

Dr. Martín Guerrero Becerra

## OBJETIVOS

Determinar los principales factores de riesgo para adquirir brucelosis, reconocer las manifestaciones clínicas de la enfermedad, implementar el tratamiento de elección para disminuir sus complicaciones e identificar las medidas de prevención para evitar la infección.

## CONCEPTO

La brucelosis es una enfermedad contagiosa de algunos animales (zoonosis) que puede transmitirse a humanos. Se manifiesta como un proceso febril prolongado, con malestar general, incapacitante, que progresa a la cronicidad y provoca graves complicaciones. David Bruce aisló en 1887 un microorganismo del bazo de una víctima en la isla de Malta, con fiebre ondulante, al que llamó *Micrococcus melitensis* y que luego recibiría el nombre de *Brucella melitensis* en su honor. La brucelosis humana también se conoce como fiebre de Malta, fiebre del Mediterráneo o fiebre ondulante, con motivo de su localización geográfica o una de sus características clínicas. El ser humano es un huésped accidental y no juega un papel preponderante en mantener la enfermedad en la naturaleza. Su distribución es mundial, pero de gran prevalencia en ciertas áreas geográficas, como México. En el informe epidemiológico de morbilidad de este país se han registrado en los últimos cinco años, 12 214 casos de brucelosis con un promedio anual de 2 443 casos anuales en este periodo; en el año 2007 se registraron 1 874 casos, con una incidencia de 1.7 por 100 000 habitantes y en el año 2011 se registraron 3 436 casos, con una incidencia de 3.1, en personas en edad productiva; lo anterior representa un incremento de la incidencia del 77% para el 2011 con respecto a 2007.

Los estados que presentaron la mayor incidencia de casos en 2011 son: Sinaloa con una incidencia de 21.0 casos por 100 000 habitantes, seguido por Tlaxcala (14.3), San Luis Potosí (12.6), Guanajuato (8.2), Zacatecas (7.0), Nuevo León (5.5), Michoacán (5.1), Puebla (4.6), Chihuahua (4.5) y Coahuila (4.4) casos por 100 000 habitantes; Jalisco tiene una tasa de 3.19 casos por 100 000 habitantes. La seroprevalencia es de 3.4%. Durante la semana epidemiológica 47 del 2014 se notificaron 2 308 casos a nivel nacional.

## Puntos sobresalientes

- La brucelosis es la zoonosis más importante en el mundo y la exposición a animales infectados o ingestión de alimentos contaminados representan la principal vía de adquisición en el humano.
- El diagnóstico temprano y el adecuado tratamiento acortan la duración de la enfermedad y reducen la incidencia de complicaciones.
- Las medidas primarias de prevención son la pasteurización de los productos lácteos, manipulación apropiada de animales y vacunación de animales susceptibles.

## PERIODO PREPATOGÉNICO (FACTORES DE RIESGO)

### Agente

El género *Brucella* incluye a coccobacilos gramnegativos inmóviles no esporulados, dispuestos en cadenas cortas (1.2 micras), aeróbicos y que requieren CO<sub>2</sub> para su crecimiento. Son capaces de sobrevivir y replicarse dentro de células fagocíticas del huésped. Este género comprende a diversas especies y su clasificación se basa en la preferencia de sus huéspedes naturales, características del cultivo, antigénica y metabólica. Aunque existen seis especies, sólo cuatro provocan zoonosis en humanos: *B. melitensis* (ovejas, cabras, camellos), especie causante de la mayoría de casos en humanos, muy patógena e invasiva; *B. abortus* (vacas, búfalos); *B. suis* (cerdos); y *B. canis* (perros). Dos brucelas aisladas de huéspedes marinos, llamadas *B. pinnipediae* (focas) y *B. cetaceae* (delfines), podrían infectar al humano. *B. inopinata*, descrita en fecha reciente (2009), se aisló de un implante mamario.

Un potente lipopolisacárido y otros antígenos citoplásmicos facilitan su sobrevivencia intracelular y son componentes importantes relacionados con la virulencia en humanos.

