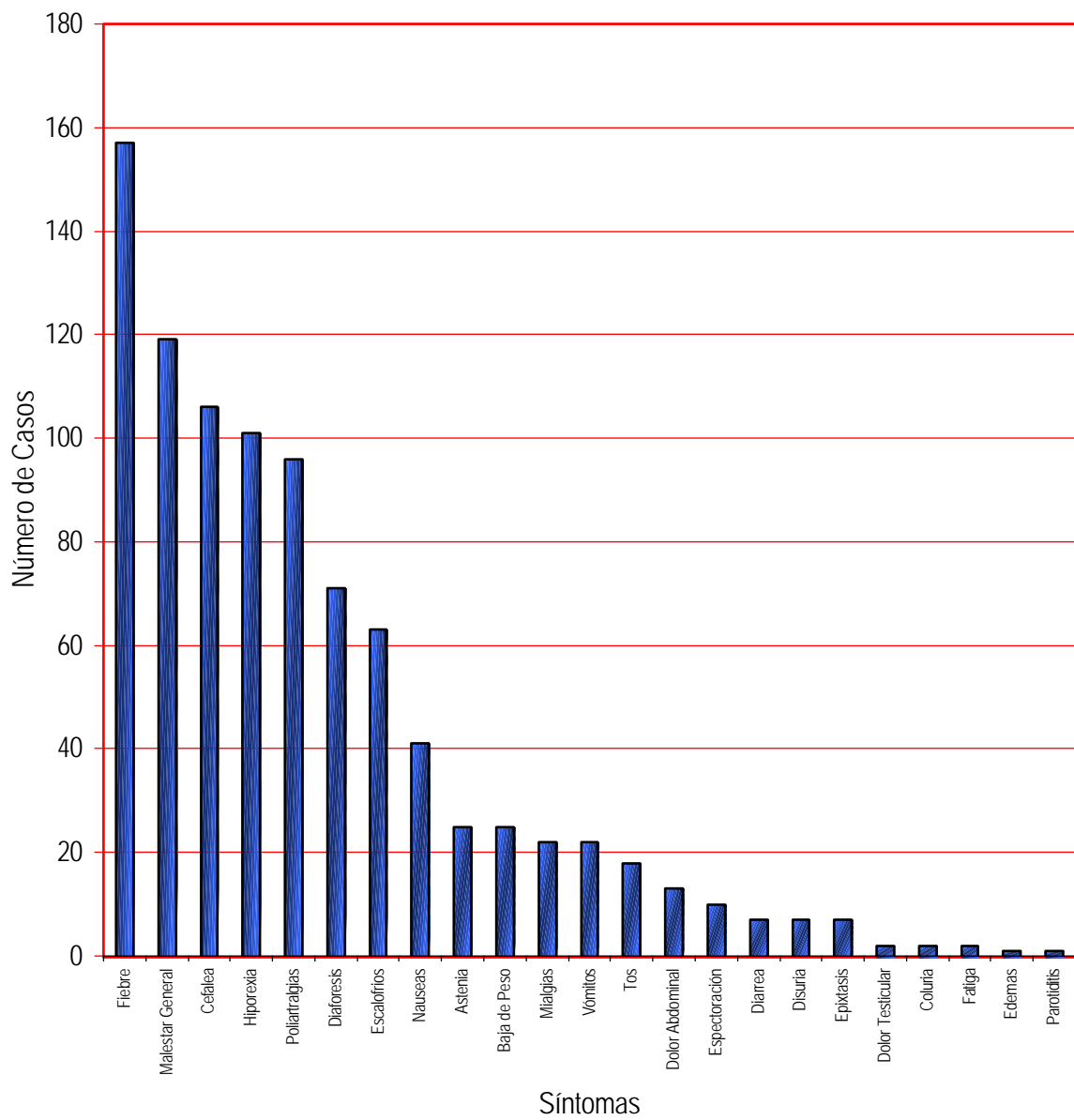


GRÁFICO N° 10

Características de la Fiebre. CMN Ene. 94 - Dic. 01

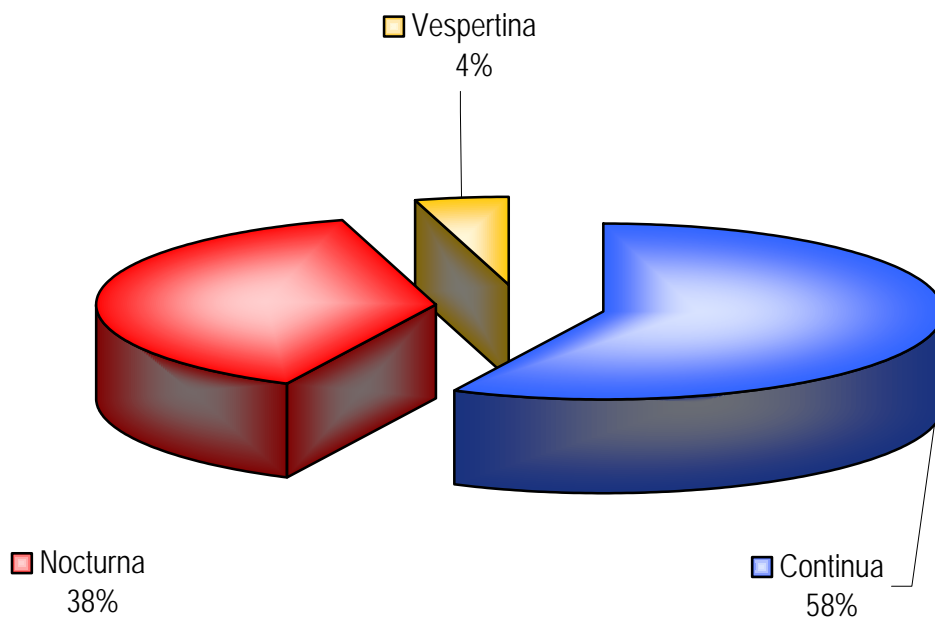


GRÁFICO N° 11

Dolor Articular. CMN Enen. 94 - Dic. 01

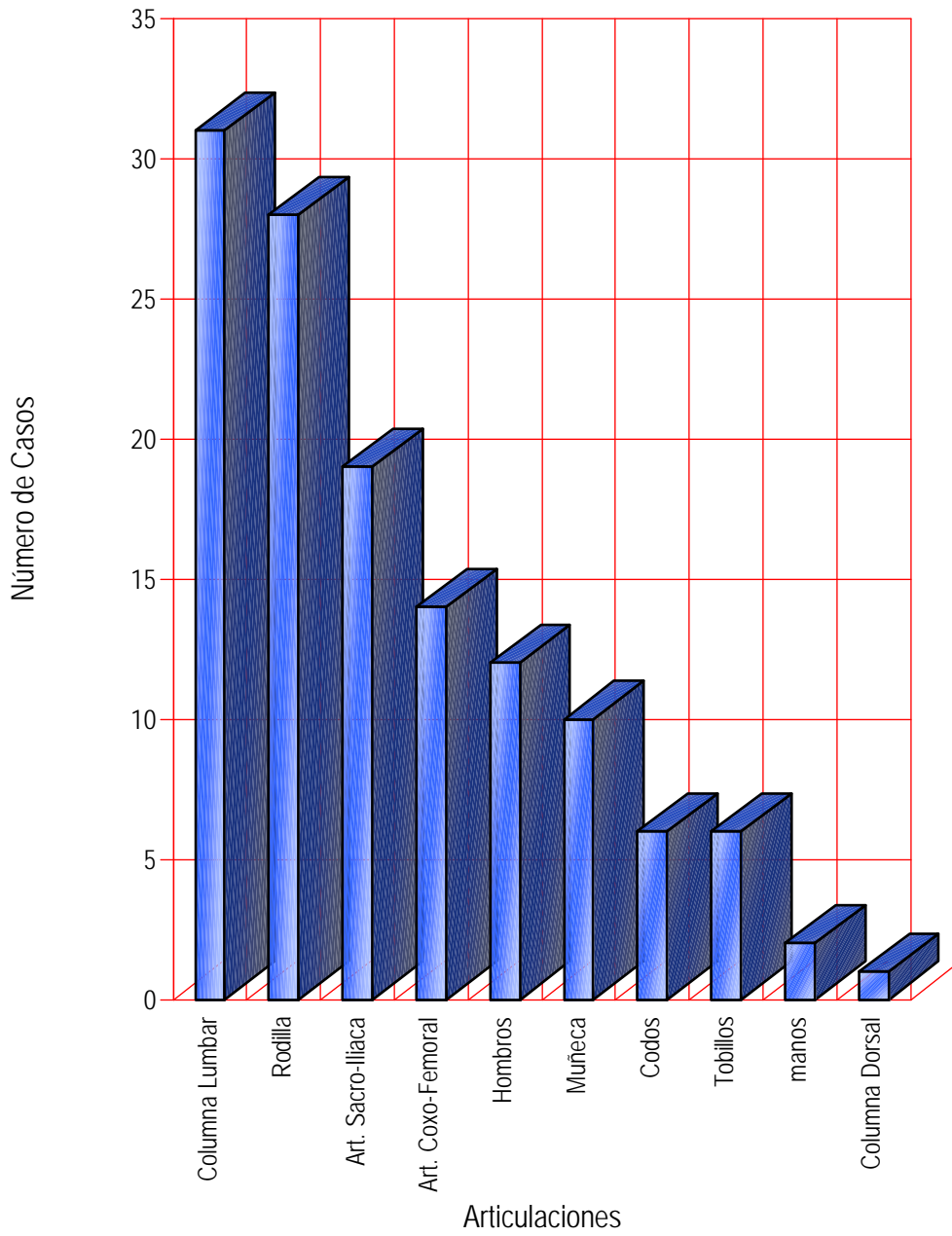


GRAFICO 12

