

BRUCELOSIS

Carrillo P. Carlos^{1,2}, Gotuzzo Eduardo³

La Brucelosis humana es una enfermedad zoonótica que se presenta en Latinoamérica, en los países del mediterráneo (España, Italia, Grecia) y de Arabia (Iraq, Kuwait). De acuerdo a la información de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC, USA), el número de casos disminuyó de 6 147 en 1947 a 104 en 1991 por la erradicación moderna de la Brucelosis bovina, fundamentalmente mediante la pasteurización de la leche y productos lácteos.

La mayoría de los casos de Brucelosis humana en Estados Unidos de Norteamérica están vinculados a la exposición ocupacional a *Brucella abortus*. Los afectados son principalmente hombres y ocasionalmente personal de laboratorio y técnicos. Sin embargo en Texas y Florida la ingestión de productos lácteos no pasteurizados constituye el mecanismo común siendo el patógeno responsable la *Brucella melitensis*, que ataca en igual proporción a hombres y mujeres y algunas veces a niños. La *Brucella melitensis* produce los cuadros clínicos mas severos y puede originar la forma crónica. La incidencia de ataque es alta, especialmente en los brotes familiares, con raras formas subclínicas. La *Brucella abortus* produce una infección moderada con baja incidencia de ataque (menor al 10 por ciento) y mas formas subclínicas.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La Brucelosis es una de las enfermedades con mayores características proteiformes porque puede comprometer cualquier sistema orgánico. Preferimos dividir las en tres variedades clínicas.

Brucelosis Aguda

Generalmente acompañada por fiebre alta, principalmente vespertina, con malestar general, dolor de cabeza, sudoración, artralgias, y dolores musculares. En la mayoría de los casos se refiere estreñimiento, dolor de espalda, y pérdida de peso

- 1 M.D. PhD. Jefe del Instituto Nacional de Salud,
- 2 Profesor Principal, Departamento Académico de Microbiología, Universidad Peruana Cayetano Heredia. AP. 4314 Lima 100, Perú.
- 3 M.D. FACP. Director del Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt", Profesor Principal de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

(puede llegar a 20 libras en dos meses). Generalmente, se detecta hepatitis granulomatosa, desórdenes hermatológicos y compromiso articular (especialmente artritis periférica y sacroileítis)

En esta forma de enfermedad cualquiera de las pruebas de aglutinación rutinaria ofrece un diagnóstico apropiado (IF, o Inmunofluorescencia, ELISA o Enzima inmunoensayo, CIE o counter inmunoelectroforesis; y la prueba de Rosa de Bengala) con alta especificidad y sensibilidad. Raras veces la *Francisella tularensis* y la *Yersinia enterocolitica* pueden originar falsos positivos. Durante la epidemia del Cólera en America Latina, se ha demostrado reacción cruzada entre *Vibrio cholerae* y *Brucella* en forma significativa, produciéndose serología falso-positiva a *Brucella* en pacientes con cólera. Aún los vacunados contra el cólera producen reacciones falso positivas transitoriamente.

El medio de cultivo Ruiz-Castañeda modificado por Carrillo [adicionado con 0.025 por ciento de sulfurato de fosfato sódico (SPS) y 0.05 por ciento de cisteína] incrementa el aislamiento de la *Brucella*. En la forma aguda, dos cultivos de sangre son tan eficientes como un cultivo de médula ósea.

BRUCELOSIS SUBAGUDA

La forma subaguda (fiebre ondulante o fiebre de Malta) es la forma típica y clásica descrita en áreas endémicas. Se presenta con fiebre baja intermitente, frecuentemente con compromiso articular (artritis periférica, sacroileítis y/o espondilitis), alteraciones hematológicas (p.c. pancitopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica), o daño hepático (hepatitis granulomatosa).

Los pacientes con tratamiento incompleto son también incluidos en esta forma clínica de Brucelosis.

En esta variedad de la enfermedad la prueba del 2-Mercaptoetanol detecta la inmunoglobulina IgG, y los títulos mayores de 1:80 definen la actividad de la infección.

La *Brucellase* aisla en el 40 a 70 por ciento de hemocultivos seriados, el miclo cultivo (0.5 a 1.0 ml de aspirado medular de la cresta iliaca) permite su aislamiento en el 90 por ciento de estos pacientes.

