

63
- 2eg.

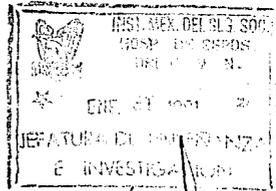
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

TESIS QUE PRESENTA EL DOCTOR MANUEL SIGFRIDO RANGEL FRAUSTO

CAMBIOS EPIDEMIOLOGICOS DE LA BRUCELOSIS EN MEXICO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN




DR. ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG


DRA. NORMA JUAREZ HAZ GONZALEZ

Profesor Titular del Curso de
Especialización en Medicina
Interna

Jefe de Enseñanza e Investigación

1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

BRUCELOSIS

La brucelosis es una zoonosis frecuente, responsable de importantes pérdidas económicas en el hombre.

Martson, quién servía en el ejército británico en Malta, hizo la primera descripción de la enfermedad en 1860. En 1887, Sir David Bruce estableció el agente causal, al cual llamó Micrococcus melitensis; éste fué aislado de las cabras en 1905, documentándose entonces, por primera vez a éstas, como reservorios de la enfermedad.

La brucela es un cocobacilo gram-negativo, pequeño, aeróbico, inmóvil que no forma esporas. Tradicionalmente se ha agrupado con otros cocobacilos que siendo aerobios crecen mejor en atmósfera de 5-10% de CO₂, particularmente en el aislamiento primario, todas tienden a crecer lentamente y a necesitar cofactores (tiamina, niacina y biotina) para su crecimiento, su desarrollo es óptimo en agar soya tripticasa, agar brucela, y agar sangre de carnero. Macroscópicamente produce colonias húmedas transparentes de 2-3 mm de diámetro y brillantes. Actualmente se reconocen seis especies de la familia brucela, que incluyen: B. abortus (8 biotipos), B. mellitensis, B. suis (4 biotipos), B. canis, B. ovis, y B. neotomae (1). En su superficie contienen antígenos compuestos de polisacáridos denominados A y M,

predominando el A en B. abortus y el M en B. melitensis; no producen exotoxinas, cruzan antigénicamente con Yersinia sp, F. tularensis, V. cholerae, Campylobacter y con Salmonella debido a la similitud entre las cadenas laterales de los lipopolisacáridos de estos microorganismos (2,3). Se considera como patógeno obligado, es decir, no es parte de la flora normal y su aislamiento por lo tanto indica infección.

Epidemiología.

La brucelosis es una zoonosis de distribución mundial, principalmente de animales domésticos, en los que produce aborto u otros problemas reproductivos, especialmente entre ganado (B. abortus), cerdos (B. suis), cabras (B. melitensis), perros (B. canis), y borregos (B. ovis). Habitualmente, infecta las glándulas mamarias por lo que se excreta brucela en la leche. B. neotomae se ha aislado de ratas del desierto en el oeste de Estados Unidos. Brucella sp se ha descrito también en camellos, bisontes y otros. Esta se transmite al hombre a través de tres rutas: contacto directo con tejidos infectados, sangre, linfa, conjuntivas, soluciones de continuidad en la piel, ingestión de carne contaminada, leche y sus derivados, o inhalación de aerosoles. Su distribución es mundial siendo más frecuente en el Mediterráneo y países en vías de desarrollo (Asia y América Latina), según información de la Organización Mundial de la Salud se detectan alrededor de 500 000 nuevos casos cada año. B. melitensis es la especie más común como causa de infección en humanos. B. abortus guarda

distribución mundial, pero ha sido erradicada de Japón, Israel, Checoslovaquia, Suiza, Canadá, Yugoslavia y península Escandinávica, a través del control veterinario y sanitario estrictos. En algunos países la inmunización activa del ganado con B. abortus M16 ha disminuído la frecuencia de la infección por brucela. La infección por B. suis es endémica en Estados Unidos, América Latina, y en el sureste de Asia, B. canis es endémica en Norteamérica, América Latina, Japón y Europa central. En los Estados Unidos de Norteamérica es principalmente una enfermedad ocupacional, en veterinarios y trabajadores de laboratorios (4), o por casos importados de otros países.

La incidencia en México se ha calculado en 3 casos /100,000 habitantes, sin embargo los informes epidemiológicos de 1960 a 1980 revelan una incidencia menor (0.8 casos /100 000 habitantes) lo que probablemente se debe a falla en el reporte de casos a las autoridades sanitarias. La mayor incidencia en México ocurre en los estados fronterizos del norte: Chihuahua, Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, y en los estados del centro como Guanajuato, donde se informó una tasa de 9.33 casos/100 000 habitantes. Coahuila aportó durante el período 1964-1968, el 36% de la totalidad de los casos con una tasa de 40/100 000 habitantes. Se ha informado que el 90% de los casos de brucelosis en México se deben a B. melitensis por contacto con ganado caprino y se le considera como la zoonosis más importante en este país (5,6).