Antecedentes Epidemiológicos. CMN Ene. 94 - Dic. 01

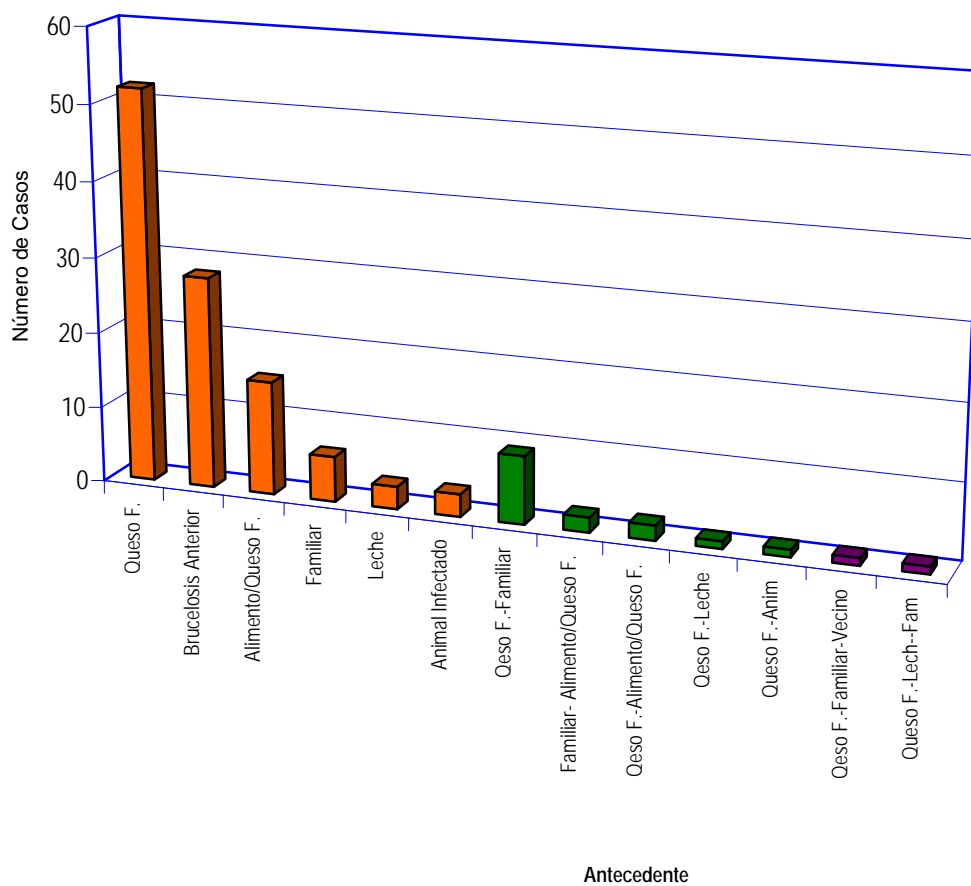


GRÁFICO N° 13

Inflamación Articular en Pacientes con Brucelosis CMN Ene. 94 - Dic. 01

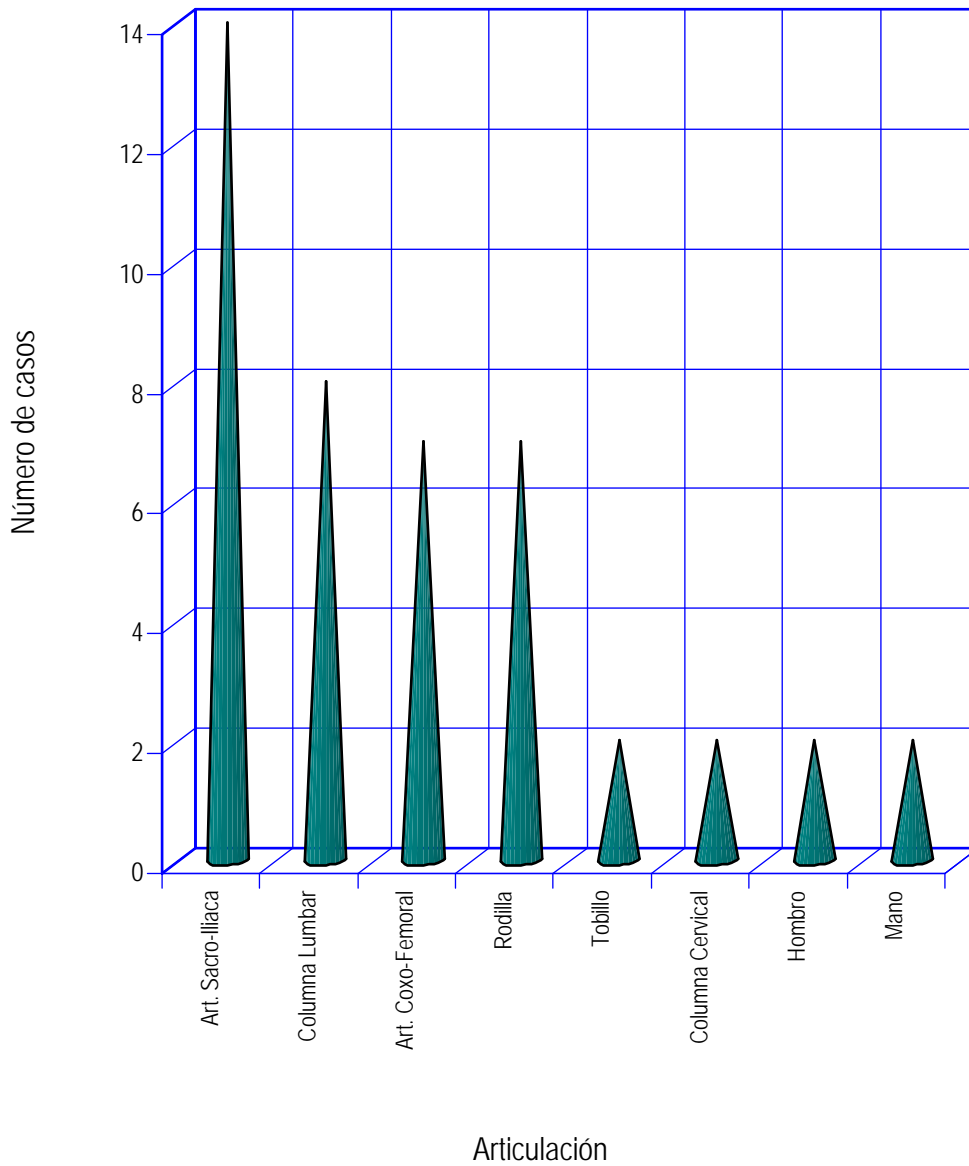


GRÁFICO N° 14

