

## MEDICINA TROPICAL

## BRUCELOSIS

## (Revisión Bibliográfica)

Eddy Fernández Camacho\*  
 Fernando Gómez Villalobos\*

## SUMMARY

The Brucellosis, also known as “undulant fever”, is the most common zoonotic disease in the world. It is caused by several bacterium from the genus *Brucella*, which reservoir is broadly found in the animal kingdom, mainly in cattle. Therefore, the population in risk is the one that has been exposed to these animals; including farmers. The main source of infection is to consume unpasteurized products; however, there are some other causes such as direct contagion (from human to human), and a polluted environment. Thus, Brucellosis is considered as a public health thread, especially

in undeveloped countries where the cattle vaccine campaign and the pasteurized process are expensive.

## BRUCELOSIS

La Brucellosis, también conocida como “fiebre ondulante”, “fiebre Mediterránea” o “fiebre de Malta” es una zoonosis causada por bacterias del género *Brucellae* que causan un cuadro clínico febril inespecífico, tiene distribución mundial y afecta principalmente a personas que trabajan con animales o productos infectados.<sup>9</sup> La expansión de la industria animal y la falta de medidas higiénicas adecuadas hacen que la brucellosis

se considere una enfermedad de interés en la salud pública.<sup>12</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

Esta enfermedad afecta por lo menos a 500 000 personas al año, sobre todo en el Mediterráneo, la Península Arábiga, India, América Central y Suramérica.<sup>20</sup> En países industrializados, con estrictas campañas de erradicación en el ganado ovino y bovino y la generalización de la pasteurización de productos lácteos, la brucellosis es prácticamente una enfermedad profesional.<sup>20</sup> La población rural está más expuesta al contagio que la urbana, debido a un mayor consumo de productos lácteos

\*Médicos Generales, Costa Rica

Descriptores: Brucellosis, *Brucella*, fiebre ondulante, zoonosis, enfermedad emergente

derivados de leche no pasteurizada, y al contacto directo con el ganado.<sup>20</sup>

### AGENTE ETIOLÓGICO

Los microorganismos del género *Brucellae* son bacilos Gram

negativos, no encapsulados, inmóviles, no formadores de esporas, de crecimiento lento, aerobios estrictos e intracelulares facultativos. El género *Brucellae* ha sido clasificado en base a la patogenicidad y al hospedero en seis especies: *B. melitensis*,

*B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*, *B. neotomae*, *B. maris* y *B. ovis*. De estas especies sólo las primeras cuatro son capaces de infectar al hombre, así mismo se ha planteado que el género *Brucellae* posee una sola especie y que el resto de las ya mencionadas son biovariedades.<sup>23</sup>

Cuadro I. Especies de Brucella, reservorios y su virulencia

Especie	Reservorio	Virulencia
<i>B. melitensis</i>	Cabras, ovejas	Alta
<i>B. suis</i>	Cerdos, roedores	Alta
<i>B. abortus</i>	Vacas	Moderada
<i>B. canis</i>	Perros	Baja

### TRANSMISIÓN

Alimentos Contaminados: la ingestión de productos a base de leche no pasteurizada es la principal fuente de infección. Aunque también se ha mencionado la ingestión de carne cruda y vísceras.<sup>12</sup> Exposición ocupacional: toda persona que trabaje con animales de granja puede contagiarse, además, el personal de laboratorio que maneja medios de cultivo de *Brucella*, que por esto, debe ser tamizado regularmente.. Transmisión Persona a Persona: es extremadamente rara, se han reportado casos ocasionales. Es potencialmente más significativa la transmisión por transfusiones, donación de órganos o transplante de tejidos.<sup>12</sup> Existe evidencia de transmisión por leche materna<sup>19,24</sup>

y sexual.<sup>24</sup> Infección por ambiente contaminado: los animales infectados pueden contaminar el ambiente, especialmente cuando ocurren abortos. Las personas pueden infectarse al inhalar polvo contaminado, ingerir agua contaminada o al exponer sus conjuntivas, mucosas o heridas cutáneas al ambiente.<sup>12</sup>

