

BRUCELOSIS

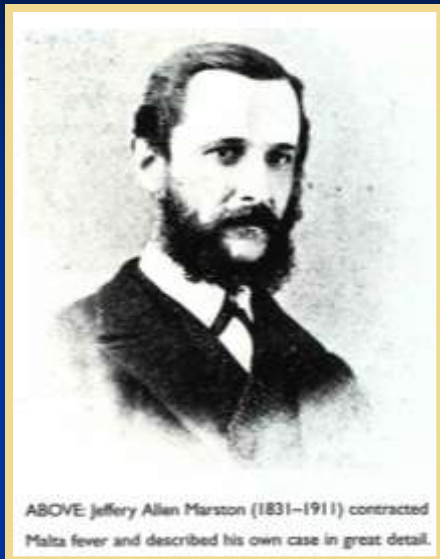
ASPECTOS HISTORICOS

EVOLUCION DEL CONOCIMIENTO DE
LA ENFERMEDAD

ASPECTOS HISTORICOS

- 450 AC. HIPOCRATES (EPIDEMIAS): describió una enfermedad caracterizada por fiebre recurrente y muerte, de 4 meses de duración.
- 1810 SIR WILLIAM BURNET: médico de la Armada Británica. Diferenció distintos patrones de fiebre observados en soldados destacados en la región del mar Mediterráneo.

ASPECTOS HISTORICOS



- **JEFFREY A. MARSTON:** cirujano de la Armada Británica. En 1863 publicó la primera descripción de la enfermedad que él mismo contrajo, mientras prestaba servicios en la Guarnición Militar Británica de la isla de Malta. Características: fiebre irregular de 30 – 90 días, síntomas gastrointestinales, dolores musculares y articulares.
“Mediterranean Remittent Fever”



- **DAVID BRUCE:** coronel médico de la Armada Británica. El 9 de julio de 1887 aisló la bacteria que llamó **Micrococcus melitensis**, a partir del bazo de un soldado muerto por la enfermedad. Más tarde observó que las cabras eran el principal reservorio y fuente de la infección, aislando la bacteria de la sangre, orina y leche de los animales. Este descubrimiento ayudó a explicar la epidemiología de la infección.

BRUCELOSIS EN LA ARGENTINA:

BRUCELOSIS EN ANIMALES

- **BERNIER** en 1892: describió los primeros casos presuntos de brucelosis en animales de la provincia de Buenos Aires.
- **VILLAFañE** en 1913 Y **ROSENBUSCH** en 1917: confirmaron la existencia de la infección en rodeos de distintos puntos del País.
- RUPPERT en 1925 notificó el aislamiento de *Brucella abortus* de la leche de una vaca.
- En 1947 se calculaba que mas del 20% de las vacas lecheras estaban infectadas.
- Hacia 1951 se había detectado brucelosis bovina en casi todas las Provincias Argentinas.

