

INFECTOLOGIA

**BRUCELOSIS:
(Revisión Bibliográfica)**

H. Pablo Lara Vega *

Silvia Sanabria Fonseca **

SUMMARY

Brucellosis is a highly contagious bacterial zoonosis that affects millions of people worldwide. Brucellosis behaves as a systemic infection with a very heterogeneous clinical spectrum. Human brucellosis affects all age-groups, and physicians are not well versed in recognizing and treating this potentially life-threatening condition.

INTRODUCCIÓN

La brucelosis es una zoonosis transmitida a los humanos por medio de animales infectados. La enfermedad tiene varios sinónimos derivados de las distintas zo-

nas geográficas donde es endémica: fiebre mediterránea, fiebre de Malta, fiebre de Gibraltar, fiebre de Chipre, fiebre ondulante, fiebre tifomalarial, etc. La enfermedad es endémica especialmente en los países del Mediterráneo, Golfo Árabe, India, México, Centro y Suramérica. Tiene presencia significativa en las comunidades rurales, nómadas, donde la población está en contacto estrecho con los animales. A escala mundial, la incidencia de brucelosis en humanos en áreas endémicas, varía desde <0.01 a >200 por 100.000 habitantes. Existen 6 especies de *Brucella*: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. ovis*, *B. canis* y *B. neotomae*; clasificadas según sus diferencias en patogenicidad y preferencia de hospedero (13).

B. melitensis, persiste como el agente causal más frecuente de infección en humanos, seguido de *B. abortus*, *B. suis* y raramente *B. canis* (3,12). *Brucella*, son bacterias intracelulares facultativas, gram-negativas, que carecen de cápsula, flagelo, endosporas o plásmido nativo (13). La transmisión en humanos se presenta cuando la leche no pasteurizada, secreción vaginal, orina, heces o sangre de animales infectados entra en contacto con la piel lesionada, mucosas, conjuntiva o vía respiratoria del humano (1).

FISIOPATOGENIA

Después de ingresar al cuerpo humano, el patógeno se traslada al sistema linfático para replicarse en

Médico General. Universidad de Costa Rica. Área de Salud Pital Región Huetar Norte.

Médico General. Universidad de Ciencias Médicas. Área de Salud Pital. Región Huetar Norte.

los nódulos linfáticos regionales. La diseminación hematógena, es seguida por la colonización de la bacteria del sistema retículoendotelial: hígado, bazo y médula ósea (8). El mecanismo subyacente por el cual *Brucella* es capaz de ingresar y sobrevivir dentro de las células fagocíticas, aún no es claro. En los macrófagos, *Brucella* parece estar adaptada al ambiente hostil y, en principio, la base de la cronicidad de la infección por *Brucella*, radica en la capacidad de la bacteria de permanecer prolongadamente en el compartimiento fagosómico de la célula de defensa hospedera, antes de alojarse en el retículo endoplásmico de la misma, donde continúa su replicación en un recinto más favorable (9), y además, se protege de la acción de los antibióticos (15). Se han caracterizado muchos componentes antigénicos de *Brucella*, sin embargo, el antígeno que domina la respuesta de anticuerpos es el lipopolisacárido (13).

M ANIFESTACIONES CLÍNICAS

La brucelosis ocurre en humanos de todos los grupos étnicos, usualmente se manifiesta como una enfermedad febril aguda (<2 meses) o subaguda (2-12 meses), que puede persistir y progresar a la cronicidad (>1 año), con un espectro clínico que va desde manifestaciones inespecíficas, hasta severas complicaciones.

Los síntomas y signos clínicos más reportados son: fiebre, fati-

ga, escalofríos, diaforesis, cefalea, mialgias, artralgias, lumbalgia y pérdida de peso (13). *B. melitensis* se asocia comúnmente con una enfermedad aguda, mientras que la infección con otras especies es usualmente subaguda o prolongada. La forma aguda se caracteriza por una fiebre ondulante, además de los síntomas ya descritos. La temperatura permanece normal durante el inicio de la mañana y aumenta al anochecer.

La brucelosis en humanos es conocida por sus complicaciones, que varían según el sitio de infección. Se han observado manifestaciones osteoarticulares, genitourinarias, gastrointestinales, neurológicas, cardiovasculares, dermatológicas, oculares, en mucosas y vías respiratorias (13, 19). Los trastornos en hueso y articulaciones son los más frecuentes (13). Los hallazgos radiológicos se desarrollan tardíamente en el curso de la brucelosis con complicaciones osteoarticulares, y son raros en la artritis periférica (5). La osteomielitis brucelar afecta primordialmente el esqueleto axial, otros sitios implicados en los reportes son el carpo, pubis, fémur, tibia y calcáneo (8). La epididimoorquitis es la complicación genitourinaria más usual y esta presentación clínica tiene como agente causal frecuente la infección por brucela, en áreas donde *B. melitensis* es endémica (7). La brucelosis durante el embarazo posee un riesgo importante de