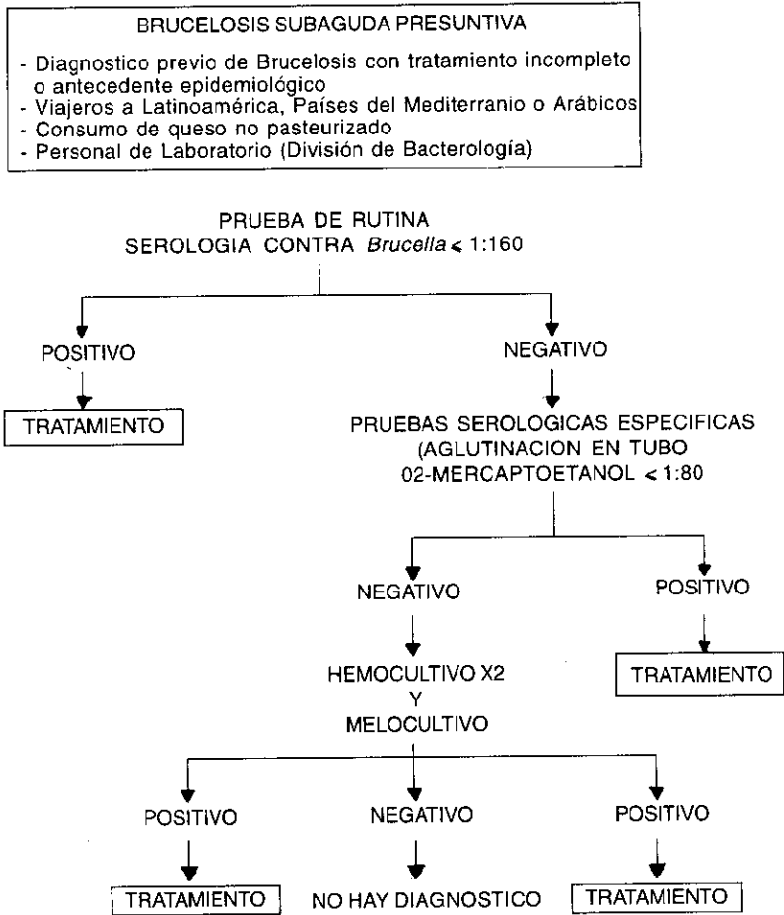


Fig. 1. Algoritmo para la evaluación y tratamiento de la brucelosis subaguda

BRUCELOSIS CRONICA

En la forma crónica con mas de un año de enfermedad, generalmente se presenta un cuadro afebril con mialgia, fatiga, depresión, artralgias, y otros. El diagnóstico diferencial mas importante es el síndrome de fatiga crónica.

Otras formas localizadas son la uveítis granulomatosa o recurrente y la espondilitis. Son raras las artritis periféricas y la sacroileítis.

Esta variedad de enfermedad la produce principalmente la *B. melitensis*. Se le encuentra en adultos mayores de 30 años de edad, hombres o mujeres, especialmente mayores de 50 años de edad, y es rara en niños.

Las pruebas serológicas de rutina y los hemocultivos proporcionan un diagnóstico de solo 10 a 20 por ciento por vez. Recomendamos la prueba de Coomb específica para *Brucella* o los

anticuerpos bloqueadores. El mielo cultivo proporciona en nuestra experiencia una positividad de aislamiento en el 50 a 75 por ciento de los pacientes.

TERAPIA

La característica de desarrollo intracelular de la *Brucella* ocasiona que el tratamiento de la enfermedad se constituya en un reto, especialmente en las formas subaguda y crónica.

Los antibióticos a ser utilizados deberán tener no solo actividad *in vitro*, sino también la concentración intracelular debe ser la adecuada.