BRUCELOSIS EN LA ARGENTINA

HOMENAJE A LOS PIONEROS

BRUCELOSIS EN HUMANOS

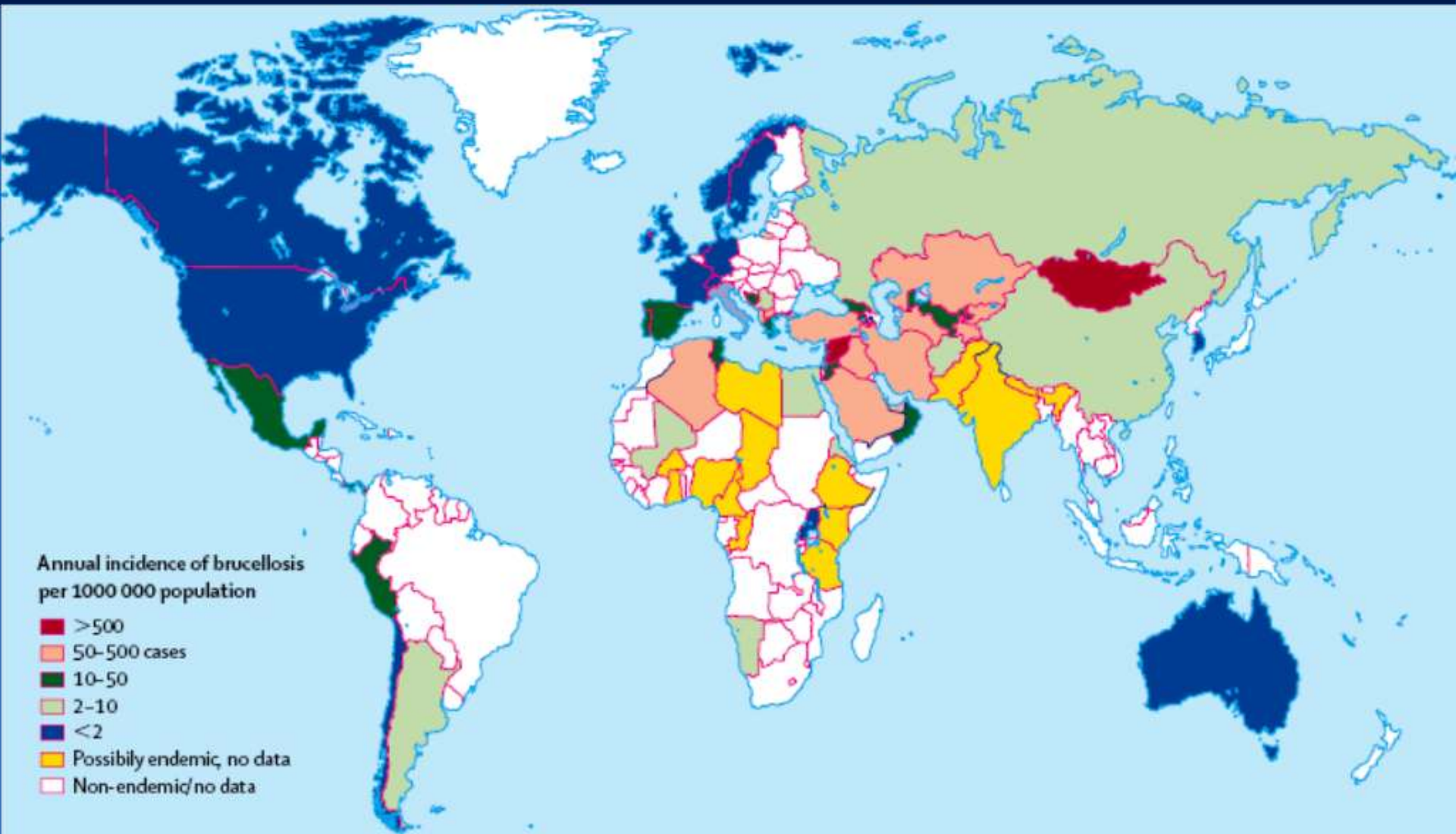
- **Dr. ALEJANDRO FORNASIO** (año 1922). Confirmado y publicado por los Dres. RAUL DESSY Y ENRIQUE LORENZELLI: *“habiendo llegado al Instituto Biológico Argentino, proveniente de Gral. Cabrera, provincia de Santa Fe la sangre de una enferma en la cual el diagnóstico clínico de fiebre de Malta, hecho por el Dr. Fornasio; fue confirmado por la prueba de la aglutinación (positiva hasta 1:1800 con suero natural y con suero calentado a 55°C)”*
- **Dr. ERNESTO MOLINELLI**: en 1932 describió el primer caso autóctono de brucelosis humana en la Capital Federal, “en un inspector de reses vacunas del Frigorífico y Matadero Municipal”.

RECONOCIMIENTO Y GRATITUD A LOS CONTEMPORANEOS

- **DR. ARNO TUROVETZKY.** Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz". Gob. De la Ciudad de Buenos Aires.
- **PROF. DR. OLINDO A. MARTINO.** Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz". Gob. De la Ciudad de Buenos Aires.
- **DR. JORGE C. WALLACH.** Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz". Gob. De la Ciudad de Buenos Aires.
- **DRA NIDIA E. LUCERO.** Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Laboratorio Nacional de Diagnóstico de Brucelosis Humana. (Integrantes: **Sandra Ayala, Gabriela Escobar, Deborah Hasan**)

MAGNITUD DE LA INFECCION

MAPA DE LA BRUCELOSIS HUMANA EN EL MUNDO



Georgios Pappas, Photini Papadimitriou, Nikolaos Akritidis, Leonidas Christou, Epameinondas V Tsianos
Lancet Infect Dis 2006; 6: 91-99

SITUACION EN AMERICA

Country and reference	Incidence (annual cases per million of population)
North America	
Canada ⁷	0.09
USA ¹⁷	0.4
Mexico ¹⁸	28.7
Central and South America	
Argentina ⁹	8.4
Chile ⁷	0.6
Colombia ⁷	1.85
Guatemala ¹⁶	15.7
Panama ⁷	10.1
Peru ⁷	34.9

“With the exception of Peru and Argentina, South America should be excluded from the highly endemic global zones of human brucellosis.”

