



Brucelosis. Una infección vigente

César Augusto Vega López,* Raúl Ariza Andraca,† Federico Leopoldo Rodríguez Weber‡

Resumen

La brucelosis es una enfermedad producida por el bacilo gram negativo del género *Brucella*. Se identificó por primera vez en la República Mexicana en 1905 y desde entonces ha sido una entidad permanente. Las *Brucellas* se clasifican en seis especies, de las cuales sólo *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, y *B. canis* infectan al hombre. Las causas principales de infección son a través de la ingesta de leche no pasteurizada y por el contacto con animales infectados. El lipopolisacárido que se encuentra en la membrana de la bacteria es el mayor determinante de virulencia. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, existiendo formas localizadas hasta en un 30% de los casos. El diagnóstico se basa en el aislamiento del microorganismo en cultivos de sangre y otros tejidos. Desde el punto de vista serológico existen diversos métodos diagnósticos, destacando la aglutinación en tubo y la reacción en cadena de polimerasa. El tratamiento recomendado por la Organización Mundial de la Salud es de acuerdo a tres esquemas y el de elección es a base de aminoglicósidos y tetraciclinas. Las principales causas de mortalidad son la endocarditis y la meningoencefalitis. La prevención incluye principalmente el evitar el contacto con animales infectados y la pasteurización de productos lácteos.

Palabras clave: Brucelosis, fiebre de Malta, fiebre ondulante, fiebre de origen oscuro.

Summary

Brucellosis is a zoonosis due to genus *Brucella* which is a negative gram bacillus. It was identified for the first time in the Mexican Republic in 1905 and since then it has been a permanent entity. The *Brucellas* are classified in six species of which only *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, and *B. canis* infects the man. The main causes of infection are through the ingestion of unpasteurized milk and by the contact with infected animals. The lipopolysaccharide that is in the membrane of the bacterium it is the major determinant of virulence. The clinical manifestations are non-specific and the brucella can produce located forms in a 30% of the cases. The diagnosis is based on the isolation of the microorganism in cultures of blood and other weaves. Serologically we have some methods like the agglutination in tube and the polymerase chain reaction. The treatment recommended by the World Health Organization is according to three schemes and the best treatment is with aminoglycosides and tetracyclines. The main cause of mortality is endocarditis and meningoencephalitis. The prevention includes principally avoiding the contact with infected animals and the pasteurization of milky products.

Key words: Brucellosis, Malta fever, undulant fever, fever of unknown origin.

* Residente 3er año de Medicina Interna del Hospital Ángeles del Pedregal.

† Comité Académico de Medicina Interna, Facultad de Medicina, UNAM.

‡ Jefatura de Enseñanza del Hospital Ángeles del Pedregal.

Correspondencia:

Dr. Raúl Ariza Andraca.
Periférico Sur. 3697-827 Col. Héroes de Padierna. Del. Magdalena Contreras 10700.
Correo electrónico: craulariza@yahoo.com.mx

Aceptado: 26-09-2008

INTRODUCCIÓN

La brucelosis es una enfermedad antropozoonótica producida por el género *brucella*. Su distribución es mundial y a pesar de que fue descubierta hace más de cien años, continúa representando un problema importante de tipo sanitario y económico. La infección muy probablemente se introdujo a México con la conquista española y por lo menos desde el siglo pasado, cuando fue reconocida la enfermedad en nuestro país, ha permanecido como un padecimiento endémico.^{1,2} A pesar de que se cuenta con un tratamiento eficaz no ha sido posible su erradicación y

frecuentemente no se diagnostica oportunamente, lo cual aumenta la morbimortalidad del padecimiento.

El propósito de este artículo es revisar los principales aspectos epidemiológicos e inmunológicos de la enfermedad, así como las manifestaciones clínicas y alternativas diagnósticas y terapéuticas con las que se cuenta en la actualidad con el propósito de recordar al médico que es una enfermedad vigente.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El origen de la brucelosis humana se pierde en la historia, aunque el primer informe clínico se le atribuye a Marston en 1859.² El agente etiológico fue descubierto a finales del siglo XIX por Sir David Bruce, quien fue enviado a investigar a la Isla de Malta (Mediterranean Fever Commission) la causa de un padecimiento febril que había producido la muerte de un número considerable de soldados. El germen se identificó en 1887 en el bazo de cuatros soldados fallecidos y fue denominado *Micrococcus melite*.^{2,3} En 1896 Bang, un veterinario danés descubrió el agente causal del aborto bovino, que en un futuro se denominó *B. abortus* y en 1905 Themistokles Zammit documentó el papel que tenían las cabras y el consumo de sus productos, como fuente de contagio para adquirir la enfermedad.^{2,3}