**Signos Clínicos en Pacientes con
Brucelosis.
CMN Ene. 94 - Dic. 01**

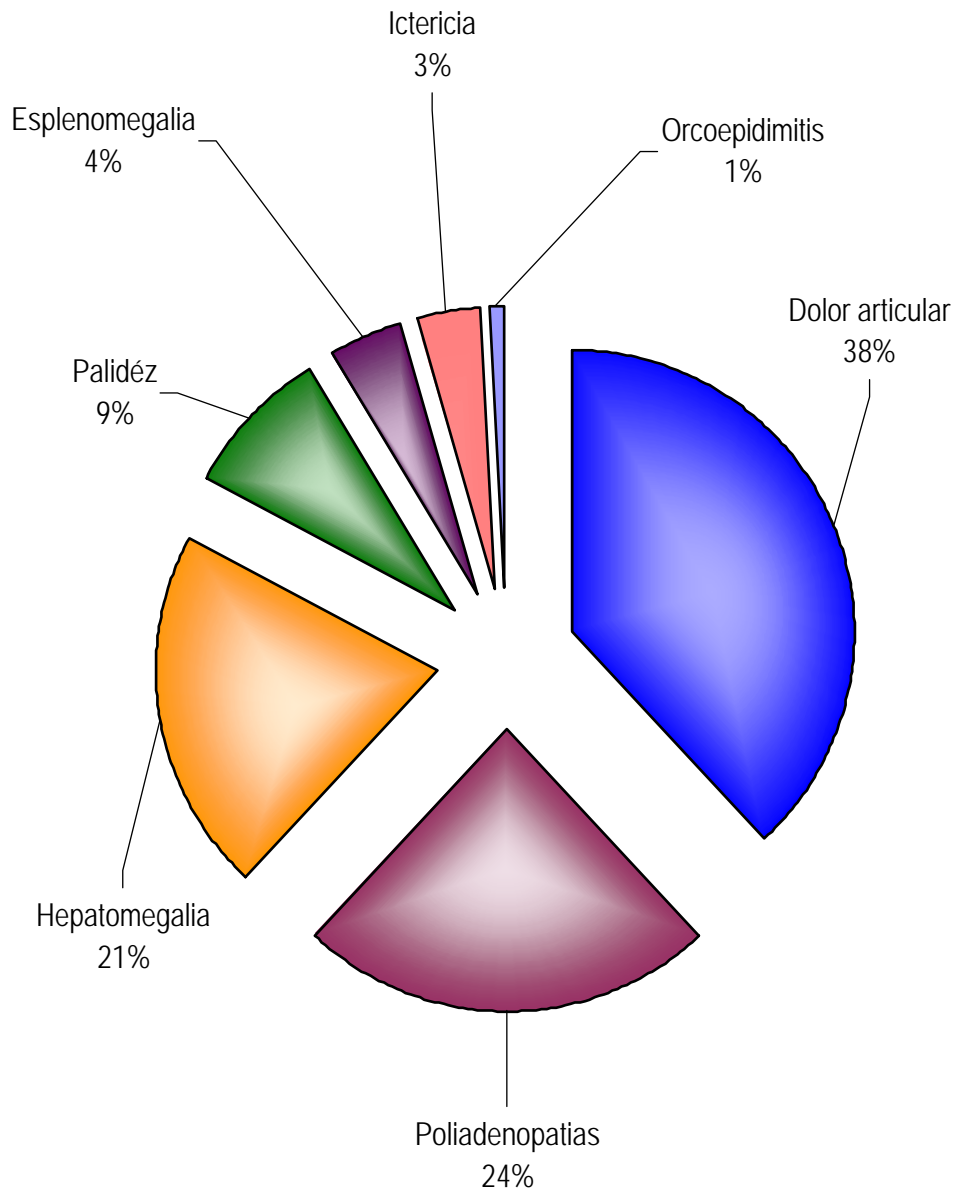


GRÁFICO N° 15

Registro de Valores Leucocitarios CMN Ene. 94 - Dic. 01

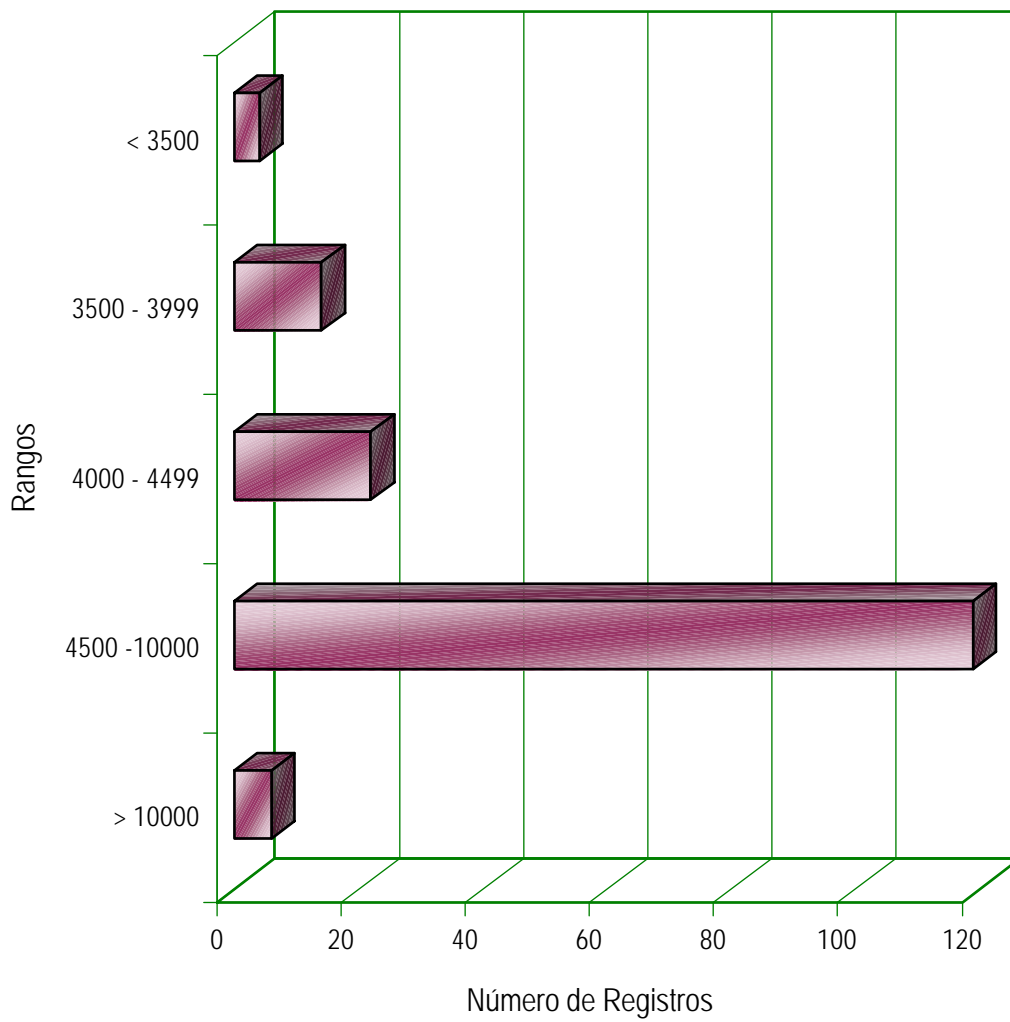


GRÁFICO N° 16

Exámenes Serológicos Positivos en Brucelosis. CMN Ene. 94 - Dic. 01