Lancet Infect Dis 2006; 6: 91–99

PATOGENIA

- FACTORES DEL AMBIENTE
- FACTORES DEL AGENTE
- FACTORES DEL HUESPED

DEBILIDADES EN EL ESTUDIO DE LA PATOGENIA DE LA INFECCION EN HUMANOS

- Falta de modelos experimentales adecuados
- Diferencias patobiológicas entre los huéspedes susceptibles.
- Variaciones en la patogenicidad de las especies de Brucella
- Diferencias en relación a otras bacterias Gram -

FACTORES DEL AMBIENTE

- ESPECIES Y SEROTIPOS PREVALENTES EN DIFERENTES AREAS GEOGRAFICAS
- FUENTES DE INFECCIÓN
- VIAS DE TRANSMISION
- TIPOS DE EXPOSICION

ESPECIES DE BRUCELLA – HUESPEDES PREFERENCIALES

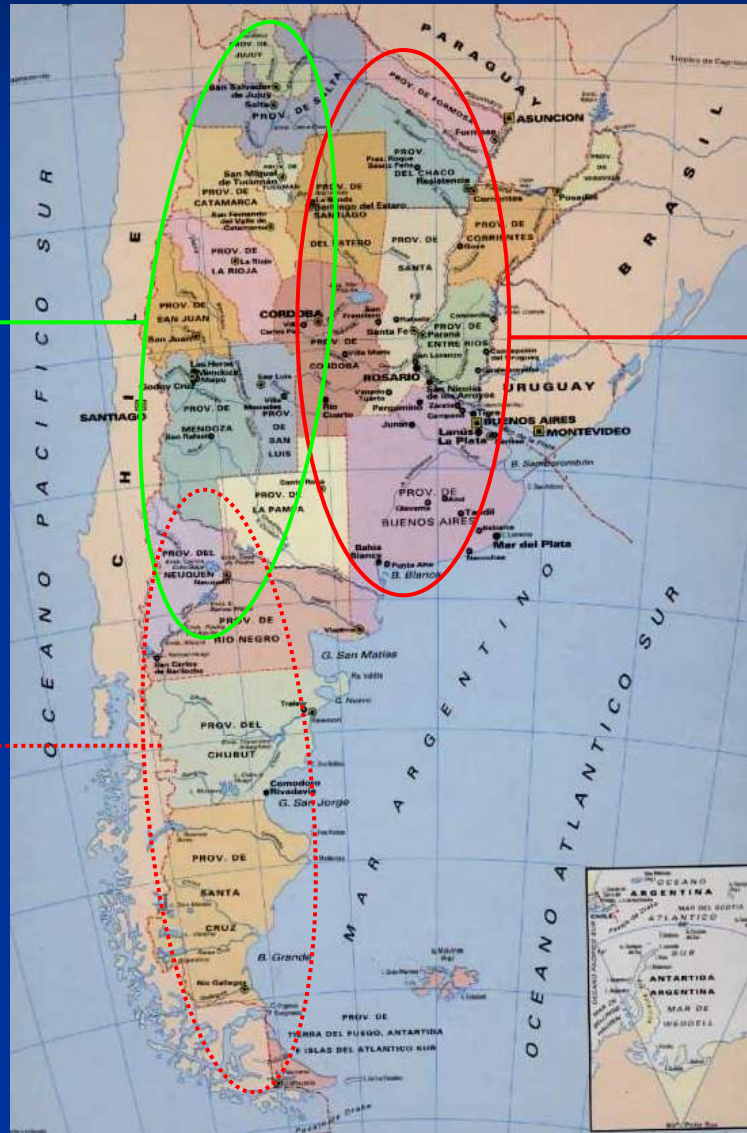
- *B. melitensis*. (Bruce 1887) *Biotipos 1, 2, 3*, Caprinos, ovinos
- *B. abortus*. (Bang 1895) *Biotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9* Bovinos.
- *B. suis*. (Traum 1914) *Biotipos 1, 2, 3, (4 – 5)* Porcinos. (liebres, ratones)
- *B. ovis*. (Van Drimmelen 1953) Ovinos.
- *B. canis*. (Carmichael 1968) Cánidos.
- *B. neotomae*. (Stoenner y Lackman 1957) Ratones.
- *B. cetaceae*. Cetáceos.
- *B. maris*. (Ewalt y Ross 1994)
- *B. pinnipediae*. Focas, morsas.
- *B. microti*. (Scholtz y Hubalek 2000) Ratas (*Microtus arvalis*)

DISTRIBUCION DE LAS PRINCIPALES ESPECIES PATOGENAS

Brucella melitensis (L)