### CLÍNICA

La presentación clínica de la Brucellosis es por completo inespecífica, por sintomatología su diagnóstico no puede establecerse con seguridad, incluso en zonas de alta incidencia donde se considera endémica<sup>15</sup>. Al examen físico, el hallazgo más frecuente es la hepatomegalia o esplenomegalia (o ambos). El síntoma de

presentación más común es la fiebre, que se da en el 80 a 100%<sup>4, 17,21</sup> de los casos y que puede durar de 10 a 30 días. Ésta puede ser intermitente en el 60% de los pacientes, incluso, en zonas de baja incidencia, la enfermedad suele ser diagnosticada como fiebre de origen desconocido. La anorexia, la astenia y la fatiga, suelen estar presentes en más del 90% de los pacientes. En el 55 a 80% de los pacientes aparecen síntomas como artralgias y lumbalgias,<sup>4,16</sup> específicamente, los movimientos que involucren la articulación sacroilíaca<sup>6</sup> pueden ser bastante dolorosos, el segundo hallazgo físico en importancia, es la artritis<sup>11</sup>, aunque también, es inespecífico. En la mitad de los casos se han reportado síntomas gastrointestinales

inespecíficos como dolor abdominal, constipación, diarrea y vómitos. Menos frecuentemente, podemos encontrar síntomas neuropsiquiátricos como cefalea, depresión y fatiga, neurológicos propiamente como debilidad, mareos, dificultad para la marcha y retención urinaria. Neurológicamente, la manifestación más frecuente es la meningoencefalitis aguda, que se presentan con alteración del estado de conciencia, irritación meníngea, compromiso de pares craneales, coma, convulsiones y depresión respiratoria.<sup>4</sup> En casi el 20% de los casos, se presentan tos y disnea, sin embargo estos síntomas rara vez representan un compromiso pulmonar.<sup>18</sup> En menos del 10% de los casos, se producen manifestaciones cutáneas que generalmente pasan desapercibidas, siendo las más común el eritema nodoso, luego lesiones de aspecto similar al impétigo o la psoriasis, brotes inespecíficos y lesiones vasculíticas (púrpura, petequias, tromboflebitis).<sup>8</sup> Por último, se han descrito hallazgos oculares tan variados como la uveítis, queratoconjuntivitis, iridociclitis, keratitis numular, coroiditis, neuritis óptica, endoftalmitis metastásica y cataratas.<sup>3</sup>

**Cuadro II.** Otras manifestaciones y complicaciones de la Brucelosis

Complicaciones	Manifestaciones
Osteoarticulares	Artritis Sacroileitis Bursitis Osteomielitis <sup>10</sup>
Genitourinarias	Glomerulonefritis Nefritis intersticial <sup>14</sup> Epididimoorquitis <sup>1</sup>
Neurológicas	Meningoencefalitis Absceso cerebral <sup>7</sup>
Cardiovasculares	Endocarditis Pericarditis Miocarditis
Digestivas	Absceso hepático Hepatitis granulomatosa y difusa
Pulmonares	Bronconeumonia Empiema <sup>18</sup> Neumopatía intersticial
Hematológicas	Coagulación intravascular <sup>13</sup> Anemia