En 1914 Traum aisló un microorganismo en los fetos abortados de cerdos que denominó *B. suis*. En 1920 la bacterióloga norteamericana Alice Evans comprobó la semejanza de los microorganismos aislados por Bruce, Bang y Traum y sugirió designar el agente causal con el nombre de *Brucella*, en honor a Sir David Bruce.^{2,3} Posteriormente se siguieron descubriendo diferentes especies de *Brucella* y en 1956 Buddle y Boyce identifican *B. ovis* en carneros, en 1957 Stoenner y Lackman aíslan *B. neotomae* y en 1968 Carmichael y Bruner descubren *B. canis* en perros.^{2,3} Recientemente se han descubierto dos nuevas especies de *Brucella* denominadas *B. pinnipediae* y *B. cetaceae* en ballenas.⁴

En nuestro país la primera descripción de la enfermedad se realizó en 1905 y 1906 por los doctores Valenzuela y Carvajal. En 1921 el Dr. Manuel Vergara describe casos de brucelosis en la ciudad de Puebla y en 1938 la infección alcanzó tal importancia que se organizó en el estado de Coahuila el Primer Congreso Nacional de la Brucelosis.² El doctor Maximiliano Ruiz Castañeda realizó importantes aportaciones en el diagnóstico de la brucelosis, generando uno de los medios de cultivo que por muchos años fue el mejor método para identificar a la bacteria.

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de la brucelosis es compleja y ha tenido variaciones con el tiempo. Se estima que anualmente exis-

ten en el mundo más de 500,000 casos nuevos, representando una de las zoonosis más frecuentes. La enfermedad es endémica en países del Mediterráneo como Portugal, España, el sur de Francia, Italia, Grecia, Turquía y África del Norte, así como en Centro y Sudamérica, algunas partes de México, Asia y el medio Oriente.¹ A nivel mundial se calcula una incidencia en zonas endémicas que llega hasta más de 200 casos por cada 100,000 habitantes, países como Mongolia, Kirguizistan, Iraq, Arabia Saudita, Tadjikistan y Kazajstán presentan la incidencia más alta a nivel mundial, sin embargo el país con mayor número de nuevos casos anuales es Siria con una tasa de incidencia de 1,603 casos por millón de habitantes.¹

En nuestro país en el año de 2007 se registró un total de 2,057 casos de brucelosis (757 casos en hombres y 1,297 casos en mujeres) de los cuales el mayor número se encontró en Nuevo León, Jalisco y Guanajuato, el 90% de los casos fue producido por *B. melitensis*.⁵ De acuerdo al Sistema Único Automatizado de Vigilancia Epidemiológica (SUAVE) en el periodo 1990-2000 se registraron en México 37,807 casos de brucelosis humana con un promedio anual de 3,437 casos, observándose una tendencia descendente en los mismos.⁶ Preocupa que sólo se pudieron determinar en 5,468 casos el origen de la infección y que en el 80% fue el consumo de quesos y leche «bronca».⁶

Las formas de transmisión al ser humano son principalmente la ingestión de productos de origen animal no pasteurizados, contacto directo con un animal infectado o por la inhalación de partículas. La ruta más común de transmisión es a través del consumo de productos no pasteurizados, principalmente leche, quesos, mantequilla y helados. Así mismo los trabajadores de mataderos, veterinarios, ganaderos y trabajadores de laboratorios tienen alto riesgo de adquirir la infección.⁷ En los últimos años la *Brucella* ha sido considerada como un arma biológica, pues se piensa que la liberación al medio ambiente de partículas que contengan esta bacteria produciría 82,500 casos nuevos de brucelosis.⁸ Otras rutas de transmisión menos frecuentes son a través de transfusiones de sangre y se ha propuesto que podría transmitirse por vía sexual y por leche materna. En estudios de seroprevalencia efectuados en bancos de sangre de la Ciudad de México del Instituto Mexicano del Seguro Social y del Hospital General de México se encontró una seroprevalencia del 3.6 y 2.8% respectivamente.^{9,10}