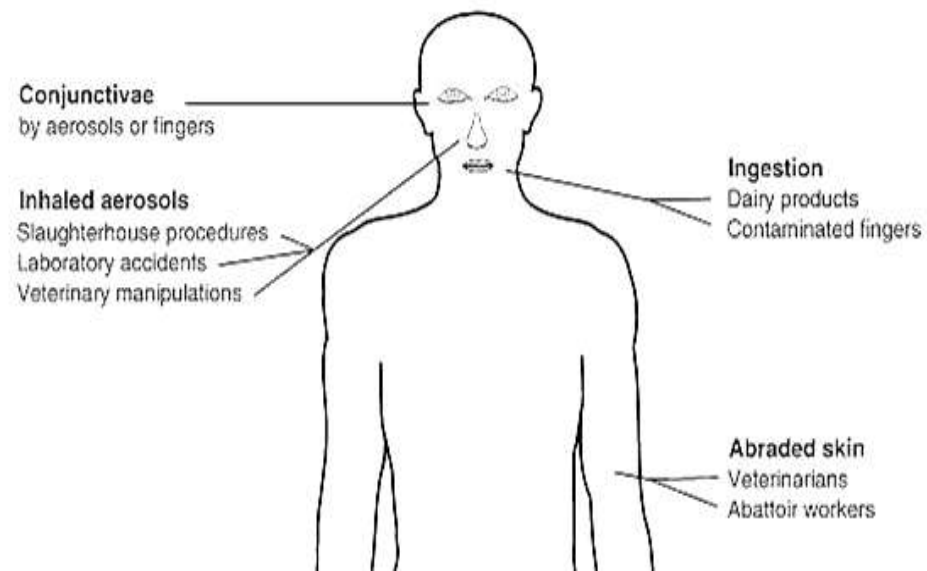
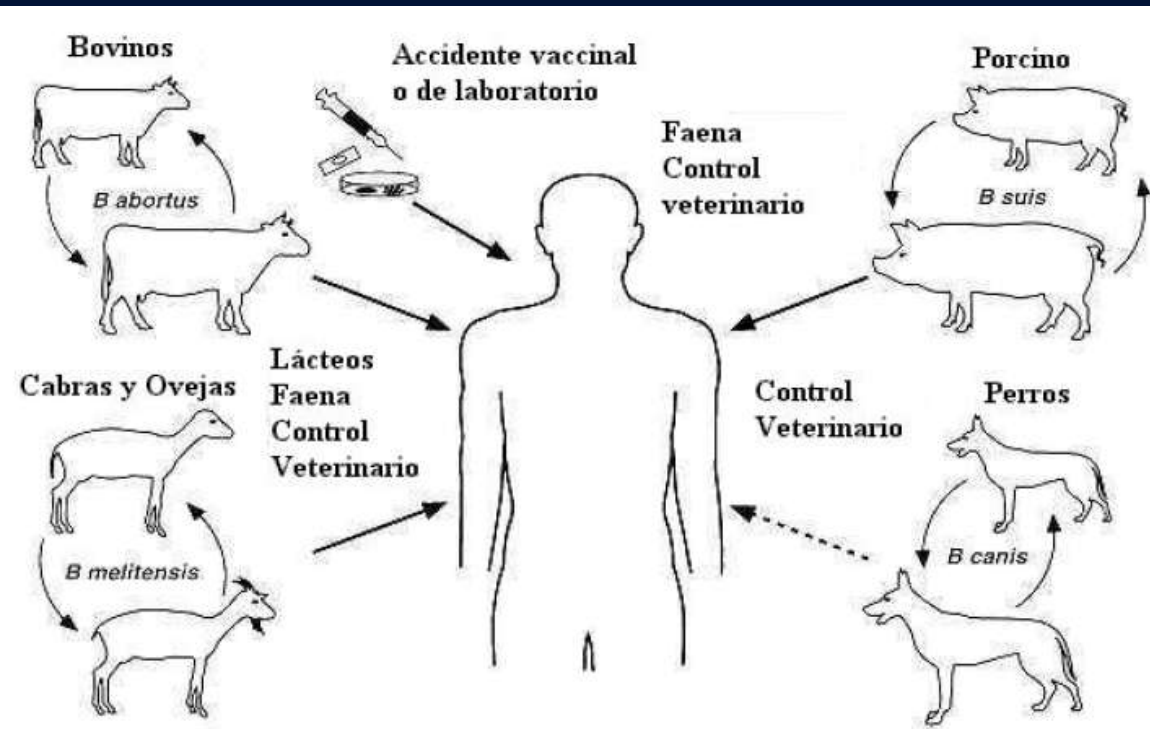
Brucella abortus (L)
Brucella suis (L)

Brucella abortus (L).....