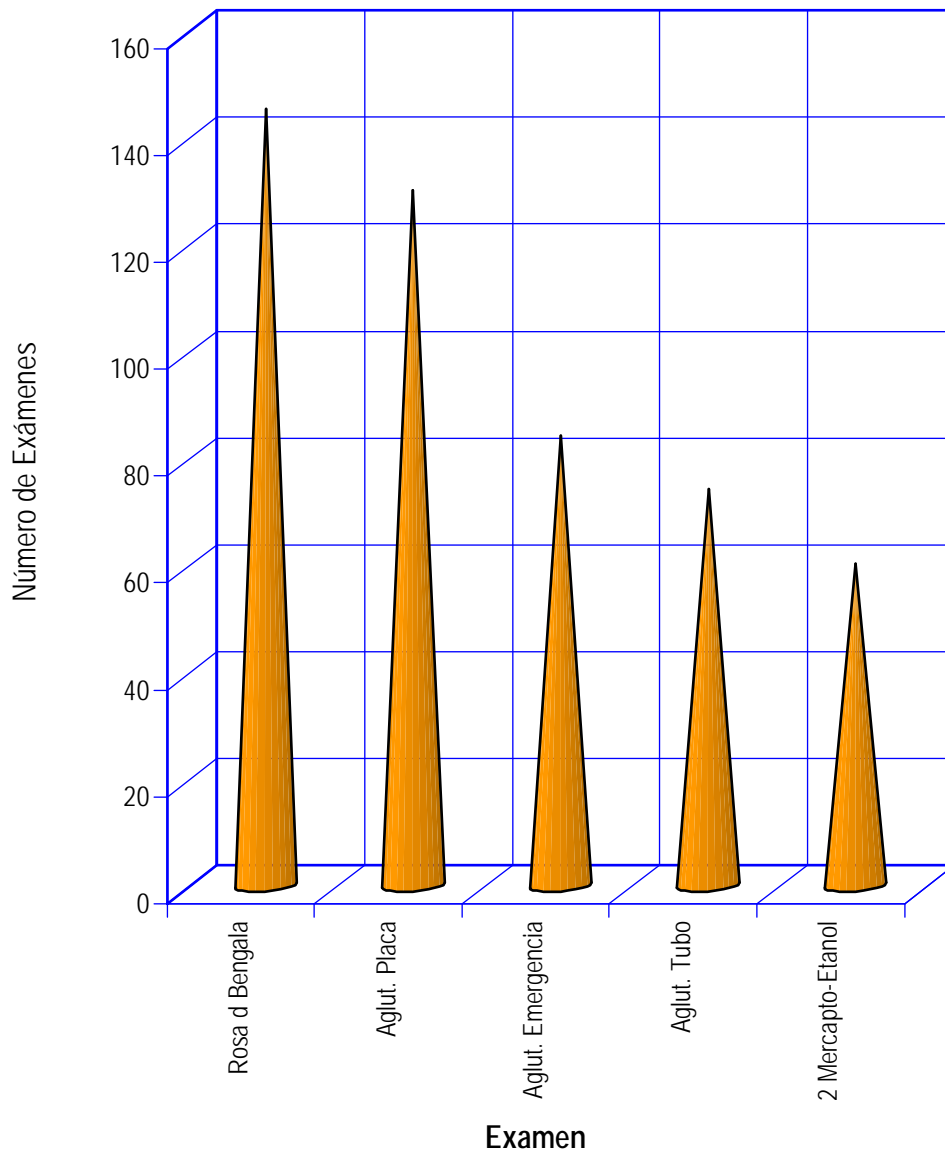


GRÁFICO N° 17

Exámenes por Imágenes Positivos para Brucela. CMN Ene. 94 - Dic. 01

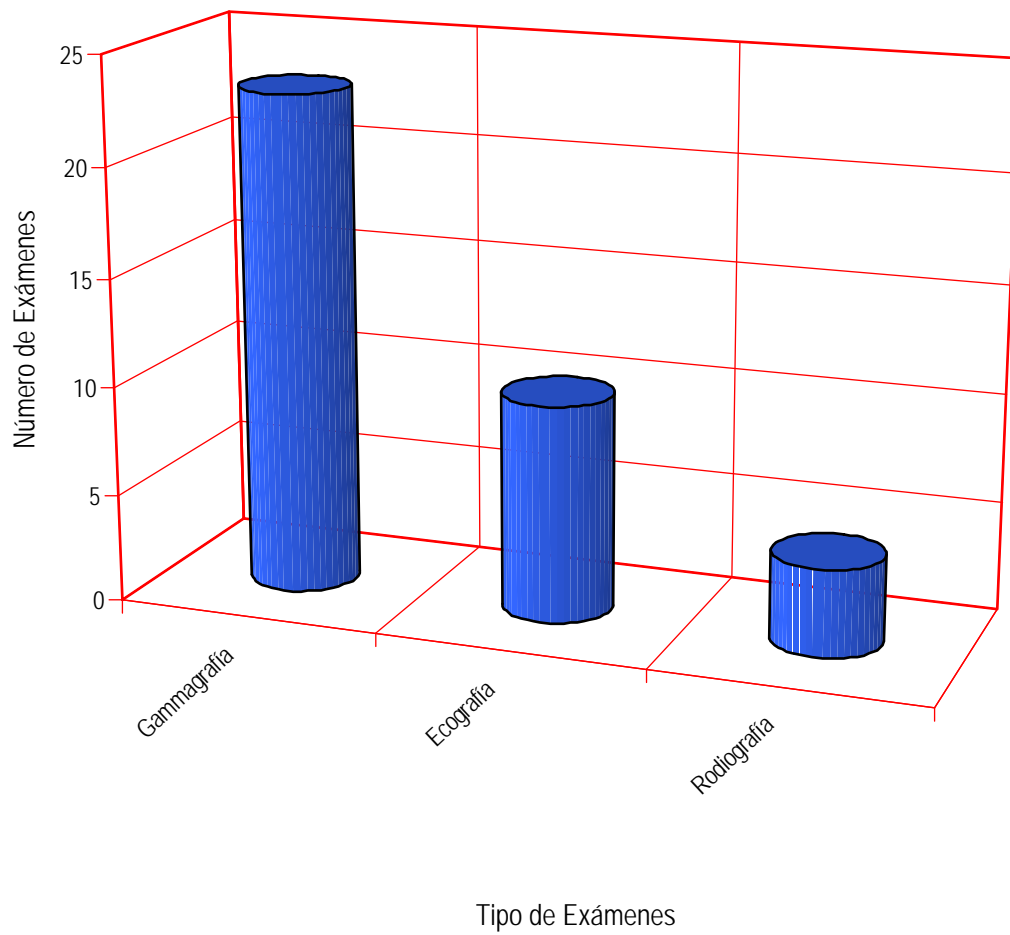


GRÁFICO N° 18

Número Asociaciones de Antibióticos usados.