## Huésped

Además de ser una enfermedad ocupacional, la brucelosis puede detectarse en personas de todas las edades. Afecta por igual a hombres o mujeres y en menores de 15 años la prevalencia es de 15%. En animales también causa enfermedad, aunque con distintos síntomas, según sean el huésped y la especie de *Brucella* particular. La manipulación de carne y vísceras de animales infectados o trabajar en laboratorios que manejan *Brucella* confieren un riesgo de infección 4.5 veces mayor respecto de aquellos que no ejercen esta actividad. En una revisión del servicio de Infectología pediátrica del Hospital Civil de Guadalajara (HCG), durante el periodo de 2003 a 2010, se notificaron 26 casos en pacientes con una edad promedio de 8.4 años y predominio del sexo femenino (58%).

## Ambiente

El consumo de lácteos (en especial leche y quesos frescos no pasteurizados) incrementa el riesgo para adquirir brucelosis 2.4 veces más que quienes los consumen pasteurizados. En la serie del HCG ya descrita, el 75% de los pacientes tenía este antecedente. *Brucella* puede permanecer viable en quesos por largos periodos y es dependiente del tiempo de procesado, contenido de sal, pH y presencia de otras bacterias. Sobrevive en medio ambiente por periodos largos, pero se destruye por luz solar, pH bajo y pasteurización. El consumo de carne poco cocida, sobre todo hígado, bazo y médula ósea, se ha relacionado con brotes. El padecimiento también se transmite por contacto directo con animales infectados o sus desechos, inoculación en heridas, abrasiones de la piel y mucosas, y inhalación de secreciones por vías respiratorias. La transmisión de la enfermedad entre humanos es infrecuente y se han comunicado algunos casos de transmisión transplacentaria.

## PREVENCIÓN PRIMARIA

### Promoción de la salud

Orientar a la población mediante pláticas o a través de medios informativos cerca del problema de salud pública que representa la brucelosis en México, sus mecanismos de transmisión, factores de riesgo y medidas preventivas. Promover entre la población un cambio de los hábitos higiénicos, evitar el consumo de productos lácteos o sus derivados no pasteurizados y limitar la convivencia estrecha con animales no vacunados.

### Protección específica

Identificar y tratar a los animales enfermos y a aquellos portadores de brucelosis; inmunización de los bovinos con la vacuna viva atenuada 19 de *B. abortus* y la vacuna Rev-1 de *B. melitensis*, para el ganado ovino y caprino, respectivamente, evitando la exposición inadvertida a ellas. Se ha informado la administración de vacuna experimental en humanos, pero es ineficaz y tiene efectos adversos importantes.

Aplicar la norma de higiene y seguridad en el trabajo, sobre todo en aquéllos considerados de alto riesgo, con equipo de seguridad personal (guantes, lentes, botas y cubrebocas), además del diagnóstico temprano y tratamiento oportuno a los individuos enfermos, con visitas regulares y programas de detección.

## PERIODO PATOGENICO

### Etapas subclínica: fisiopatogenia

La susceptibilidad a la infección depende del estado nutricional, inmunitario, tamaño del inóculo, vía de penetración y especie de *Brucella*. Una vez que las bacterias logran ingresar al organismo, invaden los conductos linfáticos, donde son fagocitadas por leucocitos polimorfonucleares (PMN). Diversos factores del suero y fracciones del complemento las oponizan, pero los PMN tienen limitada capacidad para eliminarlas ya que la bacteria tiene factores de virulencia que le permiten sobrevivir a la fagocitosis. Luego se transportan a los linfáticos regionales, donde se activan los mecanismos para el desarrollo de anticuerpos. Éstos a su vez eliminan a la mayor parte de las bacterias, pero 15 a 30% logran sobrevivir, iniciando su replicación dentro de macrófagos y monocitos. Luego ingresan a la circulación sistémica y muestran tropismo por el sistema reticuloendotelial (hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos), aunque puede participar cualquier órgano y producir síntomas de focalización. La respuesta tisular a los antígenos de la brucela favorece la localización de la infección con formación de granulomas. Luego se incrementa la actividad fagocítica de los macrófagos y se logra la erradicación de la bacteria, con la consiguiente eliminación de la enfermedad. Cuando, por el contrario, la bacteria es inaccesible a los efectos de la inmunidad celular o humoral, tiende a la cronicidad y las recaídas.