FUENTES Y VIAS DE INFECCION

G.G. Alton J.R.L. Forsyth



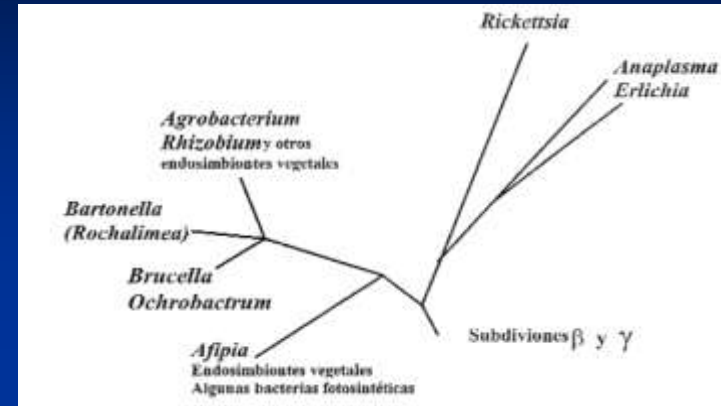
PERSISTENCIA DE BRUCELLA EN EL AMBIENTE

ACTA BIOQUIM. CLIN. LAT. 2005; 39 (2): 203 - 16

<i>Material</i>	<i>Tiempo de supervivencia</i>
Suelo y estiércol	80 días
Polvo	15-40 días
Leche a temperatura ambiente	2-4 días
Flúidos y secreciones en verano	10-30 minutos
Lanas de depósitos	110 días
Agua a 37 °C y pH 7,5	menos de 1 día
Agua a 8 °C y pH 6,5	más de 57 días
Fetos mantenidos a la sombra	6-8 meses
Descarga vaginal mantenida en hielo	7 meses
Manteca a 8 °C	1-2 meses
Cuero manchado con excremento de vaca	21 días
Paja	29 días
Grasa de ordeño	9 días
Heces bovinas naturales	1-100 días
Tierra húmeda a temperatura ambiente	66 días
Tierra desecada a temperatura ambiente	4 días.

FACTORES DEL AGENTE

- **Ubicación taxonómica:** alfa 2 Proteobacterias: *Agrobacterium*, *Brucella*, *Rickettsia*, *Rhizobium*, *Rhodobacter*



- **Estructura y composición química:**

- Membrana cel.:
 - Lipopolisacárido (LPS)
 - Proteínas de membrana externa (OMP)

- Componentes citosólicos:

-Proteínas antigénicas

glicoproteína A	} Ag CP
proteína 17 kDa	
prot. perip. BP26	

- Composición genética:

- 58 – 59% de G + C. $3,2 \times 10^6$ p. de b.
- Dos cromosomas circulares.
- Ausencia de plásmidos.

FACTORES DEL HUESPED

INMUNIDAD EN LA INFECCION POR BRUCELLA

OPSONIZACION: complemento.

■ INMUNIDAD INNATA:

FAGOCITOSIS: neutrófilos, macrófagos, cel NK.

FUNCIONES: -reducción del número inicial de bacterias infectantes
-iniciar la producción de interleuquinas para la respuesta Th1.

HUMORAL: linfocitos B: IgM, IgG (isotipos IgG2A, IgG3, IgA.

■ INMUNIDAD ADAPTATIVA: CELULAR: linfocitos T: CD4⁺, CD8⁺, T γ δ macrófagos activados.

MEDIADORES: TNF α , IFN γ , IL-1, IL-6, IL-12

FUNCIONES: -acción fagocítica, lisis intracelular, lisis de células infectadas.
-expansión clonal de células B y T
-control de la infección.

PATOGENIA DE LA INFECCION POR BRUCELLA

ADHERENCIA INVASION MULTIPLICACION INTRACELULAR
DISEMINACION

RESPUESTA INMUNE: INNATA – ADAPTATIVA

EVASION DE LA RESPUESTA INMUNE

Respuesta inflamatoria aguda
Actividad bactericida del suero
Opsonización y fagocitosis
Actividad bactericida de los fagocitos
Inhibición de la producción de $\text{TNF}\alpha$
Inhibición de la apoptosis

INFECCION ENFERMEDAD ¿CURACION?

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA BRUCELOSIS HUMANA

EVOLUCION DE LA INFECCION - ENFERMEDAD

INCUBACION: VARIABLE (2 – 4 SEMANAS / MESES)

ASINTOMATICO

SINTOMATICO

¿Cuadro clínico en relación a la especie infectante?

SINDROME MINIMO

Fiebre, cefalea, diaforesis, astenia, ↓ peso, depresión, mialgia, artralgia.
Hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías.

REMISION ESPONTANEA

PROGRESION

Reurrencias

Loc. secundarias

¿Cronicidad?

Síntomas y signos generales de la brucelosis

Síntomas y signos	Pacientes (%)
■ Fiebre (>38 C)	70-90
■ Febrícula	10-30
■ Apirexia durante toda la evolución	< 1
■ Escalofríos	75-80
■ Transpiración	90-95
■ Artromialgias	65-70
■ Tos	30-35
■ Expectोरación	10-15
■ Estreñimiento	20
■ Diarrea	5-10
■ Dolor abdominal	2
■ Temblor de extremidades superiores	2
■ Parestesias	< 2
■ Edema maleolar	2
■ Hepatomegalia	40-60
■ Esplenomegalia	30-45
■ Adenopatías	15-25
■ Lesiones cutáneas	5

LOCALIZACIONES SECUNDARIAS: (30%)

Localizaciones	(%)
■ Osteoarticular	30-35
■ Genitourinaria	5-10
■ Respiratoria	< 5
■ Neurobrucelosis	2-10
■ Endocarditis	1-2
■ Pericarditis	1
■ Alt. visuales	2
■ Hematológicas.	