CMN Ene. 94 - Dic. 01

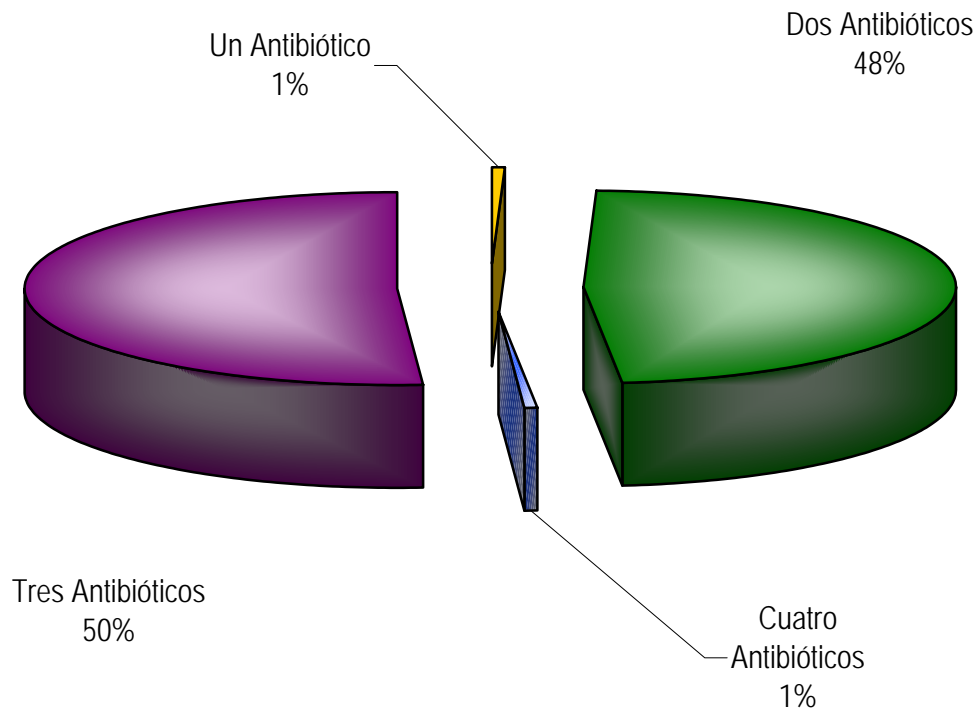


GRÁFICO N° 19

Asociación de Medicamentos. CMN Ene. 94 - Dic. 01

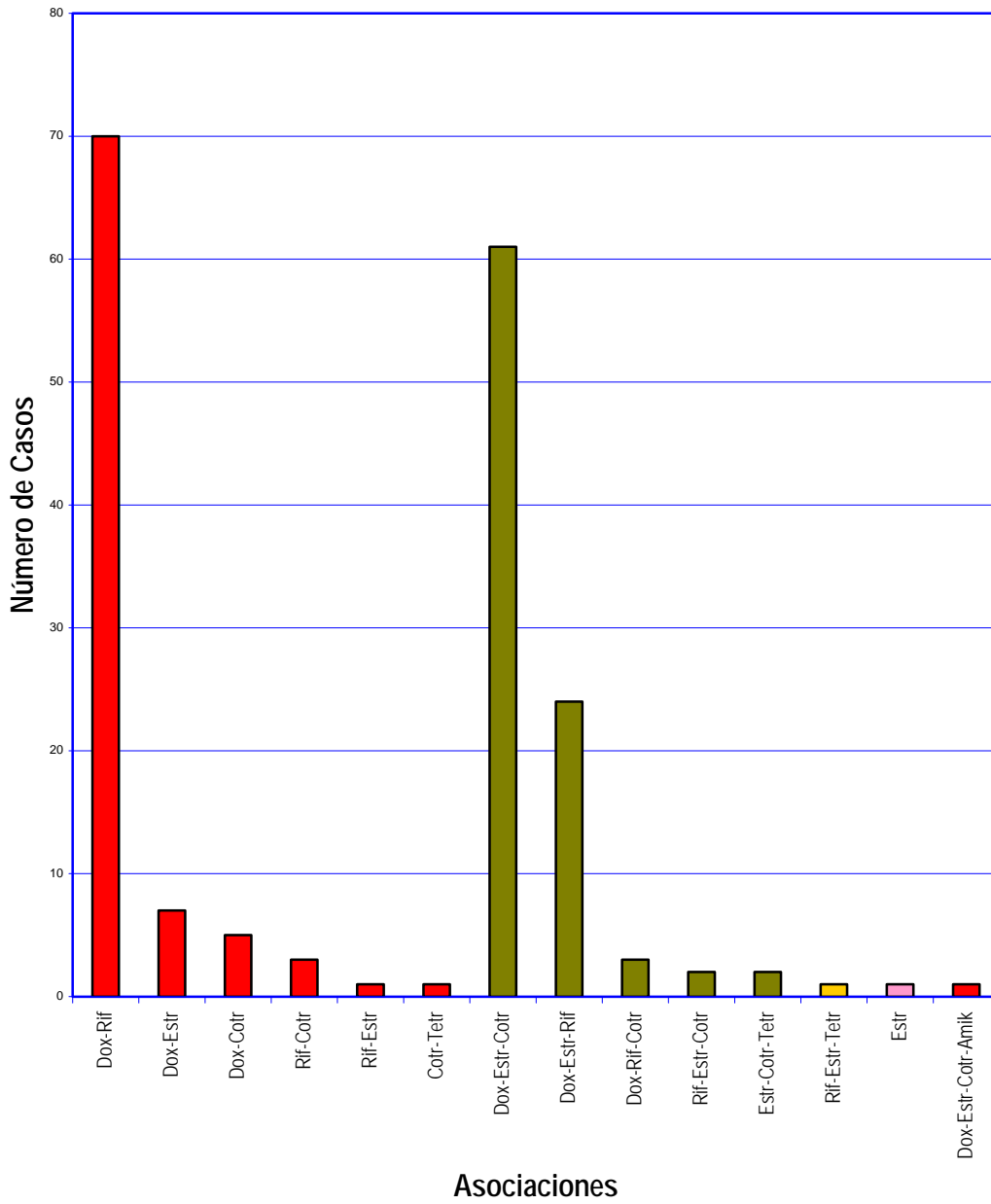


GRÁFICO N° 20

Caida de Fiebre Después de Inicio Antibiótico. CMN Ene. 94 - Dic. 01