ETIOLOGÍA

Los microorganismos del género *Brucellae* son bacilos gram negativos, no encapsulados, inmóviles, no formadores de esporas, de crecimiento lento, aerobios estrictos e intra-

celulares facultativos.¹¹ En base a la subunidad 16S del rRNA, el género *Brucellae* es considerado como una alfa-2 proteobacteria y tiene una relación cercana desde el punto de vista filogenético con *Agrobacterium*, *Rickettsia*, *Rhizobium* y *Rhodobacter*, son oxidasa y catalasa positivos y no fermentan los azúcares.¹¹

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.¹¹ Las especies mencionadas tienen reservorios específicos, así como patogenicidad y virulencia diferente (*Cuadro I*). Hay que señalar que no se ha demostrado la infección entre seres humanos y que no se conoce por completo todos los reservorios.¹¹

Con respecto a la conformación estructural de la bacteria, ésta posee una membrana externa, la cual es rica en fosfatidilcolina y el componente más abundante es el lipopolisacárido (LPS), del cual se van a distinguir tres regiones: el lípido A, el núcleo y la cadena O, este último tiene mucha importancia, ya que con base al tipo de unión entre los residuos de N-formil perosamina, alfa 1-2 o alfa 1-3, se identifican dos configuraciones denominadas A y M que van a tener un papel importante en la determinación de las biovariedades.¹² Así mismo las *Brucellas* contienen una serie de proteínas de la membrana externa (PME), las cuales dependiendo de su peso molecular se van a clasificar en tres grupos: PME del grupo 1 (94 kilodaltons), PME del grupo 2 (34 a 40 kilodaltons) y PME del grupo 3 (30 kilodaltons).¹³ La importancia de estas proteínas radica en su alta especificidad, ya que no presentan reacciones cruzadas con otras especies de bacterias, siendo de gran utilidad para el diagnóstico serológico y para la eventual fabricación de vacunas.¹³

Con respecto a la estructura interna de la bacteria, ésta se va a constituir de proteínas citoplasmáticas, las cuales

van a ser específicas del género. Algunas proteínas como la glicoproteína A2 termo-resistente, la cual aparece en la fase activa de la infección y la proteína periplásmica BP26 van a formar parte de un antígeno denominado CP, el cual se utiliza como instrumento en las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada.^{11,13} El genoma de estas bacterias consiste en dos cromosomas circulares de 2.1 y 1.5 Mb.¹¹

PATOGENIA Y MODO DE TRANSMISIÓN

Las especies de *Brucella* carecen de los factores de virulencia clásicos como exotoxinas y endotoxinas, el lipopolisacárido S (LPS-S) es el mayor determinante de la virulencia de esta bacteria y la respuesta es predominantemente humoral, la cual es la responsable de conferir protección en contra de la infección por esta bacteria.^{11,14} Al momento de entrar al organismo las brucellas van a invadir las células del sistema fagocítico mononuclear y se van a desarrollar dentro de estas células, de manera inicial la respuesta es mediada por linfocitos T ayudadores tipo uno, los cuales en conjunto con la activación de macrófagos se encargan de eliminar a las células infectadas. En caso de no ser eliminadas, éstas llegarán por vía linfática a los ganglios regionales y de ahí penetran al sistema circulatorio, en donde son fagocitadas por los macrófagos y polimorfonucleares y son transportadas a los órganos del cuerpo humano, en los cuales pueden continuar multiplicándose a través de los fagocitos tisulares.^{12,14} Se cree que la supervivencia de la *Brucella* dentro de este tipo de células va a ser mediada por sustancias antioxidantes y por la producción de AMP y GMP cíclicos, los cuales van a inhibir la fusión de los fagosomas con los lisosomas, la activación del factor de necrosis tumoral alfa, la degranulación y la activación del sistema mieloperoxidasa.¹² Así mismo recientemente se han hecho investigaciones en relación a la producción de ureasa por parte de la bacteria, la cual aparentemente protege a la brucella durante su paso por la vía digestiva.¹¹ Todos estos factores de virulencia producidos por el microorganismo van a permitir la supervivencia a nivel intracelular de al menos 15 a 30% de las brucellas ingeridas y la posterior replicación de las mismas.¹¹

Existen diversos componentes del sistema inmune que juegan un papel importante en la respuesta a la infección por *Brucella*. Los neutrófilos van a ser las primeras células de defensa y posteriormente los macrófagos son activados mediante la interacción de la molécula CD14 y el LPS y van a activar linfocitos T ayudadores tipo uno a través de la producción de interleucina 12, los cuales van a producir otras citocinas como interleucinas 2, 3, 6, 12, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa. Finalmente la

Cuadro I. Especies de *Brucella*, reservorios naturales biotipos y virulencia.