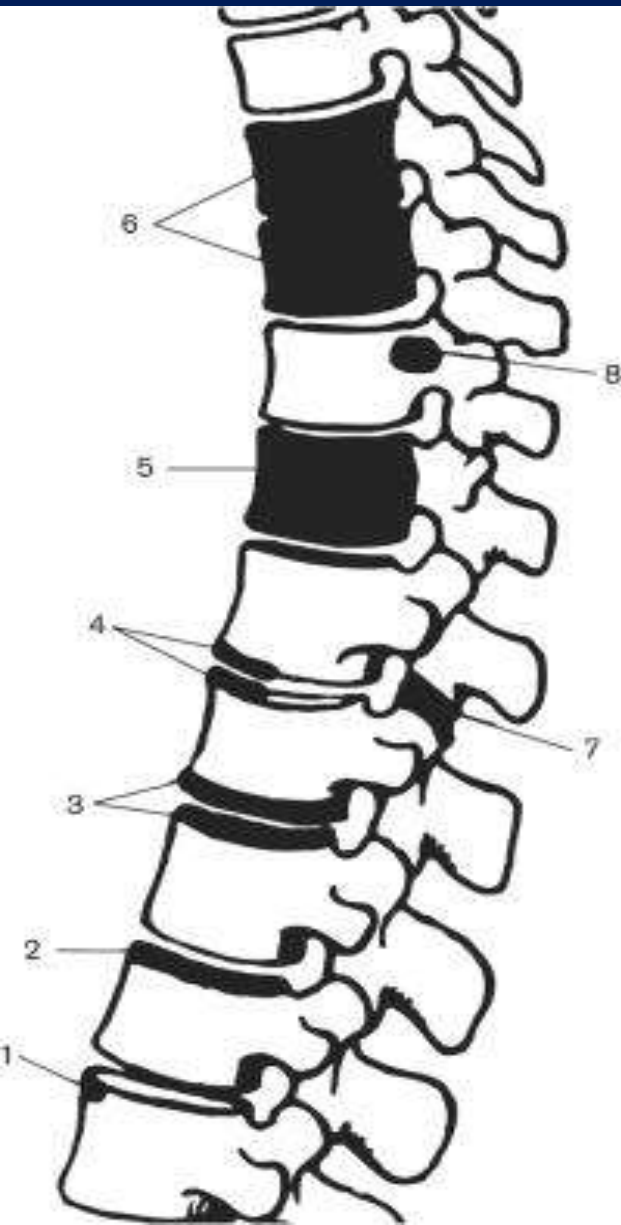
OSTEOARTICULAR

- SACROILEITIS 10% - 15%
- ESPONDILITIS 5% - 10%
- COXITIS 3%
- ARTRITIS 5%
- PERIARTRITIS (tenosinovitis, bursitis) 10% - 15%
- ARTRALGIA 65%

SACROILEITIS - ESPONDILITIS



PATRONES DE AFECTACIÓN VERTEBRAL MAS FRECUENTES EN ESPONDILITIS BRUCELAR



LOCALIZACION NEUROLOGICA

(2% - 5%)

- MENINGITIS
- FORMA MENINGOVASCULAR:
isquémica – hemorrágica
- DISFUNCION PARENQUIMATOSA
- NEUROPATIA O RADICULOPATIA PERIFERICA.

LOCALIZACION PLEUROPULMONAR (2%)

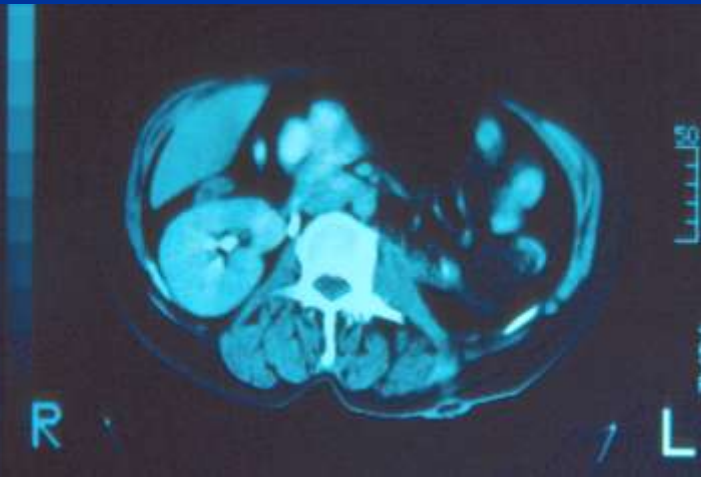
- NEUMONIA LOBAR: patrón alveolar, intersticial, cavitario
- ADENOPATIA HILIAR UNI O BILATERAL
- DERRAME PLEURAL / EMPIEMA
- NODULO PULMONAR (solitario o múltiples)

LAS MANIFESTACIONES PULMONARES SE ASOCIAN A OTRAS LOCALIZACIONES DE BRUCELOSIS



LOCALIZACION GENITOURINARIA 5%

- ORQUITIS / EPIDIDIMITIS 5%: Unilateral 85%
- PROSTATITIS
- PIELONEFRITIS CRONICA



LOCALIZACION CARDIOVASCULAR < 2%

- ENDOCARDITIS: predominio en válvula aórtica.
vegetaciones grandes.
abscesos anulares.
perforación.
- MIOCARDITIS
- PERICARDITIS
- ANEURISMAS: aorta
vasos cerebrales