Recientemente, hemos observado un incremento en el aislamiento de B. abortus, durante 1981 a 1989 hemos tenido 34 pacientes con brucelosis diagnosticados por serología, el 85% de los aislamientos correspondieron a B. abortus, como antecedentes epidemiológicos la frecuencia de ingesta de leche de origen vacuno fue de 71%, y en cuanto a la procedencia de los pacientes, la mayor parte (75%) eran originarios del D.F. (7).

Es interesante el que el germen permanezca viable en mantequilla hasta por una semana, no así, en el queso donde pierde su viabilidad a los pocos días por la presencia de ácido láctico.

Patogénesis.

La brucela es un patógeno intracelular, con capacidad de evadir los mecanismos de defensa del huésped, por lo que puede sobrevivir dentro de las células fagocíticas durante largos períodos. B. melitensis es la especie más virulenta, seguida de B. abortus y B. suis. La brucela puede penetrar al organismo a través de las membranas mucosas, la piel dañada o por inhalación de aerosoles contaminados. La primera línea de defensa en contra de la brucela la constituyen los leucocitos polimorfonucleares (PMN), y al penetrar al torrente circulatorio son rápidamente opsonizadas por el suero normal humano lo que permite su fagocitosis (8), éstos

pueden destruir B. abortus, pero son incapaces de destruir B. melitensis, sin embargo, ambas pueden permanecer viables dentro de los PMN gracias a su habilidad de producir ganosin 5 monofosfato y adenina, los cuales inhiben tanto la degradación de los gránulos peroxidasa positivos, como la activación del sistema intracelular bactericida de mieloperoxidasa (9).

Los microorganismos que no son inactivados por los PMN migran a los ganglios regionales y de ahí al torrente circulatorio donde tienden a localizarse en órganos del sistema reticuloendotelial.

Algunos organismos sobreviven y proliferan dentro de los fagocitos en el bazo. Cuando los macrófagos se activan y los microorganismos intracelulares son destruidos se libera endotoxina de las paredes bacterianas, y la respuesta del organismo a esta endotoxina es la responsable de los signos y síntomas característicos de la fase aguda de la enfermedad. La reacción tisular producida por brucela es variable entre las especies, y característicamente forma granulomas, aunque, ocasionalmente puede dar lugar a abscesos.

Inmunidad.

La recuperación de una infección aguda se acompaña de una efectiva aunque no total inmunidad adquirida a una infección subsecuente, siendo la respuesta principalmente de tipo celular. En animales de experimentación, los anticuerpos específicos promueven la rápida captación de los microorganismos por las células fagocíticas, resultando en un menor número de microorganismos viables en el hígado y el bazo, por lo que se considera que la inmunidad celular es esencial para la erradicación de la brucela intracelular. La magnitud de la respuesta inmune varía dependiendo de la virulencia de la cepa infectante, del tamaño del inóculo, edad, sexo, embarazo, tratamiento antimicrobiano previo, y estado inmunológico del huésped. En la infección aguda, se eleva primero la IgM, y desciende a los tres meses, y la IgG empieza a elevarse en la segunda semana de la enfermedad y permanece elevada indefinidamente en pacientes no tratados, en los pacientes bien tratados los anticuerpos IgG contra brucela desaparecen o disminuyen a los 6 meses del inicio de la enfermedad. La elevación persistente de anticuerpos sugiere la presencia de microorganismos vivos, en el tejido reticuloendotelial o en otros focos de infección. Se puede detectar IgA semanas después de la IgG, pero no tiene valor diagnóstico. Durante la reinfección o exacerbación de la enfermedad IgM e IgG pueden elevarse nuevamente, sin embargo, la magnitud de la elevación de IgM es controversial (10,11).

Después de 7-10 días de la infección experimental en animales, las linfocinas producidas por linfocitos T sensibilizados activan a los macrófagos, quienes subsecuentemente se vuelven más eficientes en su capacidad para destruir bacterias intracelulares, formándose al mismo tiempo granulomas en hígado y bazo, desarrollando éstos hipersensibilidad retardada a los antígenos de brucela. La enfermedad aguda es producida habitualmente por el microorganismo aunque se ha descrito la enfermedad producida por complejos inmunes y en pacientes con enfermedad activa se han detectado factor reumatoide y anticuerpos antinucleares, lo que sugiere que la presencia de autoanticuerpos pueden jugar un papel en la patogénesis de la brucelosis aguda.