Especie	Biotipo	Reservorio natural	Virulencia
<i>B. melitensis</i>	1 a 3	Cabras, ovejas	Alta
<i>B. abortus</i>	1, 6 y 9	Vacas	Moderada
<i>B. suis</i>	1 a 5	Cerdos, roedores	Alta
<i>B. canis</i>	Ninguno	Perros	Baja
<i>B. ovis</i>	Ninguno	Ovejas	Ninguna
<i>B. neotomae</i>	Ninguno	Roedores	Ninguna

Brucella es capaz de activar solamente el sistema humoral, mediante el LPS, produciendo de manera inicial anticuerpos IgM y posteriormente anticuerpos IgG ó IgA.^{11,12,14}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad tiene un modo de presentación aguda en la mitad de los casos con un periodo de incubación de dos a tres semanas, mientras que en la otra mitad de los pacientes infectados el cuadro clínico es insidioso con signos y síntomas inespecíficos que se desarrollan en un periodo de semanas a meses. Así mismo, 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.^{12,14}

Los síntomas en un 90% de los casos van a consistir en fiebre, cefalea, diaforesis, astenia, mialgias y artralgias. En un principio se describió que la fiebre seguía un patrón de exacerbaciones y remisiones a lo largo de los días, de ahí el sinónimo de «fiebre ondulante» como se conoció a esta enfermedad, sin embargo, en la actualidad se ha encontrado que la fiebre no sigue un patrón característico y que puede persistir durante varios días o semanas. Los signos más frecuentemente observados son: adenopatías en un 12 a 20%, de los casos, principalmente a nivel cervical e inguinal, así como hepatoesplenomegalia en un 30 a 50% de los pacientes.¹⁴

Existen formas localizadas de la enfermedad, las cuales generalmente se presentan hasta en un 30% de los pacientes.¹⁴ El sistema osteoarticular va a ser el más frecuentemente afectado y en estos casos la infección casi siempre obedece a *B. melitensis*; las principales formas de presentación son sacroileítis, la artritis periférica y la espondilodiscitis.

De las complicaciones genitourinarias, la orquiepididimitis representa la forma más frecuente. La afección del sistema nervioso central es poco común y se manifiesta como meningoencefalitis. La endocarditis es la afección cardiovascular más común y representa la mayor causa de mortalidad, afectando con mayor frecuencia a la válvula aórtica.¹⁴

Existe involucro del sistema gastrointestinal y hepático en un 30-60% de los casos.¹⁴ La afección hepática usualmente se manifiesta por elevación de enzimas hepáticas y hepatomegalia, aunque puede presentarse hepatitis granulomatosa y absceso hepático. En el cuadro II se anotan las formas localizadas de brucelosis.

Por mucho tiempo se empleó el término de brucelosis crónica a aquellos pacientes en los cuales la sintomatología tenía una duración mayor a un año. Sin embargo este término se ha abandonado.¹³

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.¹⁵ Los estudios de imagen demuestran anomalías sólo en las formas localizadas de brucelosis.

Cuadro II. Manifestaciones localizadas y complicaciones de la brucelosis.

Complicaciones	Manifestaciones
Osteoarticulares	<ul style="list-style-type: none"> • Artritis • Espondilitis • Sacroileítis • Bursitis • Osteomielitis • Sinovitis
Genitourinarias	<ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefritis • Nefritis intersticial • Orquitis • Epididimitis • Prostatitis • Cistitis
Neurológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Meningitis • Encefalitis • Mielitis y neuritis • Absceso cerebral • Depresión y psicosis
Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> • Endocarditis • Pericarditis • Miocarditis
Digestivas	<ul style="list-style-type: none"> • Absceso hepático • Hepatitis granulomatosa y difusa • Colecistitis
Cutáneas	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema nodoso • Vasculitis leucocitoclástica • Exantema (macular, papular, etc.)
Pulmonares	<ul style="list-style-type: none"> • Bronconeumonía • Neumopatía intersticial • Empiema • Adenopatía hiliar • Cavitación
Hematológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Coagulación intravascular • Anemia • Leucopenia • Trombocitopenia • Pancitopenia
Otras	<ul style="list-style-type: none"> • Uveítis y tiroiditis