La gravedad con que se presenta la infección va a depender del hospedero, del tipo de *Brucella* infectante y de la cantidad del inóculo. Las infecciones causadas por *B. melitensis* y por *B. suis* son en general las más graves.<sup>23</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de brucelosis se sospecha en pacientes con fiebre de origen desconocido y que cuenten con factores de riesgo para adquirir la infección. Los estudios de laboratorio y gabinete de rutina no muestran datos específicos; habitualmente el conteo leucocitario es normal aunque puede

estar disminuido y en ocasiones se encuentra ligera transaminasemia. Los estudios de imagen demuestran anomalías sólo en las formas localizadas de brucelosis. El diagnóstico definitivo se basa en el aislamiento de la *Brucella* en cultivos de sangre, médula ósea, hígado y otros tejidos. La sensibilidad de los hemocultivos para la brucelosis aguda es de 80% y de mielocultivo de 90%.<sup>23</sup> Para realizar el diagnóstico bacteriológico, se utiliza el medio de cultivo de Castañeda. La mayoría de los cultivos se positivizan entre el día 7 y 27. Se recomienda que para declararlo negativo del todo, se incube por lo

menos 45 días antes de declararlo negativo por Brucelosis.<sup>12</sup> Desde el punto de vista serológico existen diversos métodos de detección, entre ellos tenemos la aglutinación en placa, aglutinación con Rosa de Bengala, aglutinación en tubo (SAT), fijación del complemento, Coombs antibrucella y ELISA. La aglutinación con Rosa de Bengala y la aglutinación en tubo son las pruebas serológicas más frecuentemente utilizadas por su rapidez y sencillez. La aglutinación con Rosa de Bengala es una prueba muy económica y con una sensibilidad muy alta del 99%, pero tiene el inconveniente de una especificidad del 40%. Esta prueba es de utilidad en áreas rurales, en donde no es posible llevar a cabo la aglutinación en tubo y en casos en donde es muy importante un tratamiento temprano como en la neurobrucelosis, la artritis y la orquitis; pero habrá que tener en consideración que la enfermedad deberá ser corroborada por medio de una prueba confirmatoria. La prueba de aglutinación en tubo (SAT por sus siglas en inglés) detecta anticuerpos contra la bacteria tanto de tipo IgM como

de IgG. Un título > 1:160 se considera positivo; sin embargo en áreas endémicas, se recomiendan títulos > 1:320 y la prueba puede permanecer positiva por tiempo prolongado. En infección aguda aparecen rápidamente anticuerpos IgM que son seguidos por anticuerpos IgG e IgA, estos anticuerpos se pueden detectar por aglutinación en tubo, en placa o por microaglutinación.<sup>23</sup> El test de ELISA indirecto es el método más adecuado para determinar el isotipo de inmunoglobulina, y distinguir entre IgG e IgM. En un futuro puede reemplazar todas las demás técnicas diagnósticas, pero todavía requiere estandarización.<sup>12</sup> Para el diagnóstico de la meningitis y meningoencefalitis por Brucella, se debe cultivar el líquido cefalorraquídeo (LCR), sin embargo teniendo en mente que la mayoría de los cultivos de rutina resultan negativos, es mandatario realizar pruebas sexológicas en el LCR. Cuando la brucelosis no afecta el sistema nervioso central, los pacientes no presentan anticuerpos en el LCR, en contraste, cuando si lo afecta, se detectan anticuerpos en el LCR,

el cual usualmente es cristalino y el análisis revela un aumento en la IgG y pleocitosis linfocítica. La prueba intradérmica no se recomienda para el diagnóstico.<sup>12</sup>

## TRATAMIENTO

El objetivo de el tratamiento es acortar la duración de los síntomas, prevenir la recaída y evitar/revertir las complicaciones. Debido a que la monoterapia ha sido históricamente caracterizada por frecuentes recaídas, la combinación con 2 fármacos es la recomendada actualmente. El régimen sugerido por la Organización Mundial de la Salud utiliza la terapia de doxiciclina con rifampicina por seis semanas.<sup>5</sup> Sin embargo estudios de metaanálisis publicados por Ariza y colaboradores en el 2007 y Skalsky y colaboradores<sup>22</sup> en el 2008 apuntan hacia la superioridad de la terapia con 3 fármacos y recomiendan no utilizar las monoterapias, los tratamientos de menos de un mes de duración y tampoco la asociación de quinolonas ya sea con rifampicina o doxiciclina.