LOCALIZACION HEPATICA Y ESPLENICA

- COMPROMISO HEPATICO Y ESPLENICO EN LA INFECCION AGUDA 30% - 50% de los pacientes.
- 50% NECROSIS HEPATOCITARIA (↑ aminotransferasas)
- 30% AUMENTO DE FOSFATASA ALCALINA
- HEPATITIS INTERSTICIAL / GRANULOMATOSA
- ABSCEOS HEPATICOS O ESPLENICOS
- CALCIFICACIONES HEPATICAS O ESPLENICAS



MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

- ANEMIA SEVERA 5% - 10%
- RECUENTO LEUCOCITARIO: NORMAL O LEVEMENTE DISMINUIDO 80%
LEUCOPENIA 15%
LEUCOCITOSIS 5%
- PLAQUETAS: PLAQUETOPENIA LEVE 30%
PLAQUETOPENIA SEVERA 1% - 8%
- PANCITOPENIA < 5% (hiperesplenismo, freno medular, hemofagocitosis)
- VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR:
NORMAL (< 20) 30%
ACELERADA: > 70 mm 10%. > 100 mm 1%

COMPLICACIONES MENOS FRECUENTES

- OCULAR 2%: deterioro transitorio de la agudeza visual
uveítis
endofthalmitis.
- GASTROINTESTINAL: ileítis, colitis, peritonitis espontánea
- INFECCION DE PROTESIS ARTICULARES
- INFECCIONES GINECOLÓGICAS (ENDOMETRITIS)
- ABORTO

INFECCION POST EXPOSICION A VACUNA

- *Brucella abortus* C 19
- *Brucella abortus* RB51
- *Brucella melitensis* Rev-1

La infección accidental con cepas vacunales en el hombre puede causar una enfermedad febril con las características de la infección aguda por cepas salvajes.

Se recomienda la quimioprofilaxis durante 21 días, a las personas que tuvieron exposición accidental a las cepas vacunales

DIAGNOSTICO

MANIFESTACIONES CLINICAS



ANTEC. EPIDEMIOL. →

BRUCELOSIS

← EST. COMPLEMENT.



EST. MICROBIOLOGICOS / SEROLÓGICOS / MOLECULARES

INFECCION DOCUMENTADA:

Hemocultivo o medulocultivo positivo

Manifestaciones clínicas + historia de exposición + pruebas serológicas positivas

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Formas Agudas:

Fiebre Tifoidea

Leptospirosis

Mononucleosis Infecciosas

Citomegalovirus

Toxoplasmosis

Hepatitis B

Paludismo

LES

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Formas Subagudas o
Localización

Secundaria:

Tuberculosis

Leishmaniasis Visceral

Osteomielitis Crónica

Enfermedad linfoproliferativa

Mieloproliferativa

TRATAMIENTO

This report contains the collective views of an international group of experts and does not necessarily represent the decisions or the stated policy of the World Health Organization or the Food and Agriculture Organization of the United Nations

Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis

Sixth Report



World Health Organization
Technical Report Series
740



World Health Organization, Geneva 1986

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS

Policy Forum

Perspectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century: The Ioannina Recommendations

Javier Ariza, Mile Bosilkovski, Antonio Cascio, Juan D. Colmenero, Michael J. Corbel, Matthew E. Falagas, Ziad A. Memish, Mohammad Reza Hasanjani Roushan, Ethan Rubinstein, Nikolaos V. Sipsas, Javier Solera, Edward J. Young, Georgios Pappas*

BMJ

RESEARCH

Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

Keren Skalsky, student,¹ Dafna Yahav, resident,² Jihad Bishara, head of unit,^{2,3} Simo Pitlik, head of department,^{2,3} Leonard Leibovici, head of department,^{1,3} Mical Paul, senior physician^{2,3}

¹Internal Medicine E, Rabin Medical Center, Beersheva Hospital, Petah Tikva 46100, Israel

²Infectious Diseases Unit, Rabin Medical Center, Beersheva Hospital
³Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Ramat Aviv 61075, Israel

Correspondence to: Dr Mical Paul
mipaul@rabin.co.il

doi:10.1136/bmj.g36407 (2016) 352:f036407

ABSTRACT

Objectives To determine and quantify differences in efficacy between treatment regimens for brucellosis. **Design** Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial assessing different antibiotic regimens and duration of treatment for human brucellosis. **Data sources** PubMed, CENTRAL, Wkcs, conference proceedings, and bibliographies with no restrictions on language, study year, or publication status. **Review methods** Search, application of inclusion and exclusion criteria, data extraction, and assessment of

with an uneven global distribution. Yearly incidence rates range from 0.3 cases per million in the United Kingdom and most parts of the United States to above 1 case per 1000 in endemic regions, where the disease represents a considerable and increasing health burden.¹