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%. El desarrollo del microorganismo en el medio doble de Ruiz Castañeda habitualmente ocurre entre los siete y veintiún días, aunque existen casos de crecimiento tardío que pueden llegar hasta los 35 días;^{4,15} este método es uno de los más utilizados, aunque tiene la desventaja de que la bacteria crece lentamente. En la actualidad existen medios de cultivo de aislamiento rápido como los sistemas Bactec Plus, Vital Aer y el medio difásico que permiten la identificación del germen entre 60 y 160 horas, sin embargo, no todos los laboratorios cuentan con estos sistemas de cultivo.¹⁵

Desde el punto de vista serológico existen diversos métodos de detección, el más utilizado en nuestro medio es la aglutinación en placa, la cual se realiza de manera conjunta con la prueba de Widal y con una reacción cruzada con *proteus* OX-19, estas pruebas se han conocido desde hace muchos años como «reacciones febriles» (prueba de Widal-Huddleson); sin embargo, el problema de las pruebas de aglutinación en placa es su baja especificidad y actualmente no se recomienda su uso.

Otros métodos de diagnóstico serológico son: aglutinación con Rosa de Bengala, aglutinación en tubo (SAT), fijación del complemento, Coombs anti-brucella y ELISA.¹⁶ La aglutinación con Rosa de Bengala y la aglutinación en tubo son las pruebas serológicas más frecuentemente utilizadas por su rapidez y sencillez.¹³

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%.¹⁵ 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.¹⁵

La prueba de aglutinación en tubo (SAT) detecta anticuerpos contra la bacteria tanto de tipo IgM como de IgG.¹⁵ Un título $\geq 1:160$ se considera positivo; sin embargo en áreas endémicas, se recomiendan títulos $\geq 1:320$ y la prueba puede permanecer positiva por tiempo prolongado.^{13,15} 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.^{15,17}

Los anticuerpos detectados por método de aglutinación son anticuerpos divalentes que en casos de infección crónica suelen ser muy bajos,^{7,12} en estos casos se recomienda realizar la prueba de Coombs, la cual detecta anticuerpos IgG incompletos o también llamados univalentes.^{7,12}

La prueba de inmunoabsorción indirecta ligada a enzimas (ELISA) también permite detectar y cuantificar los anticuerpos IgG, IgM e IgA contra el lipopolisacárido de la bacteria, este método diagnóstico es más sensible y específico que el SAT y se recomienda en áreas endémicas y en individuos con recidivas de la enfermedad.^{13,15}

La prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es un método diagnóstico rápido para detectar a la *Brucella* en muestras de sangre, la prueba utiliza secuencias de RNA ribosomal (16S y 23S) y genes que codifican las proteínas Omp25 y Omp31.^{13,15} Otra ventaja de la PCR es que permite diferenciar las diferentes especies de *Brucella*; en un estudio realizado por Morata y colaboradores se demostró que la PCR mediante ELISA es una técnica que alcanza una sensibilidad hasta del 94.9% y una especificidad del 96.5%, por lo que se ha recomendado como el método diagnóstico de elección.²⁶ Así mismo se ha demostrado que la utilidad del PCR no sólo es como un recurso de diagnóstico, sino que también tiene implicaciones pronósticas, ya que puede ser utilizada como evaluación de la respuesta terapéutica; recientemente Vrioni y colaboradores lograron demostrar por medio de PCR en tiempo real que el DNA de *B. melitensis* persiste a pesar de existir curación clínica, lo anterior, podría explicar la razón de las recidivas de la enfermedad y plantearía la posibilidad de que la brucelosis una vez adquirida, permanece como una infección latente.^{27,28}

En el cuadro III se especifican los estudios recomendados de manera inicial para el diagnóstico de la brucelosis.

TRATAMIENTO

En los últimos quince años el tratamiento de la brucelosis ha despertado polémica a nivel mundial, ya que no se ha logrado implementar un régimen cien por ciento efectivo, existiendo hasta la fecha un porcentaje importante de pacientes que experimentan recidivas de la enfermedad a pesar de un tratamiento adecuado, el cual se calcula en un 60% de efectividad.⁷ Desde hace varios años se ha demostrado que la monoterapia como tratamiento de la brucelosis es inefectiva y que es necesaria la asociación de dos o más fármacos durante un periodo considerable, así mismo se debe incluir por lo menos un antibiótico con buena penetración a nivel intracelular.^{18,19}

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana publicada en 1994, con modificaciones realizadas en el año 2000, el tratamiento de la brucelosis aguda se administra, tal y como lo especifican las guías de la Organización Mundial de la Salud, de acuerdo a tres esquemas: El esquema (A) el cual es considerado como de elección en adultos y que consiste en la administración de una tetraciclina como la doxici-

Cuadro III. Estudios sugeridos de manera inicial en caso de sospecha de brucelosis.