### Etapas clínica: síntomas y signos

En niños y adultos la brucelosis es una enfermedad sistémica, caracterizada por falta de especificidad en sus manifestaciones clínicas, heterogénea en su curso y gravedad y, si no se trata de forma apropiada, con tendencia a la cronicidad. De acuerdo con su evolución, se distinguen la forma subclínica, la aguda o subaguda y la crónica. En la subclínica, el paciente está asintomático y el diagnóstico es incidental al realizar estudios de laboratorio en sujetos de riesgo. La forma aguda o subaguda puede ser moderada y autolimitada (*B. abortus*) o grave con complicaciones graves (*B. melitensis*). El inicio suele ser agudo o insidioso con síntomas de una a tres semanas después de la exposición (periodo de incubación); la fiebre es invariable, acompañada de síntomas como escalofrío, cefalea, sudoración maloliente, astenia, adinamia, malestar general y dolor articular. La fiebre puede remitir sin tratamiento para volver a reaparecer con un patrón de tipo ondulante o intermitente de alto grado, explicada por ciclos bacteriémicos que se pueden prolongar por largos periodos, adquiriendo un carácter crónico por más de 12 meses; además, se agregan trastornos mentales, anorexia, incapacidad

para mantenerse de pie y falla en el crecimiento. La exploración física es inespecífica; Troy *et al.* describen los signos clínicos más comunes informados que incluyen fiebre (84 a 96%), artritis (12 a 43%), linfadenopatía (8 a 25%), hepatomegalia (6 a 46%) y esplenomegalia (7 a 42%). También puede presentarse como un síndrome de fiebre de origen desconocido y formas localizadas con afectación de cualquier órgano. La enfermedad osteoarticular es la complicación más común, en tres distintas formas: artritis periférica, sacroileítis y espondilitis. El aparato genitourinario es el segundo sitio focal de brucelosis; hay afectación hepática en 5%, del SNC en 5% y endocarditis en menos de 2%. Esta última representa la principal causa de mortalidad hasta en 80%. La recaída (casi siempre dos a tres meses después de terminar el tratamiento) puede ser difícil de distinguir de la reinfección. Los síntomas son más graves que los de la enfermedad inicial y el cultivo es casi siempre positivo.

En la experiencia del HCG, los síntomas encontrados han sido fiebre prolongada y elevada (100%), malestar general (94%), hepatomegalia (59%), sudoración nocturna y artralgias (44%). Las complicaciones encontradas fueron un caso con neurobrucelosis, un síndrome hemofagocítico con coagulación intravascular diseminada y una miocarditis, sin informe de casos letales.

El diagnóstico diferencial se realiza con tuberculosis, tifoidea, tularemia, endocarditis bacteriana, síndromes mieloproliferativos, enfermedades reumatológicas y de la colágena.

## PREVENCIÓN SECUNDARIA

### Diagnóstico temprano y tratamiento oportuno

El antecedente de ingestión de productos lácteos no pasteurizados o el contacto con animales enfermos y la existencia de fiebre prolongada deben llevar a sospechar en brucelosis. Para establecer el diagnóstico se necesita el apoyo de estudios de laboratorio; la biometría hemática (Bh) suele mostrar anemia moderada, leucopenia, trombocitopenia o linfocitosis; la función hepática es casi siempre normal; en algunos casos existe hemofagocitosis en médula ósea; el factor reumatoide es positivo en los casos crónicos o en recaídas; los estudios de imagen, resonancia magnética o tomografía axial pueden confirmar la presencia de un foco oculto de infección y detectar la espondilitis que afecta por lo general a las vértebras lumbares. Los abscesos hepáticos y lesiones supurativas crónicas se relacionan con infección por *B. suis*. El diagnóstico definitivo se determina mediante el aislamiento de la bacteria en sangre, médula ósea u otros tejidos, con un porcentaje de 15 a 90% de acuerdo con el método usado y tiempo de incubación. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) presenta elevada concentración de proteínas, reducida concentración de glucosa y pleocitosis linfocítica.

En ausencia de una confirmación bacteriológica, un diagnóstico presuntivo puede establecerse por demostración de grandes títulos de anticuerpos en el suero. La seroaglutinación en tubo utiliza la brucela como antígeno y detecta anticuerpos aglutinantes al final de la segunda semana; títulos 1:160 o mayores indican infección activa. Se debe repetir la prueba cuando los títulos son bajos. La prueba de rosa de Bengala es sensible y específica para detectar anticuerpos IgM

e IgG y ha reemplazado a la prueba rápida de aglutinación en tubo que suele proporcionar resultados falsos positivos por reacción cruzada con *Vibrio cholerae*, *Francisella tularensis*, *Yersinia enterocolitica* y *Escherichia coli* O116 y O157. La aglutinación con 2-mercapto-etanol determina anticuerpos de la clase IgG por inhibición de la IgM; es el mejor indicador de una recaída o infección activa (títulos de 1:20 o mayores se consideran positivos).