aborto espontáneo. En un análisis de cohorte realizado por Khan en el Hospital King Fahad en Arabia Saudita, entre 92 pacientes gestantes con brucelosis aguda, el 46% de las pacientes presentaron aborto espontáneo o muerte fetal intrauterina. La frecuencia de pérdida fetal entre el primer y segundo trimestre fue comparable, pero la muerte fetal intrauterina en el tercer trimestre es poco habitual (11). La infección por brucelosis en el neonato es infrecuente, y se sugiere que los posibles modos de transmisión son el horizontal (vía placenta) cuando la infección materna ocurre durante la gestación, y vertical, cuando el neonato ingiere secreciones maternas contaminadas durante el parto y mediante la lactancia. Es difícil aislar el patógeno en la leche materna, por la naturaleza intracelular del mismo (2). El hígado usualmente se compromete en la brucelosis, y se presenta como una hepatomegalia indolora, o un leve incremento en los niveles de aminotransferasas. *Brucella*, raramente causa colecistitis aguda, pancreatitis y peritonitis espontánea (7). La invasión del sistema nervioso se reporta en la literatura con casos de meningitis, encefalitis, enfermedad meningovascular, absceso cerebral y síndromes desmielinizantes (4). El aislamiento de *Brucella* en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es inusual, sin embargo los anticuerpos contra *Brucella* en LCR y plasma tienen mayor probabilidad de ser detectados (13). Bioquímicamen-

te, la meningitis brucelar presenta las características de las meningitis de líquido claro, lo que obliga al diagnóstico diferencial con otras meningitis que se comportan de un modo similar. Para el diagnóstico de meningitis brucelar, es necesario que se cumpla al menos uno de los siguientes criterios: aislamiento de *Brucella* en LCR o demostración de anticuerpos contra *Brucella* en el LCR en presencia de alguna alteración bioquímica del mismo. El LCR característico de meningitis brucelar suele ser claro, con pleocitosis linfocitaria y un aumento de las proteínas que varía desde cuadros francamente hiperproteinorráquicos hasta aumentos moderados. Las cifras de glucosa y cloruros suelen oscilar poco (10).

Son pocos los reportes de afectación respiratoria por brucelosis, muchos de los cuales son análisis de casos, entre ellos: empiema, derrame pleural, nódulos solitarios, granulomas, neumonía intersticial, neumotórax, linfadenopatías hiliares y paratraqueales (16). Berger et al., han separado los hallazgos cutáneos de la brucelosis en aquellos de carácter exógeno y los endógenos. Los de carácter exógeno incluyen la dermatitis brucelar y el absceso de inoculación primaria. Ariza et al., dividió las lesiones endógenas en cuatro tipos: erupción diseminada pápulonodular, eritema nodoso-like, púrpura extensa y erupción máculopapular difusa (14).

La localización cardiovascular de la infección por *Brucella* puede resultar en endocarditis, miocarditis o pericarditis. Se afecta con prioridad la válvula aórtica, seguida de la válvula mitral o las dos al mismo tiempo. La endocarditis por *Brucella* se ha encontrado como hallazgo patológico en hasta 80% de los pacientes que mueren por brucelosis (7). Leves anormalidades hematológicas como anemia y leucopenia, son comunes en el curso de la enfermedad (7).

DIAGNÓSTICO

La brucelosis se diagnostica tanto por el aislamiento de la bacteria (estándar de oro), como por una combinación de pruebas serológicas.

Tabla 1. Sensibilidad y Especificidad de Test Diagnósticos para Brucelosis Humana

Test	Brucelosis Aguda		Brucelosis Crónica	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
Cultivo en sangre o medula ósea	53	100	5	100
ELISA				
IgG ≥ 1.600 mg/dL	98	98	100	98
IgM ≥ 100 mg/dL	100	36	82	36
IgA ≥ 100 mg/dL	99	89	89	100
PCR	No disponible	No disponible	No disponible	No disponible
Western Blot	No disponible	No disponible	No disponible	NO disponible

cas y hallazgos clínicos consistentes con brucelosis. El aislamiento bacteriano es difícil por la localización temprana en tejido, requerimientos especiales del cultivo y el tiempo prolongado para aislarlo. En la práctica, los hemocultivos y cultivos de médula ósea, son positivos en un 10-30% de los pacientes infectados y el resto se diagnostica por serología (1). Los otros test diagnósticos cuya sensibilidad y especificidad han sido establecidas (tabla 1) incluyen el ELISA, reacción en cadena de polimerasa (PCR), test de aglutinación sérica y Western Blot. El test de ELISA para detección de antígenos brucelares ha demostrado ser una alternativa aceptable ante la baja sensibilidad del cultivo (17).