Hemocultivos	Mantener durante al menos 30 días. Comunicar al personal de laboratorio de la sospecha de la enfermedad
Biometría hemática y VSG	Puede detectar alteraciones como leucopenia y la VSG elevada sugiere enfermedad local
Bioquímica	Se deben realizar pruebas de función renal y hepática
Ecocardiograma	En caso de sospecha de endocarditis o pericarditis
Resonancia magnética y TAC	Realizar en sospecha de sacroileítis, espondilitis, neurobrucelosis y artritis de cadera
Examen de LCR	En caso de sospecha de neurobrucelosis. Realizar tinción de Gram, citoquímico y cultivo
Serología	Rosa de Bengala: Rápida y accesible. Con una sensibilidad hasta del 99% y especificidad sólo del 40%. Seroaglutinación en tubo: Rápida y accesible. Prueba de referencia, se recomienda agregar 2-mercaptoetanol a la misma para detectar IgG

clina junto con un aminoglucósido, la gentamicina es el más recomendado. El esquema (B), considerado como de primera elección en niños, incluye la asociación de trimetoprim con sulfametoxazol con rifampicina y el esquema (C), recomendado en casos de fracaso terapéutico a los esquemas (A) y (B) engloba la administración de doxiciclina y rifampicina.^{19,20} El uso de quinolonas, tanto en monoterapia como en asociación con otro grupo de fármacos no ha demostrado buenos resultados.¹⁸ En el *cuadro IV* se muestran las dosis de cada uno de los esquemas sugeridos en la norma, así como algunas consideraciones especiales.

Existen diversos estudios que han comparado la efectividad de cada uno de estos regímenes y algunos de éstos sugieren la implementación de un triple esquema a base de doxiciclina, rifampicina y gentamicina, sin embargo aún faltan más estudios que apoyen este esquema.^{15,18} Con respecto a las formas localizadas de brucelosis, excepto en la endocarditis y la neurobrucelosis el tratamiento es el mismo. Se ha sugerido que en los casos de espondilodiscitis el tratamiento con tetraciclina y estreptomina es el más efectivo y en pacientes con abscesos hepáticos y esplénicos, el drenaje percutáneo y la esplenectomía son parte del tratamiento.^{15,19} En relación a la endocarditis, se ha sugerido el manejo antimicrobiano a base de doxicicli-

na, gentamicina, rifampicina y/o cotrimoxazol sin haberse establecido hasta el momento el tiempo de duración del tratamiento.^{15,19} En la neurobrucelosis el manejo de elección es a base de doxiciclina y rifampicina con o sin aminoglucósido y se sugiere continuar con los medicamentos hasta obtener un líquido cefalorraquídeo normal y hasta la normalización de los síntomas.^{15,19} Por lo general los pacientes con neurobrucelosis responden adecuadamente al tratamiento y rara vez presentan secuelas neurológicas.¹⁵

El tratamiento de la brucelosis en el embarazo cobra verdadera importancia, ya que en algunos estudios se demuestra que el manejo inmediato de esta enfermedad se acompaña de una disminución importante en el número de abortos, sin embargo debido a que todos los fármacos que existen para el tratamiento de la brucelosis cruzan la barrera placentaria, ha sido una limitante para establecer el tratamiento de elección.²⁹ Existen estudios que demuestran que la administración de rifampicina sola o en combinación con trimetoprim-sulfametoxazol es efectiva y segura tanto para la madre como para el producto.^{32,33} De ahí que actualmente la administración de rifampicina a dosis de 600 mg al día durante 6 semanas se considere como uno de los esquemas terapéuticos recomendados durante el embarazo.^{30,31}

Un porcentaje variable de enfermos sufren de episodios de recidiva de la enfermedad, los cuales se pueden manifestar a pesar de recibir el tratamiento adecuado y generalmente se van a presentar en los primeros seis meses posteriores a la suspensión del antibiótico y en estos casos se recomienda administrar el esquema (C) de la Organización Mundial de la Salud.^{13,14}

Finalmente, es importante mencionar que en los últimos cinco años han surgido estudios que involucran la administración de nuevos antibióticos como la tigeciclina, azitromicina o gentamicina encapsulada en liposomas, sin embargo se requieren más estudios en relación a estas nuevas alternativas.¹⁵ Así mismo no existe evidencia que sustente la administración de vacunas en humanos o de estimuladores del sistema inmunológico como el levamisol o el interferón en el tratamiento de la enfermedad.¹⁵

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad en general es bueno, con una mortalidad calculada del 3%.⁷ Con frecuencia cursa con recidivas, lo cual se relaciona con un deterioro en la calidad de vida de los pacientes, de ahí que el detectar la enfermedad e instaurar un tratamiento efectivo permitirá disminuir este riesgo.