Fiebre

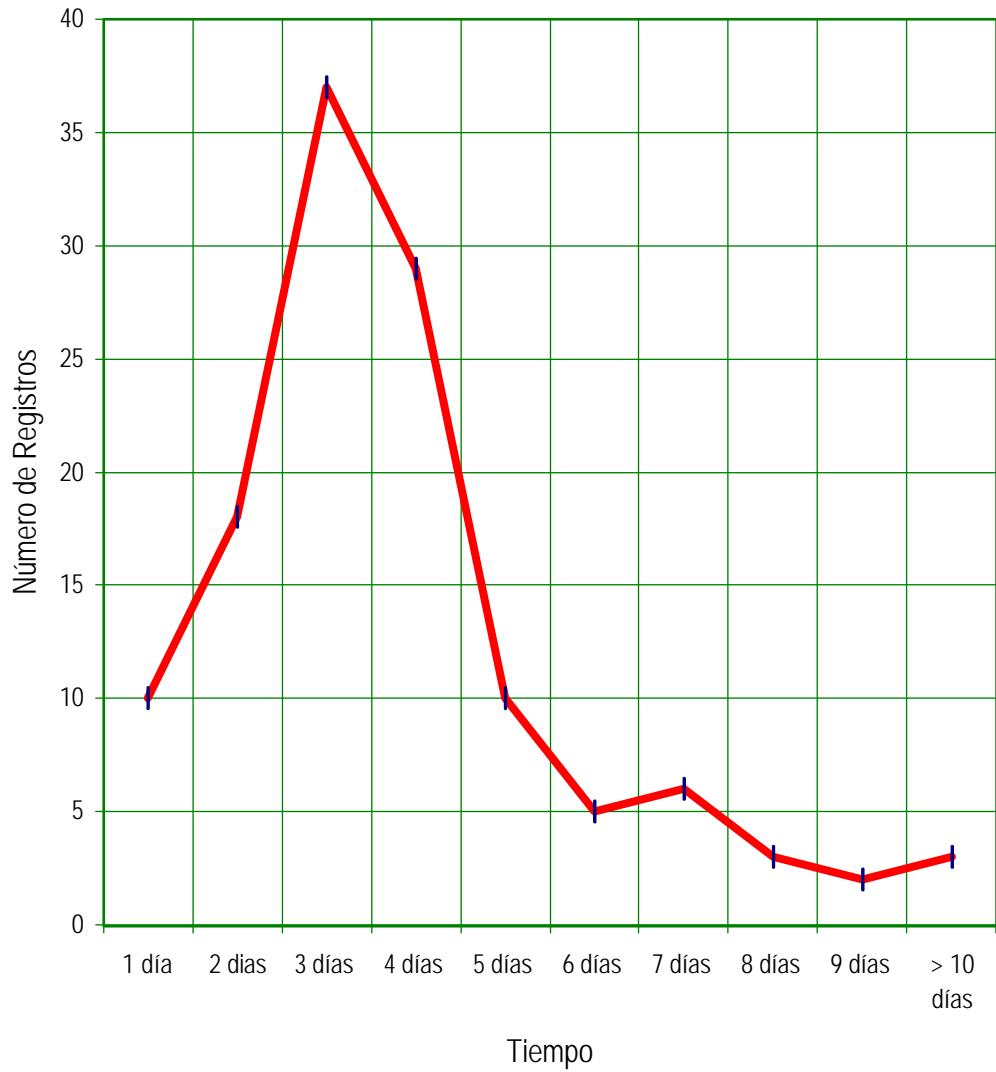


GRÁFICO N° 21

**Comorbilidad Asociada a Brucelosis.
CMN Ene. 94 - Dic. 01**

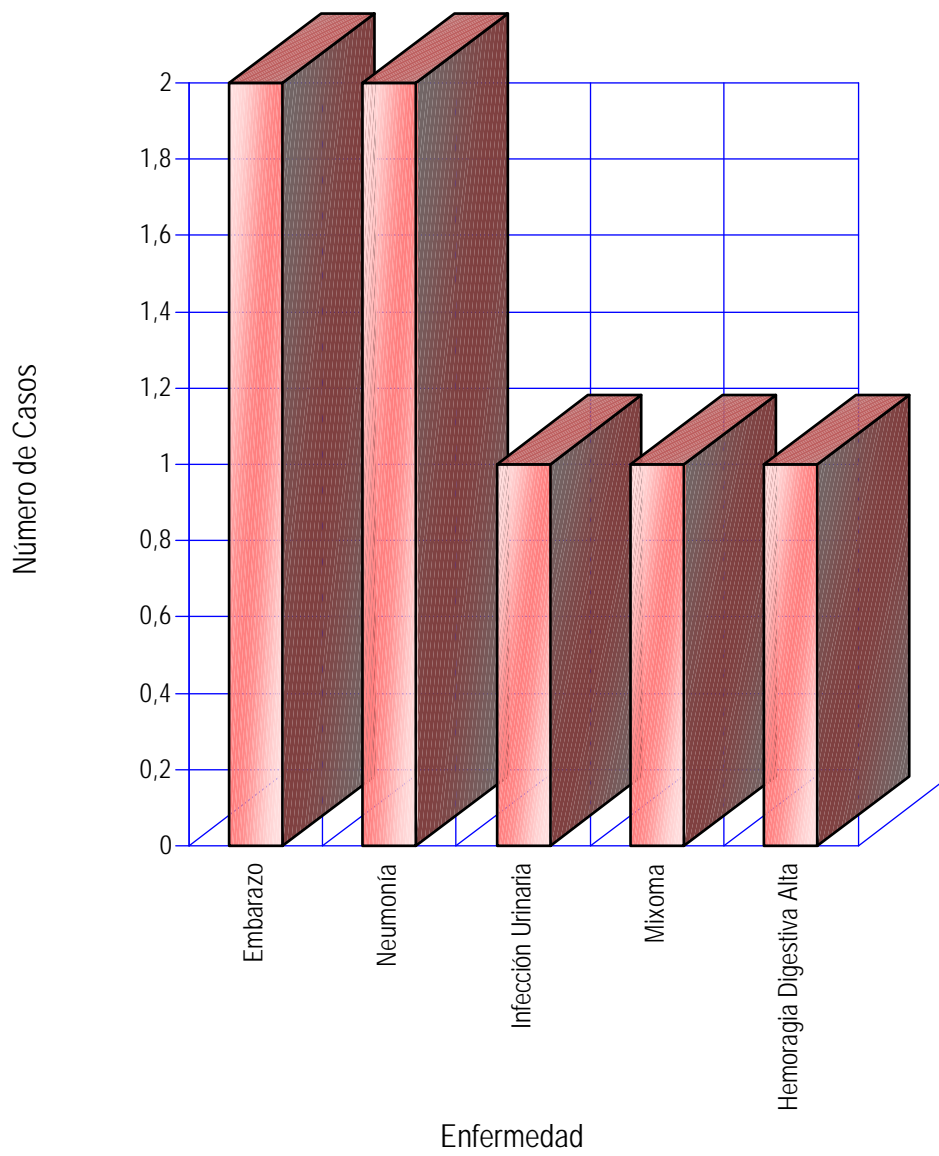


GRÁFICO Nº 22

Complicaciones en los Pacientes con Brucelosis.