Las tetraciclinas han mostrado una excelente actividad *in vitro* en trabajos realizados en todo el mundo. El CMI⁹⁰ (concentración mínima inhibitoria) ha sido de 2ug/ml para la tetraciclina y 0.125 ug/ml para la doxiciclina en encuestas de

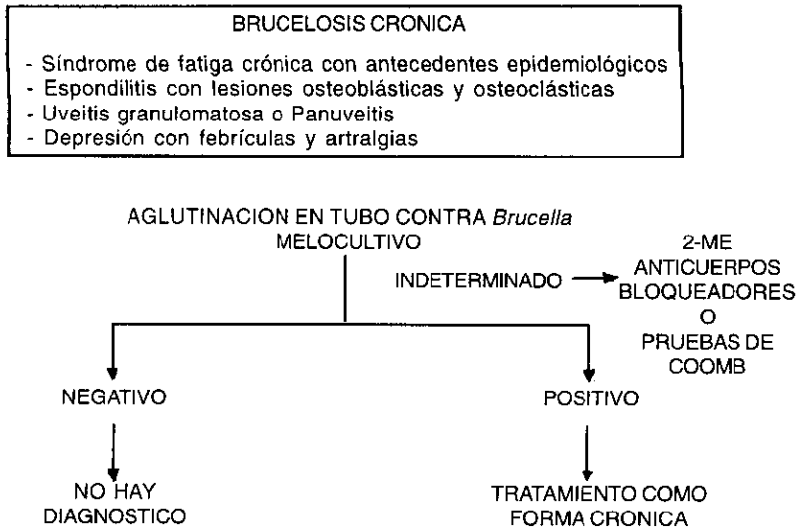


Fig. 2 Algoritmo para la evaluación y tratamiento de la Brucelosis crónica.

susceptibilidad antibiótica en el Perú. Durante los últimos 25 años los niveles de actividad antibiótica de la tetraciclina contra la *B. melitensis* no han cambiado, lo cual es excelente, ya que ella es nuestra droga de elección.

Además, tanto la oxitetraciclina como la doxiciclina muestran que la concentración mínima bactericida (CMB) es igual a la concentración mínima inhibitoria (CMI). Todas estas características en conjunto con la experiencia mundial señalan a la tetraciclina como la droga clave para el tratamiento.

Las diferencias que existen entre las tetraciclinas son tolerancia, dosificación y perfil de seguridad; sin embargo, las recientes poseen mejor tolerancia y menos efectos colaterales pudiendo ser utilizadas con los alimentos sin reducir su eficacia. Preferimos el empleo de la doxiciclina o de la minociclina.

Otro aspecto importante es la necesidad de combinar los antibióticos para reducir la frecuencia de las recaídas. La mayoría de otros antibióticos pueden reducir la fiebre, pero la recurrencia es alta.

La Rifampicina ha sido considerada como un agente terapéutico preferencial debido a su excelente actividad *in vitro* y su concentración intracelular. La posibilidad de una rápida

resistencia se ha demostrado en nuestros experimentos, cuando 5 de 10 cepas expuestas *in vitro* a la rifampicina desarrollaron resistencia al séptimo día.

El tercer grupo de antibióticos contra la *Brucella* son los aminoglucósidos, que tienen buena actividad *in vitro* y buena respuesta clínica. Los estudios más numerosos han sido realizados con la estreptomycin; sin embargo la gentamicina, netilmicina y amicacina muestran los mismos y aún mejores resultados en ensayos abiertos.

Se han realizado estudios comparativos entre combinaciones de doxiciclina/rifampicina (D-R) versus doxiciclina/estreptomycin (D-S). Ambos esquemas muestran un elevado promedio de curación (más del 95 por ciento); sin embargo, D-S posee el más bajo índice de recaídas.

Los niveles de doxiciclina en el plasma de los pacientes tratados con rifampicina fueron significativamente más bajos que en aquellos pacientes tratados con D-S. Los pacientes que eran acetiladores rápidos poseían niveles aún menores debido a sus índices de eliminación más elevados. Además, la vida-media y el área bajo la curva fueron significativamente inferiores en estos pacientes. Toda esta nueva información sugiere que las recaídas podrían ser el resultado de esta interrelación.

Adultos

Nuestro tratamiento estándar propuesto para los pacientes adultos es: Doxiciclina oral 100 mg dos veces al día durante 45 días, adicionándose 1g de estreptomycin IMP, diario durante 2 semanas (prolongar el tratamiento con estreptomycin a mas de 2 semanas no ha demostrado que sea mas efectivo), o Doxiciclina 100 mg dos veces al día con 600 mg de Rifampicina diaria, ambos durante 45 días. Sólo en casos de espondilitis, endocarditis, o absceso cerebral se prolonga el tratamiento hasta 3 meses.