**Cuadro III.** Diferentes esquemas terapéuticos propuestos (tratamiento en semanas)

	OMS 1986	Ariza 2007	Skalsky 2008
<b>Primera línea</b>	Doxiciclina 6 + Rifampicina 6	Doxiciclina 6 + Estreptomicina 2-3	Doxiciclina 6 + Rifampicina 6 + ó Gentamicina 2 Gentamicina 2
<b>Alternativa</b>	Tetraciclina 6 + Estreptomicina 2-3	Doxiciclina 6 + Rifampicina 6	Doxiciclina 6 + Estreptomicina 2

El tratamiento de elección para la neurobrucelosis representa un problema especial, debido a que ni las tetraciclinas ni los aminoglucósidos penetran la barrera hematoencefálica, se recomienda adjuntar Rifampicina o TMP-SMZ al esquema básico de Doxiciclina mas Estreptomicina por 6-8 semanas y este período puede prolongarse mas de acuerdo a la evolución clínica.<sup>12</sup> La espondilitis y osteomielitis se pueden complicar con abscesos paravertebrales. En estos casos puede ser necesario prolongar el tratamiento. El drenaje quirúrgico es raramente necesario.<sup>12</sup> La endocarditis por brucelosis frecuentemente requiere un manejo médico-quirúrgico, que consiste en la terapia antibiótica junto al reemplazo valvular. La terapia farmacológica se recomienda prolongarla por al menos 8 semanas.<sup>12</sup> La terapia optima durante el embarazo no ha sido determinada debido a que prácticamente todos los antibióticos traspasan la barrera feto-placentaria. Hay reportes de casos que han sido tratados con TMP-SMZ y han tenido éxito. La otra alternativa es Rifampicina por al menos 45 días, dependiendo de la evolución clínica.<sup>12</sup> Por ahora no existe terapia de elección en niños menores de 8 años, la Doxiciclina es dentro de la familia de las Tetraciclinas uno de los antibióticos que menos se

une al calcio, disminuyendo la posibilidad de efectos secundarios. Sin embargo los esquemas con TMP-SMZ(8/40mg/kg/díasdivido cada 12 horas) por 6 semanas más estreptomicina (30mg/kg/días) por 3 semanas o Gentamicina (5mg/kg/día) por 7-10 días han demostrado ser satisfactorios. Otra alternativa es utilizar TMP-SMZ mas Rifampicina (15mg/kg/día) por 6 semanas.<sup>12</sup> En los casos de exposición accidental, principalmente cuando se trabaja con la vacuna animal que es potencialmente infectante, se recomienda un ciclo de Doxiciclina por 6 semanas y si el contacto es por medio de las conjuntivas, se debe dar profilaxis con 2 antibióticos.<sup>12</sup>

## RESUMEN

La brucelosis, también llamada “ fiebre ondulante”, es la zoonosis más frecuente en el mundo. Es producida por varias bacterias del género *Brucella*, cuyo reservorio se encuentra ampliamente distribuido entre muchas especies animales, principalmente en el ganado, lo que hace que las poblaciones de mayor riesgo de contagio sean las más expuestas, incluyendo los profesionales afines a este campo. El principal medio de contagio es el consumo de productos sin pasteurizar, aunque se han descrito otros como el contagio directo (persona – persona) y por inoculación