CMN Ene. 94 - Dic. 01

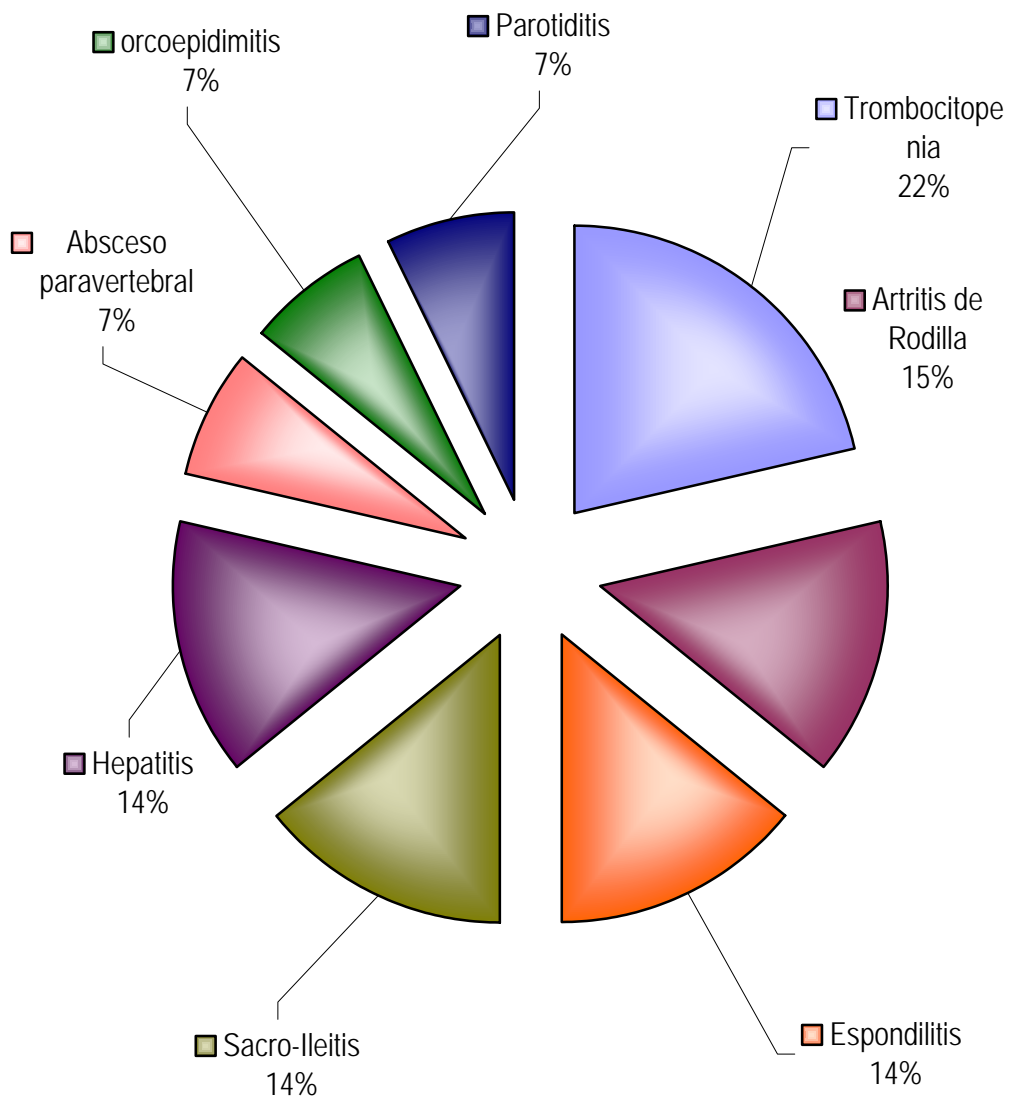


GRÁFICO Nº 23

Dignostico De Brucelosis Según Presentación. CMN Ene. 94 - Dic. 01

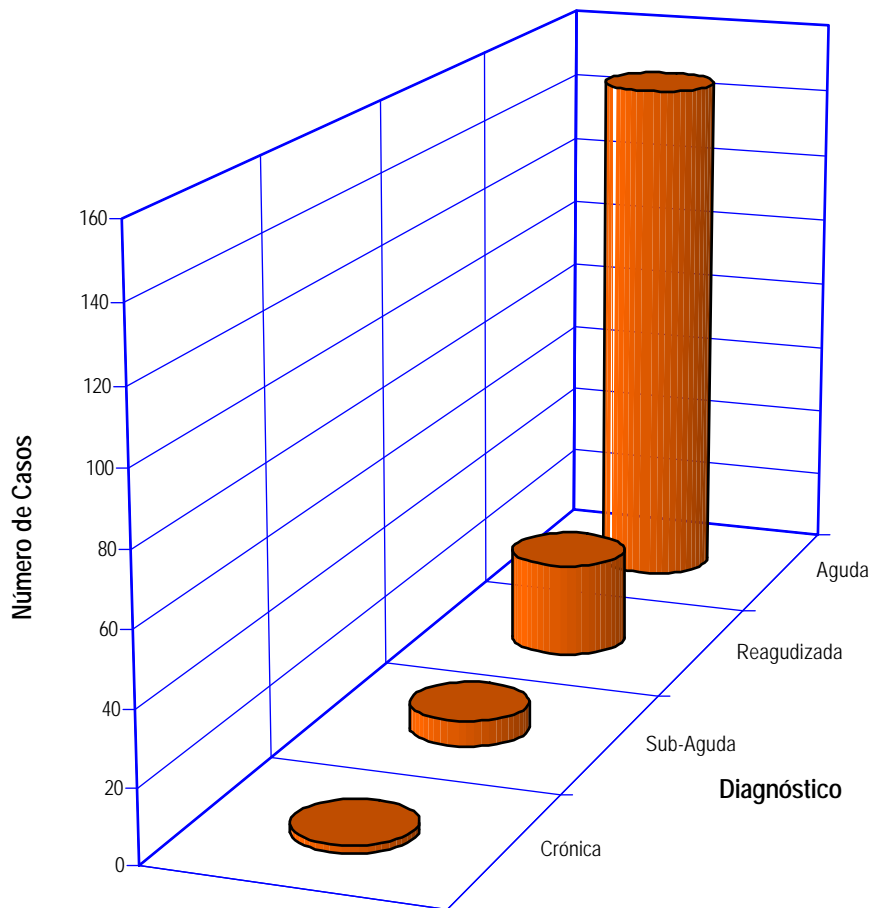


FOTO N° 1

**Centro Médico Naval "Cirujano Mayor
Santiago Tábara"**



Vista Panorámica

FICHA EPIDEMIOLOGIA DE BRUCELOSIS - CEMENA 94 - 01

I.- FILIACION

Ficha N°..... HCl. N°.....
Apellidos y Nombres.....

Edad.....años; Sexo: M F
Ocupación.....
Lugar de Procedencia.....
F. Ingreso/...../..... F. Egreso...../...../..... D.H.....

II.- ENFERMEDAD ACTUAL

a) **Tiempo:** b) **Inicio:** Insidioso Brusco
c) **Curso:** Progresivo Estacionario otros.....
d) **Sintomas**
- Malestar general Astenia Hiporexia
- Cefalea Mialgias Escalofríos
- Fiebre: Contin. Remit. Intermitt. Ondulant.

T°.....°C PA...../..... Pulso..... FR.....
- Diaforesis: Parcel. Gral. Tos Expectoración
- Baja de Peso Kg. Nauseas Vómitos
- Artralgias (itis) Hombro Codo Muñecas
Rodilla Tobillo Sacro-iliaco Cervical
Dorsal Lumbar Epistaxis Disuria
- Dolor Testicular Otros

III.- ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

- **Ingesta de:** Queso fresco Leche fresca
Alimento con queso Carne de cabra
- **Contacto con :** Animales Infectados

Sangre Inf. Tejidos Inf. Brucelosis Anterior
Familiares Vecinos Otros

IV.- EXAMEN FÍSICO

- **Piel:** Ictericia Palidez Petequias Equimosis
Rash Adenopatías
- **Conjuntivas:** Sufusión Ictericia
- **Hepatomegalia** Esplenomegalia