Los factores de riesgo que se han relacionado con recidivas son: género masculino, cuenta plaquetaria menor a 150,000, presencia de hemocultivos positivos al momento

Cuadro IV. Esquemas de tratamiento sugeridos por la Organización Mundial de la Salud y aceptados por la Norma Oficial Mexicana.

Tipo de Esquema	Fármacos sugeridos, dosis y duración del tratamiento	Consideraciones en relación a los medicamentos
Esquema A	Tetraciclinas 500 mg tabs cada 6 h por 6 semanas	Tomarse dos horas antes de los alimentos con 500 mL de agua
Esquema B	Estreptomicina 1 g IM c/24 h por 21 días. Como alternativa gentamicina 5 mg/kg/día por 2 semanas. Rifampicina 300 mg tabs c/8 h por 21 días. Niños 20 mg/kg/día	Precaución en pacientes con nefropatía o alteraciones en audición y equilibrio. Disminución del efecto de anticoagulantes orales, hipoglicemiantes y anticonceptivos orales
Esquema C	Trimetoprim con sulfametoxazol (320/1,600 mg/día) 2 tabletas c/12 h por 21 días. Niños: 8/40 mg/kg/día Doxiciclina 200 mg tab c/24 h por seis semanas Rifampicina 600-900 mg c/24 h por seis semanas	Seguimiento de los niveles de ácido fólico. Tomarse dos horas antes de los alimentos con 500 mL de agua y no ingerirse con productos lácteos ni antiácidos La rifampicina disminuye el efecto de anticonceptivos orales, hipoglucemiantes orales y anticoagulantes.

del diagnóstico, duración de los síntomas menor a diez días antes de iniciar tratamiento, fiebre de más de 38.3 grados y el tratamiento con antibióticos no recomendados.¹⁴

PREVENCIÓN

Una de las principales fuentes de transmisión de la brucelosis para el humano es el contacto directo con animales y enfermos, así como con la ingesta de productos de animales contaminados, por lo que un objetivo importante en la prevención de la infección es la vacunación del ganado y la eliminación o curación de los animales infectados.^{21,22,25} Así mismo el uso de guantes, mascarilla y bata constituyen medidas importantes de prevención de la brucelosis transmitida por secreciones de animales con brucelosis.²³ Con respecto a la brucelosis transmitida en el laboratorio, se recomiendan unidades con medidas de prevención nivel 3 en los lugares de investigación y dar tratamiento profiláctico por seis semanas en caso de contacto con el patógeno.^{24,25} Finalmente la pasteurización de la leche y productos lácteos es de vital importancia en los países en donde la brucelosis es endémica.^{23,24}

CONCLUSIÓN

La brucelosis es una enfermedad que conlleva un reto diagnóstico para el médico, ya que el cuadro clínico es inespecífico y es una bacteria que no responde adecuadamente a los antibióticos. La infección genera importantes pérdi-

das económicas en los países de mayor incidencia, de ahí que en caso de tener una alta sospecha de la enfermedad se deben de agotar todos los medios diagnósticos necesarios para confirmarla. El tener presente este padecimiento va a permitir su diagnóstico oportuno y la aplicación adecuada de las medidas preventivas seguramente redundará en una disminución de los casos y contribuirá de manera importante a la lucha contra la brucelosis.