Manifestaciones Clínicas.

La gravedad de las manifestaciones clínicas guarda una estrecha relación con el estado inmunológico del paciente, de la presencia o no de otras enfermedades concomitantes, y de la especie infectante, ya que B. melitensis es responsable con mayor frecuencia de complicaciones. El periodo de incubación va de una semana a varios meses, con un promedio de 1-3 semanas.

Algunos individuos desarrollan enfermedad subclínica, la cual es diagnosticada cuando se realizan investigaciones entre grupos de alto riesgo (veterinarios, trabajadores del rastro), como ha sido demostrado en Perú, Panamá. En México se ha informado una prevalencia de seropositividad de 1.6 a 4% en zonas endémicas, o durante investigaciones de brotes, la mayoría de estos pacientes desarrollan una enfermedad semejante a un cuadro gripal que raramente deja secuelas (12,13).

Probablemente un tercio de los pacientes con infección aguda presentan datos sistémicos de toxicidad, mientras que los restantes dos tercios desarrollan síntomas en una o dos semanas. Los síntomas más comunes son sudoración, calosfríos, fiebre, debilidad, mal estado general, cefalea y anorexia, que se presentan en el 90% de los pacientes. Suelen observarse mialgias, artralgias y dolor lumbar en el 25-50% de los casos. Aunque durante alguna época se consideró que el patrón de fiebre ondulante era característico, la mayoría de los pacientes presenta fiebre elevada de predominio vespertino, la forma persistente ocurre en el 15%. El 12 % de los pacientes presenta linfadenopatía cervical e inguinal, el 20-30% esplenomegalia dolorosa (14,15).

En el 5% de los casos puede observarse recaída a pesar del tratamiento adecuado y, habitualmente se caracteriza por complicaciones supurativas focales tales como la espondilitis y artritis, o bien fiebre persistente. Aunque la mayor parte de los pacientes que presentan brucelosis desarrollan inmunidad se han documentado reinfecciones en pacientes con exposición repetida.

La exposición repetida a antígenos de brucela puede producir en individuos seropositivos fenómenos de hipersensibilidad que recuerdan la infección por brucela. El síndrome denominado brucelosis crónica que se identificó hace algunas décadas en algunos pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas no se ha documentado en estudios recientes y prácticamente se ha desechado.

Complicaciones

Las complicaciones de la infección por brucella se presentan en menos del 10% de los pacientes, y son más comunes en pacientes en quienes se ha retrasado el tratamiento o se ha administrado en forma inadecuada.

Las manifestaciones cardiovasculares son poco comunes, siendo la endocarditis la más frecuente, que ocurre en menos del 2% de los casos sin embargo, ésta es la causa más frecuente de mortalidad, la válvula aórtica es la que se afecta con más frecuencia, el tratamiento incluye el reemplazo valvular, aunque se han informado algunos casos de curación con tratamiento exclusivamente médico (16), por lo que el reemplazo valvular probablemente tenga las mismas indicaciones que en las endocarditis de otra etiología.

La más común de las manifestaciones cutáneas es el eritema nodoso, aunque se han descrito rash y vasculitis granulomatosa. La mayor parte de las personas afectadas con brucelosis aguda desarrollan alteraciones en las pruebas de función hepática, sin embargo, la hepatitis es poco común, y ésta puede acompañarse de granulomas, con menos frecuencia se ha informado el desarrollo de abscesos habitualmente únicos. Las manifestaciones genitourinarias ocurren entre el 5-10%, siendo las más comunes la epidídimo-orquitis, aunque se han reportado también nefritis, pielonefritis, cistitis y prostatitis que por su cronicidad pueden confundirse con tuberculosis urinaria. Las alteraciones hematológicas son: anemia, leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, y se han descrito casos raros de coagulación intravascular diseminada.

La neurobrucelosis se presenta en menos del 2% de los casos la mayoría de ellos presentan meningitis, que en ocasiones puede ser la primera manifestación de enfermedad, los datos clínicos más comunes son alteraciones del sensorio, crisis convulsivas y síntomas meníngeos, la mayoría presentan parestesias y alteraciones del equilibrio, con frecuencia se presenta parálisis de pares craneales siendo los más comunes VI, VII y VIII. Se ha informado con menos frecuencia radiculoneuritis. El diagnóstico debe apoyarse en el aislamiento de brucela y/o la demostración de anticuerpos aglutinantes en el líquido cefaloraquídeo (17). Las manifestaciones osteoarticulares son comunes y habitualmente son producidas por B. melitensis manifestándose como artritis, espondilitis,

osteomielitis, tendinitis y bursitis. La artritis afecta más frecuentemente la articulación de la cadera, rodillas y sacroilíacas, espondilitis y osteomielitis son menos frecuentes (6 y 2.5% de las complicaciones osteoarticulares respectivamente) siendo la columna dorso-lumbar la que se afecta con más frecuencia (18,19).