Se puede presentar inhibición de la aglutinación por el fenómeno de prozona dado por altos títulos de anticuerpos y son posibles falsos negativos. El análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA por sus siglas en inglés) utiliza proteínas citoplasmáticas como antígeno e identifica IgG, IgM e IgA y es más sensible y específico que la seroaglutinación. La prueba que utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) es rápida y con la más elevada sensibilidad y especificidad; se realiza en cualquier tejido y puede demostrar resultados positivos tan pronto como 10 días después de la infección.

### Tratamiento

Debe incluir antibióticos que penetren en los macrófagos y actúen en su medio ácido intracelular. La recomendación es un tratamiento combinado con dos o más agentes, ya que la monoterapia se acompaña de grandes porcentajes de recaídas. En 1986, la OMS emitió guías para el tratamiento de la brucelosis humana en adultos y niños mayores de ocho años con base en doxiciclina más rifampicina por seis semanas, o con estreptomycinina por tres semanas. Las quinolonas son una alternativa con similar eficacia que el régimen convencional. En niños menores de ocho años en quienes las tetraciclinas están contraindicadas, el tratamiento incluye trimetoprim-sulfametoxazol más rifampicina por seis semanas más un aminoglicósido en las primeras dos semanas, para reducir al mínimo el riesgo de recaídas. En caso de complicaciones de la brucelosis se recomiendan tres antibióticos por seis meses. En el caso de endocarditis se recomienda el tratamiento quirúrgico para el reemplazo valvular y en la afección osteoarticular el drenaje del sitio afectado. En la neurobrucelosis causada por *B. melitensis* se han utilizado también las cefalosporinas de tercera generación. No existe un protocolo en relación con la terapéutica para brucelosis crónica; se han utilizado combinaciones de estreptomycinina, doxiciclina y rifampicina con clorhidrato de levamisol (por seis semanas) en tratamientos de 12 a 24 semanas (cuadro 1). La tigeciclina es un miembro de la familia de la tetraciclina y su estructura es similar a la de la minociclina. El fármaco tiene la capacidad de superar los dos principales mecanismos de resistencia de bomba de eflujo específico-tetraciclina; tiene función en el tratamiento de formas clínicas graves de la enfermedad que requieren antibióticos intravenosos.

### Limitación del daño

El diagnóstico temprano y una adecuada terapéutica antimicrobiana alivian los síntomas, acortan la duración de la enfermedad, reducen la incidencia de complicaciones y disminuyen las recaídas que se presentan hasta en 10%, por lo que se debe

Cuadro 1. Terapia antimicrobiana para brucelosis humana

Condición	Antimicrobianos	Dosis	Duración
Adultos	Doxiciclina	2-4 mg/kg/día, max 200 mg/día, c/12 h. v. o.	6 sem
Brucelosis aguda/recaída	más gentamicina o estreptomina	3-5 mg/kg/día i.m.	1 sem
		15 mg/día, i.m.	2 sem
Alternativa	Doxiciclina más rifampicina o ciprofloxacina rifampicina más ciprofloxacina	100-200 mg/día, c/12 h	6 sem
		15-20 mg/kg/día, v.o.	6 sem
		20 mg/día, c/12 h, v.o.	6 sem
		15-20 mg/kg/día, v.o.	6 sem
		500 mg/día, c/12 h	6 sem
<b>Niños</b>			
Mayor de 8 años	Similar a adultos		
Menor de 8 años	Rifampicina más Trimetoprim con sulfametoxazol	15-20 mg/kg/día	6 sem
		10 mg/kg/día, c/12 h 40 mg/kg/día, c/12 h	6 sem
Neurobrucelosis	Doxiciclina más Rifampicina, más Trimetoprim con sulfametoxazol	2-4 mg/kg/día	6 meses
		15-20 mg/kg/día	6 meses
		10 mg/kg/día	6 meses
		40 mg/kg/día	6 meses
Endocarditis	Similar a neurobrucelosis más reemplazo valvular		
Brucelosis crónica	Doxiciclina Rifampicina Estreptomina Levamisol	2-4 mg/kg/día	6-12 meses
		15-20 mg/kg/día	
		15 mg/kg/día	
		80 mg/día	

realizar un seguimiento hasta concluir el tratamiento y el paciente se encuentre asintomático.