- Cardiopatía Orquiepidimitis Meningismo
- Infamación Articular: Hombro Codo Muñeca
Rodilla Tobillos Otros

V.- EXAMENES LABORATORIO

- Numeración y Formula: Leuc..... Neut.....
Segm..... Abast..... Eosi..... Linf.....
- Hb..... Hcto..... Retic..... Pla.....
- VSG..... Coombs Dir. + Fe Sérico.....
- TC..... TS..... TP..... TTP..... Fibrinóg.....
- Hemocultivo: Mielocultivo
- Mielograma.....
- Bioquímica: Gluc. N. Urea N. Creat. N.

Prot Tot. N. Alb N. Glob. N. BT. N. BD.N.
TGON TGPN FAN GGTN LAPN SNTN
- Aglutinaciones: Placa..... Tubo.....
Rosa de Beng..... 2ME..... Ac. Bloq.....
Ac. Incomp..... Fenom. Zona.....
- Orina: Leucocituria Hematuria Proteinuria
Bacteriuria Urobilinuria Cilindruria

VI.- EXPLORACION RADIOGRAFICO Y GAMMAGRAFICO

a) **Rx:** C. Cervical c C. Dorsal c C. Lumbar c
Hombro c Codo c Muñecas c Rodilla c
Tobilloc Art. Coxo-femoral c Art. Sacro-Iliaca c
b) **GGx:** C. Cervical c C. Dorsal c C. Lumbar c

Hombroc Codoc Muñecasc Rodillac
Tobilloc Art. Coxo-femoralc Art. Sacro-Iliacac
c) **ECG:** Hepatomegalia Esplenomegalia Ascitis

VII.- TRATAMIENTO

Fármaco	Dosis	Duración
Oxitetraciclina
Doxiciclina
Estreptomina
Amikacina
Rifampicina
Cotrimoxazol

VIII.- EVOLUCION

- Caída de: Fiebre.....d Sintomas Gener.....d Artromialgias.....d Otros.....d

IX.- COMPLICACIONES

Osteoart. Gastroint. Respirat. Genitour. Ocular SNC Cardiovasc. Otros.....

X.- DIAGNOSTICO: Subaguda Aguda Reagudizada Crónica