Treatment is given to shorten the duration of symptoms, prevent relapse, and avert complications such as arthritis, spondylitis, spondylodiscitis, endocarditis, epididymo-orchitis, and abortion.² Because chemotherapy was historically characterised by high toxicity, a combination of antibiotics is

CONSIDERAR DISTINTAS SITUACIONES

- BRUCELOSIS AGUDA
- LOCALIZACIONES SECUNDARIAS
- RECAIDAS
- ACCIDENTES POR EXPOSICION

BRUCELOSIS AGUDA

WHO/FAO. Technical Report Series N° 740, Geneva 1986: 1 - 132

- A- DOXICICLINA 45 días + ESTREPTOMICINA 14 – 21 días
 - GENTAMICINA 14 – 21 días
- B- DOXICICLINA 45 días + RIFAMPICINA 45 días.

RECAIDA: 10% de los casos tratados.

La mayoría de las recaídas suceden dentro de los 3 meses de finalizado el tratamiento.

Tiempo de defervescencia de la fiebre: a-3.2 días. b- 4.2 días.

Se excluyen los pacientes con localizaciones secundarias osteoarticulares, SNC y endocarditis

Recaída a los 12 meses de tratamiento: a-4.3%. b- 4.9%.

CONCLUSIONES DE LAS REVISIONES RECIENTES

Recomendaciones de Ionnina

- El grupo de expertos, reunidos en Grecia en el año 2006, sugirieron que el tratamiento de Brucelosis sin complicaciones, debe estar basado en un régimen de 6 semanas de doxiciclina combinada con estreptomicina por 2-3 semanas, o rifampicina durante 6 semanas. La gentamicina es una alternativa aceptable de la estreptomicina.

Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

Conclusions There are significant differences in effectiveness between currently recommended treatment regimens for brucellosis. The preferred treatment should be with dual or triple regimens including an aminoglycoside.

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

Several classic combination regimens are available for the treatment of brucellosis in addition to newer antibiotics, such as quinolones

Many randomised controlled trials have assessed these regimens, though the evidence has not recently been summarised

Treatment recommendations from authoritative sources are contradictory

WHAT THIS STUDY ADDS

A triple drug regimen of doxycycline, gentamicin, and rifampicin offers an advantage over doxycycline with an aminoglycoside, and doxycycline-aminoglycoside regimens are superior to doxycycline-rifampicin

Quinolones are inferior to other drugs

Six weeks' treatment is associated with a lower rate of relapse than shorter regimens

SITUACIONES ESPECIALES

- **EMBARAZADAS:** RIFAMPICINA 900 mg /d en 3 tomas VO durante 6 semanas
RIFAMPICINA 900 mg/d + TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL (5 mg/kg de TRIMETOPRIMA dos veces por día)
- **NIÑOS < 8 años:** A-TRIMETOPRIMA - SULFAMETOXAZOL (TMP-SMX) 5 mg/kg de TMP c/12 h VO por 45 d + GENTAMICINA 2 mg/kg IV or IM por 7d.
B-TMP/SMX 5 mg/kg de TMP c/12 h VO por 45 d + RIFAMPICINA 10 mg/kg/d VO c/6h. por 45 d
- **NIÑOS > 8 años y adultos:** DOXICICLINA 100 mg c/12 h.VO por 6 semanas + RIFAMPICINA 600-900 mg/d VO por 6 semanas. GENTAMICINA 2 mg/kg c/ 8 h IV or IV por 7 d + RIFAMPICINA 600- 900 mg/d VO por 6 semanas.
- **EXPOSICION ACCIDENTAL A VACUNAS:** (vías cutánea o mucosa): DOXICICLINA + RIFAMPICINA 21 días

LOCALIZACIONES SECUNDARIAS

- **OSTEOARTICULAR:** debido al alto porcentaje de recaídas observado con el tratamiento convencional para esta localización, se plantea la combinación de dos o tres antibióticos y la prolongación del tratamiento antibiótico por un tiempo no menor a 6 meses (**THE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY VOLUME 30: NO. 12 P 2666 ... DECEMBER 2003**)
- **SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:** se recomienda el uso de dos o tres drogas que tengan adecuada concentración en el SNC (**DOXICICLINA + RIFAMPICINA + TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL**). La duración del tratamiento puede prolongarse más de un año.
- **ENDOCARDITIS:** asociación de dos o tres drogas activas frente a *Brucella*. El tratamiento puede extenderse varios meses. Posible indicación quirúrgica de reemplazo valvular.

CRITERIOS DE CURACION

- CLINICO: se logra la remisión completa de los signos y síntomas de la enfermedad en un porcentaje elevado de pacientes.
- MICROBIOLOGICO: ¿?
- SEROLOGICO: persistencia de títulos altos de Ac. por tiempo prolongado.