## PREVENCIÓN TERCIARIA

### Rehabilitación

Vigilar la recuperación de las capacidades físicas y mentales, el estado nutricional o trastornos depresivos de enfermos crónicos. Reincorporación a sus actividades productivas de acuerdo con sus nuevas capacidades. Terapia ocupacional en el hospital o el hogar y su aceptación dentro de su comunidad. En la figura 1 se describe la evolución natural y social de la brucelosis y sus niveles de prevención.

## ACTIVIDADES SUGERIDAS

Transmitir la importancia del cuidado de la salud, prevención y control de la brucelosis humana en la comunidad mediante pláticas a la población escolar y sus familiares. Obtener información epidemiológica de calidad de la enfermedad en la población mexicana, que se emplee en la planeación, implantación y evaluación de los programas de prevención y control.

## NIVELES DE ATENCIÓN

**Primario.** Los médicos general y familiar de primer contacto actuarán para disminuir o eliminar los factores de riesgo me-

diantes acciones preventivas. Tendrán la capacidad de diagnosticar y tratar la enfermedad en forma oportuna para reducir sus complicaciones. El sistema de salud estatal vigilará el cumplimiento de la normatividad de la pasteurización de lácteos y vacunación del ganado. **Secundario y terciario.** El pediatra cumplirá acciones preventivas y curativas con apoyo del cirujano o el infectólogo para aquellos casos graves, además de resolver sus complicaciones.

## EVALUACIÓN

- ¿Cuál de las siguientes aseveraciones es incorrecta en la brucelosis?:
  - su presentación clínica puede ser la de un síndrome febril;
  - se transmite por lácteos no pasteurizados;
  - el diagnóstico de certeza lo establece el aislamiento del agente causal;
  - el tratamiento de 10 a 14 días disminuye las complicaciones;
  - las recaídas se presentan en el 10%.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akhvlediani T, Klarck DV. The changing pattern of human brucellosis: clinical manifestations, epidemiology, and treatment outcomes over three decades in Georgia. *BMC Infectious Diseases* 2010;10:346-56.
- Anuario de morbilidad. Secretaría de Salud, DGE. 2014.
- Ariza J, Bosilkoyki M. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21 st century: The Ioannina Recommendations 2007. DOI: 10.1371/ journal.pmed.0040317.
- Buzgan T, Kasim M, Irmak H. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and