de heridas o conjuntivas por un ambiente muy contaminado, todo esto representa un gran riesgo para la Salud Pública, especialmente para países en desarrollo, en los que las campañas de vacunación del ganado y los procesos de pasteurización de productos son difíciles de llevar a cabo por su costo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Afsar H, Baydar I, Sirmatel F. Epididymo-orchitis due to brucellosis. Br J Urol. Jul 1993;72(1):104-5
2. Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, et al. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. J Infect. May 1998;36(3):297-301
3. al-Kaff AS. Ocular Brucellosis. Int Ophthalmol Clin. Summer 1995;35(3):139-45
4. Andriopoulos P, Tsironi M, Deftereos S, Aessopos A, Assimakopoulos G. Acute brucellosis: presentation, diagnosis, and treatment of 144 cases. Int J Infect Dis. Jan 2007; 11(1):52-7.
5. Ariza J, BosilkovskiM, Cascio A, Colmenero JD, CorbelMJ, FalagasME, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. PLoS Med 2007; 4:e317.
6. Ariza J, Pujol M, Valverde J, et al. Brucellar sacroiliitis: findings in 63 episodes and current relevance. Clin Infect Dis. Jun 1993;16(6):761-5
7. Bashir R, Al-Kawi MZ, Harder EJ, et al. Nervous system brucellosis: diagnosis and treatment. Neurology. Nov 1985;35(11):1576-81
8. Berger TG, Guill MA, Goette DK. Cutaneous lesions in brucellosis. Arch Dermatol. Jan 1981;117(1):40-2
9. Chin, James ed. “Brucellosis (Undulant fever, Malta fever, Mediterranean fever).” Control of Communicable Diseases Manual. 17th ed. Washington, DC: American Public Health Association, 2000: 75-78

10. Colmenero JD, Jimenez-Mejias ME, Sanchez-Lora FJ, et al. Pyogenic, tuberculous, and brucellar vertebral osteomyelitis: a descriptive and comparative study of 219 cases. *Ann Rheum Dis.* Dec 1997;56(12):709-15
11. Colmenero JD, Reguera JM, Fernández-Nebro A, et al. Osteoarticular complications of brucellosis. *Ann Rheum Dis.* Jan 1991;50(1):23-6
12. Corbel MJ. Brucellosis in humans and animals. Editorial de la OMS. 2006
13. Crosby E, Llosa L, Miro Quesada M, et al. Hematologic changes in brucellosis. *J Infect Dis.* Sep 1984;150(3):419-24
14. Dunea G, Kark RM, Lannigan R, et al. Brucella nephritis. *Ann Intern Med.* Apr 1969;70(4):783-90
15. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* Dec 2007; 7(12):775-86.
16. Kokoglu OF, Hosoglu S, Geyik MF, et al. Clinical and laboratory features of brucellosis in two university hospitals in Southeast Turkey. *Trop Doct.* Jan 2006;36(1):49-51
17. Memish Z, Mah MW, Al Mahmoud S, et al. Brucella bacteraemia: clinical and laboratory observations in 160 patients. *J Infect.* Jan 2000;40(1):59-63
18. Mili N, Auckenthaler R, Nicod LP. Chronic brucella empyema. *Chest.* Feb 1993; 103(2):620-1
19. N. V. Tikare, B. G. Mantur, and L. H. Bidari. Brucellar Meningitis in an Infant--Evidence for Human Breast Milk Transmission. *J Trop Pediatr.* August 1, 2008; 54(4): 272 - 274
20. Pappas G, Papadimitrou P, Akritidis N, Christou L et al. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6: 91-99.
21. Ruiz-Mesa JD, Sánchez-Gonzalez J, Reguera JM, Martín L, Lopez-Palmero S, Colmenero JD. Rose Bengal test: diagnostic yield and use for the rapid diagnosis of human brucellosis in emergency departments in endemic areas. *Clin Microbiol Infect.* Mar 2005; 11(3):221-5.
22. Skalsky, Keren; Yahav Dafna. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2008 Online.
23. Vega López, Ariza Andraca, Rodríguez Weber Brucellosis. Una infección vigente. *Acta Médica Grupo Ángeles.* Volumen 6, No. 4, octubre-diciembre 2008
24. Young, Edward J., and Hall, Wendall H. "Brucellosis." *Bacterial Infections of Humans Epidemiology and Control.* 3rd ed. Eds. Alfred S. Evans and Philip S. Brachman. New York: Plenum, 1998: 155-167