REFERENCIAS

1. Pappas G, Papadimitrou P, Akritidis N, Christou L et al. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 91-99.
2. Ruiz CM. *Introducción histórica*. En: Ruiz Castañeda M. Brucelosis. La Prensa Médica Mexicana. México, 1990. 7 ed. 2-13.
3. Laval E. Contribución al estudio histórico de la brucelosis en Chile. *Rev Chil Infect* 2006; 23(4): 362-66.
4. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2325-36.
5. *Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica*. Casos por entidad federativa de enfermedades zoonóticas hasta la semana epidemiológica 52 del 2007. Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud de los Estados Unidos Mexicanos.
6. *Sistema único automatizado de vigilancia epidemiológica (SUA-VE)*. Resumen Anual 1990-2000.
7. Sbriglio JL, Sbriglio H, Sainz S. Brucelosis. *Revista Bioanálisis* 2007; 19-22.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Suspected brucellosis case prompts investigation of possible bioterrorism-related activity. *MMWR* 2000; 49(23): 509-12.
9. Hernández A, García P, Cruz A, Rojo J. Seroprevalencia de brucelosis en donantes de sangre del Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex* 1999; 62(2): 107-12.

10. Torres JC, López A, García RM, Gutiérrez JN. Seroprevalencia de anticuerpos anti-*Brucella* en disponentes de sangre con fines terapéuticos en tres bancos de sangre del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Gac Méd Méx* 2004; 140(4): 391-98.
11. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian Journal of Medical Microbiology* 2007; 25(3): 188-202.
12. Castro HA, González SR, Prat MI. Brucelosis: Una revisión práctica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2005; 39(2): 203-16.
13. Rodríguez M, Solera J, Sánchez L, Álvarez M. Brucelosis. Aspectos patogénicos. Clínica, diagnóstico y tratamiento. Formas específicas de la enfermedad. *Medicine* 1998; 7(79): 3651-3658.
14. Segura JC. Brucelosis. *Guías Clínicas* 2005; 5(25): 1-6.
15. Tawfiq JA. Therapeutic options for human brucellosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6(1): 109-20.
16. Serra J, Viñas M. Laboratory diagnosis of brucellosis in a rural endemic area in northeastern Spain. *Int microbiol* 2004; 7: 53-58.
17. Rubio M, del Pozo JL, Hernández JM, Dorronsoro I et al. Diagnóstico de la brucelosis humana. Influencia del pH en la prueba de seroaglutinación y sobre la actividad aglutinante de los anticuerpos IgM, IgG e IgA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20(4): 144-9.
18. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2008; 25(1): 1-8.
19. World Health Organization. *Brucellosis in humans and animals*. WHO/CDS/EPR/2006.7.
20. Norma Oficial Mexicana NOM-022-SSA2-1994. Para la prevención y control de la brucelosis en el hombre.
21. López MA. *Vacunas en la brucelosis humana*. En: Escobar J.L. Vacunas, ciencia y salud. Secretaría de Salud. México, 1992: 509-20.
22. Estein SM. Brucelosis: inmunidad y vacunación. *Revista electrónica de veterinaria* 2006; 7(5): 1-25.
23. Rabinowitz P, Gordon Z, Odofin L. Pet-Related infections. *Am Fam Physician* 2007; 76(9): 1314-22.
24. Norma Oficial Mexicana NOM-041-ZOO-1995. Campaña Nacional contra la Brucelosis en los Animales.
25. Rodríguez ME, Pousa A, Pons C, Larrosa A, Sánchez LP et al. La brucelosis como enfermedad profesional: estudio de un brote de transmisión aérea en un matadero. *Rev Esp Salud Pública* 2001; 75(2): 159-70.
26. Morata P, Queipo MI, Reguera JM, García MA et al. Development and evaluation of a PCR-enzyme-linked immunoabsorbent assay for diagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41(1): 144-48.
27. Navarro E, Segura JC, Castano MJ, Solera J. Use of real-time quantitative polymerase chain reaction to monitor the evolution of *Brucella melitensis* DNA load during therapy and post-therapy follow-up in patients with brucellosis. *CID* 2006; 42(9): 1266-73.
28. Vrioni G, Pappas G, Priavali E, Gartzonika C et al. An eternal microbe: *Brucella* DNA load persists for years after clinical cure. *CID* 2008; 46: 131-6.
29. Elshamy M, Ahmed A. The effects of maternal brucellosis on pregnancy outcome. *J Infect Developing Countries* 2008; 2(3): 230-34.
30. Sauret JM, Vilissova N. Human brucellosis. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15(5): 401-6.
31. Figueroa R, Rojas L, Marcano ES. Brucellosis in pregnancy: course and perinatal results. *Gynecol Obstet Mex* 1995; 63: 190-5.
32. Ozbay K, Inanmis RA. Successful treatment of brucellosis in a twin pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006; 33(1): 61-2.
33. Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Brucellosis in a pregnant women. *Clin Infect Dis* 2001; 32(8): 1172-77.