TRATAMIENTO

De acuerdo con las guías de la World Health Organization (WHO) 1986, el tratamiento de primera línea incluye doxiciclina por 6 semanas, junto con rifampicina por 6 semanas. Según las guías de Ioanina 2007, el régimen de primera línea consiste en la combinación de doxiciclina por 6 semanas y estreptomicina por 2-3 semanas. Producto de un metaanálisis publicado por Skalsky et al., en British Medical Journal, se propone un tratamiento triasociado de primera línea con doxiciclina por 6 semanas, rifampicina por 6 semanas y gentamicina por 2 semanas; o biasociado con doxiciclina por 6 semanas y gentamicina por 2 semanas (18).

Esquemas basados en monoterapia o de menor duración, favorecen la cronicidad de la infección (3). Según la WHO, el tratamiento de los pacientes menores de 8 años y mujeres gestantes debe basarse en la monoterapia con rifampicina; mientras, que otros estudios recomiendan Co-trimoxazol, o la combinación de ambos (18).

PREVENCIÓN

La prevención de la brucelosis depende del control de la enfermedad en los animales domésticos, principalmente a través de la vacunación masiva de los mismos. Aún no existe vacuna para la inmunización en humanos; esto obliga a procurar medidas protectoras de higiene y control de alimentos (17).

RESUMEN

La brucelosis es una zoonosis bacteriana altamente contagiosa que afecta a millones de personas en el mundo. La brucelosis se comporta como una infección sistémica con un amplio espectro clínico. La brucelosis humana afecta a todos los grupos de edad. Los médicos usualmente no están bien entrenados en reconocer y tratar esta enfermedad potencialmente mortal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agasthya A, Isloor S, Prabhudas K. Brucellosis in the High Risk Group Individuals. Indian Journal of Medical Microbiology, 2007; 25: 28-31.

2. Al-Kharfy T. Neonatal Brucellosis and Blood Transfusion: Case Report and Review of the Literature. Annals of Tropical Paediatrics, 2001; 21: 349-352.
3. Ariza et al. Perspectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century: The Ioninna Recommendations. Plosmedicine, 2007; 4: e317. doi:10.1371/journal.pmed.0040317.
4. Bahemuka M, et al. Neurological Syndromes of Brucellosis. Journal of Neurosurgery and Psychiatry, 1988; 51: 1017-1021.
5. Colmenero J, et al. Osteoarticular Complications of Brucellosis. Annals of the Rheumatic Diseases, 1991; 50: 23-26.
6. Ertek M et al. Comparison of the Diagnostic Value of the Standard Tube Agglutination Test and the ELISA IgG and IgM in Patients with Brucellosis. Turk J Med Sci, 2006; 36: 159-163.
7. Ertek M et al. Complications of Brucella Infection Among Adults: An 18-year Retrospective Evaluation. Turk J Med Sci, 2006; 36: 377-381.
8. Fowler T, Keener J, Buckwalter M. Brucella Osteomyelitis of the Proximal Tibia a Case Report. The Iowa Orthopaedic Journal, 2004; 24: 30-32.
9. Gamazo et al. Chemical and Biological Factors in the Control of Brucella and Brucellosis. Current Drug Delivery, 2006; 3: 359-365.
10. González G, et al. Meningitis como Primera y Única Manifestación de Brucellosis. Anales Españoles de Pediatría, 2000; 53: 280-282.
11. Khan M et al. Brucellosis in Pregnant Women. CID, 2001; 32: 1172-1177.
12. Lucero N, et al. Diagnosis of Human Brucellosis Caused by Brucella canis. Journal of Medical Microbiology, 2005; 54: 457-461.
13. Mantur B, Amarnath S, Shinde R. Review of Clinical and Laboratory Features of Human Brucellosis. Indian Journal of Medical Microbiology, 2007; 25: 188-202.
14. Metin A, et al. Cutaneous Findings Encountered in Brucellosis and Review of the Literature. International Journal of Dermatology, 2001; 40: 434-438.
15. Ocon P, et al. Phagocytic Cell Function in Active Brucellosis. Infection and Immunity, 1994; 62: 910-914.
16. Pappas G et al. Brucellosis and the Respiratory System. CID, 2003; 37: e95-99.
17. Sauret J, Vilisova N. Human Brucellosis. JABFP, 2002; 15: 401-405.
18. Skalsky K et al. Treatment of Human Brucellosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. BMJ 2008; doi:10.1136/bmj.39497.500903.25.
19. Tabbara K, Al-Kassimi. Ocular Brucellosis. British Journal of Ophthalmology, 1990; 74: 249-250.
20. Young EJ. An Overview of Human Brucellosis. Clin Infect Dis, 1995; 21: 283-290.