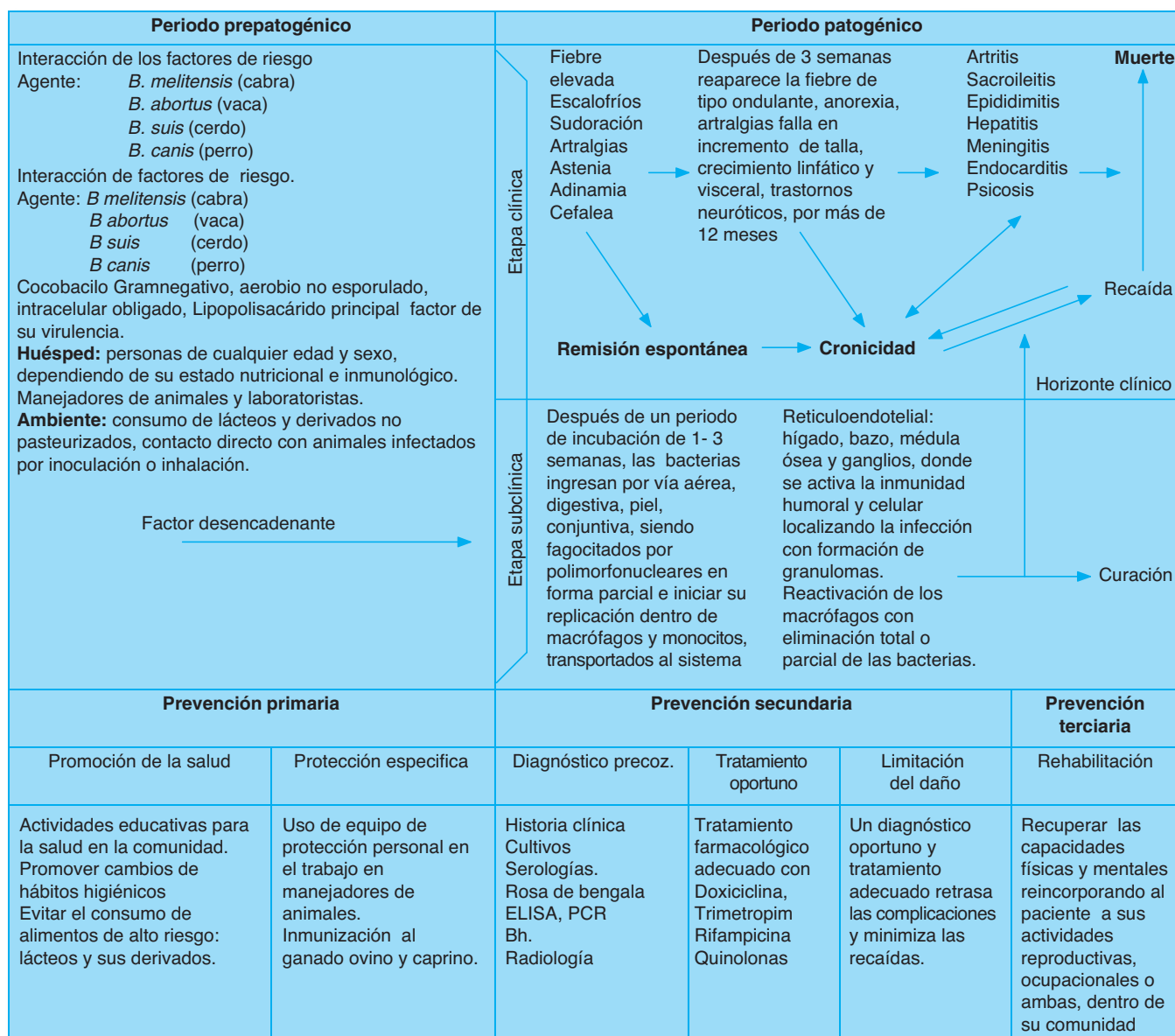


Figura 1. Historia natural y social de la brucelosis y sus niveles de prevención.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

review of the literature. International Journal of Infectious Diseases. 2010;14:469-478.

Dean AS, Crump L, Greter H, Hattendorf J, Schelling E, et al. (2012) Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis 6(12): e1929. doi:10.1371/journal.pntd.0001929.

Falagas ME, Bliziotis IA. Quinolones for treatment of human brucellosis: critical review of the evidence from microbiological and clinical studies. Antimicrob Agents Chemotherapy. 2006;50 (1):22-33.

Giannakopoulos I, Nikolakopoulou NM, Eliopoulou M. Presentation of childhood brucellosis in western Greece. Jpn J Infect Dis. 2006;59:160-63.

Guerrero Becerra M. Brucelosis. En: Martínez y Martínez R, editor. Martínez, Salud y enfermedad del niño y el adolescente. 7ª ed. México: El Manual Moderno; 2013:696-700.

Hasanjani MR, Janmohammadi N. Efficacy of cotrimoxazole and rifampin for 6 or 8 weeks of therapy in childhood brucellosis. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:544-545.

Ibarra Moreno. Panorama de la brucelosis en México: un problema de salud en Jalisco. Archivos de Ciencia 2011;3:37.

Lucero NE, Escobar GI. Manual de procedimientos. Técnicas para el diagnóstico de Brucelosis. 2008. Who Global Salm Surv. 1-78.

Russo G, Pasquali P. Reemergence of human and animal brucellosis in Bulgaria, Emerging Infectious Diseases 2009;15(2):314-316. www.cdc.gov/eid

Solis García del Pozo J, Solera J. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. PLoS ONE 7(2): e32090. doi:10.1371/journal.pone.0032090.

Troy SB, Rickman LS, Davis CE. Brucellosis in San Diego: epidemiology and species-related differences in acute clinical presentations. Medicine (Baltimore). 2005;84:174-87.

## RESPUESTA A LA EVALUACIÓN

1: d.