En la Brucelosis crónica preferimos el uso del tratamiento estándar de 45 días, continuando con doxiciclina solo durante 3 meses. Algunos expertos recomiendan agregar Levamisole para esta forma especial durante 3 meses.

Niños

En los niños menores de 8 años de edad, las tetraciclinas no deben ser utilizadas. La combinación de rifampicina 15 a 20 mg por kilo de peso, una vez al día durante 4 semanas y los amino glucósidos a dosis estándar de 5 a 10 días es de gran efectividad en los niños.

El uso de cotrimoxazole también ha sido recomendado en los niños. El cotrimoxazole puede ser usado en dosis de 240 mg cada 12 horas durante 4 semanas, adicionado de rifampicina 20 mg por kilo de peso una vez al día durante 4 semanas. Este esquema posee un alto nivel de tolerancia, y pocos efectos adversos; sin embargo, la eficacia no es tan aceptable como en otros esquemas. Existen reportes que muestran excelentes resultados usando co-trimoxazole durante 4 semanas, agregandose gentamicina por 5 a 10 días.

Embarazo y Brucelosis

La Brucelosis durante el embarazo constituye un problema delicado, debido a que la mejor droga recomendada para ser utilizada debe ser evitada y tanto la evolución clínica como el pronóstico fetal no es alentador.

En nuestra experiencia con mas de 70 mujeres embarazadas con Brucelosis, el tratamiento precoz y adecuado ha demostrado una excelente evolución del embarazo, los recién nacidos fueron normales. Sin embargo, cuando el tratamiento se inició tardíamente, el pronóstico fue malo.

El mejor esquema de tratamiento lo constituye el cotrimoxazole mas rifampicina durante 4 a 6 semanas. Debe administrarse suplemento de ácido fólico.

Otra opción terapéutica lo constituye los aminogluósidos durante 10 días adicionándose rifampicina o cotrimoxazole por 4 a 6 semanas.

Otros Antibióticos

Algunas drogas, tales como cloramfemicol, eritromicina, ampicilina y cefalosporinas, muestran moderada actividad in vitro, pero la experiencia clínica no es tan buena como con los otros antibióticos.

Recientemente, las fluoroquinolonas han mostrado una mejor actividad in vitro, y una muy buena penetración intracelular. Sin embargo, algunos experimentos han demostrado que la norfloxacina y la ciprofloxacina poseen menor eficacia clínica. Solamente la ofloxacina en un ensayo mostró buena eficacia.

Esteroides

Nosotros recomendamos los corticoesteroides sólo durante 3 a 4 semanas en casos de uveítis y de 2 a 10 semanas en la púrpura trombocitopénica severa. Si no hay respuesta, se mantiene la administración de esteroides durante 2 a 4 meses. Si despues de este período de tratamiento la trombocitopenia persiste, se recomienda la esplenectomía.

BIBLIOGRAFIA

1. Ariza JF, Gudiol R, Pallares PF, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus rifampin plus streptomycin: A randomized double-blind study. *Ann Intern Med* 1992; 117:25-30.
2. Colmenero JD, Fernández-Gallardo LC, Agundez JAG, et al. Possible implication of doxycycline-rifampin interaction for treatment of brucellosis. *Antimicrob Agent Chemother* 1994; 38:2798-2802.
3. Gotuzzo E, Carrillo C. Brucella arthritis. In: Espinoza L, Goldberg D, Arnett F, Alarcon G, eds. *Infections in the rheumatic diseases*. Orlando, Fla.: Grune & Stratton, 1988.
4. Monir Mad Kour M. Brucellosis. Editorial. Cambridge, UK: Butter-worths, 1989.
5. Solera J, Martínez-Alfaro E, Saez L. meta-análisis sobre la eficacia de la combinación de rifampicina y doxiciclina en el tratamiento de la brucelosis humana. *Med Clin (Barc)* 1994; 102:731-738.
6. Young EJ. Human brucellosis. *Rev Infect Dis* 1983; 15:821-832.
7. Zava'a-Trujillo I, Nava-Zavala A, Guerra-Cácores J, et al. Brucellosis. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8:225-241
8. Carrillo C, Gotuzzo E. Brucellosis. In: Schlossberg D. (ed) *Current Therapy os Infectious Disease* Mosby, 1995.
9. Gotuzo E, Carrillo C. Brucella. In: Gorbach S, Bartlett JG, Blacklow NR. W.B. Saunder, 1993