Diagnóstico

Además del cuadro clínico, el antecedente epidemiológico presente hasta en el 75% de los pacientes permite sospechar el diagnóstico.

Es recomendable aislar el germen causal a través de mielocultivo o hemocultivos, los cuales son positivos en el 85% y 30% de los casos respectivamente. Deben sembrarse en medio bifásico de Ruiz-Castañeda, e incubarse en una atmósfera al 10% de CO₂, durante 4 semanas, con lecturas periódicas, el mielocultivo es el procedimiento que más se recomienda por tener una mayor sensibilidad (80-90%). El cultivo de otras muestras como biopsias de ganglio o hígado permiten aislarla hasta en 30% de los casos, los hemocultivos tienen una menor sensibilidad (20%).

Las pruebas más utilizadas consisten en determinar la presencia de anticuerpos en suero mediante diversos métodos: aglutinación en placa o tubo que tienen una sensibilidad superior al 90% y especificidad similar con títulos iguales o mayores a

160. La prueba de fijación de superficie diseñada por Ruíz- Castañeda es una prueba de elevada sensibilidad y especificidad especialmente con fijaciones superiores al 50%.

En pacientes con manifestaciones clínicas altamente sugestivas y una prueba de aglutinación negativa debe tenerse en mente la posibilidad del fenómeno de "prozona", el cual se debe a un exceso de anticuerpos circulantes que impiden su la aglutinación del antígeno, puede evitarse diluyendo el suero 1:10 y repetir la prueba de aglutinación. En pacientes con historia de infección previa o residentes de una zona endémica en quienes no se puede establecer si la presencia de un título positivo es huella inmunológica o infección aguda es recomendable hacer aglutinación en presencia de 2 mercaptoetanol, el precipita IgM, por lo que al repetir la aglutinación el descenso de los títulos en dos o más diluciones nos indica eliminación de IgM y la posibilidad de una infección reciente. Las infecciones por F.tularensis, C.jejuni y Y.enterocolítica, pueden tener reacciones falsamente positivas, así como la inmunización con B. abortus o V. cholerae pueden inducir reacciones falsamente positivas. La intradermoreacción con antígeno capsular se ha utilizado como prueba de escrutinio epidemiológico dado que demuestra el antecedente de exposición previa, sin embargo, no es útil para el diagnóstico de infección aguda (20). Otros métodos diagnósticos incluyen ELISA, contraímmunoelectroforesis y radioinmunoensayo, estos métodos tienen especial utilidad en el diagnóstico epidemiológico ya que detectan concentraciones bajas de anticuerpos (21).

Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial debe hacerse con enfermedades febriles como las producidas por salmonella, micobacterias, toxoplasma, virus Ebstein Bar, Lyme, infecciones por Rickettsias, o bien con enfermedades no infecciosas como linfoma, vasculitis y otras enfermedades del tejido conjuntivo que suelen causar fiebre.

Prevención

Esta se ha intentado en dos áreas: veterinaria y humana: en el caso de la primera se han propuesto diversas medidas incluyendo el sacrificio de los animales infectados como consecuencia del difícil tratamiento, detectándolos a través de la serología en sangre y leche de los animales probablemente contaminados, una de las más populares ha sido la introducción de una vacuna de la cepa de B. abortus 19 la cual se ha utilizado con éxito en los Estados Unidos de Norteamérica, Europa y la Unión Soviética; se han utilizado también B. melitensis Rev I y B. melitensis H-38 con buenos resultados, sin embargo las más recomendadas son B. abortus 19 y B. melitensis Rev I, ya que se han obtenido de cepas atenuadas y producen inmunidad cruzada contra las otras especies.

La inmunización en humanos aún no se ha generalizado, empleándose en forma experimental en la Unión Soviética con resultados favorables, en la actualidad se recomienda en grupos de riesgo como veterinarios, trabajadores del rastro y personal de laboratorio.

Tratamiento

En el tratamiento de la brucelosis se han ensayado una gran variedad de medicamentos con buena resolución de los síntomas, sin embargo, el principal problema es la alta frecuencia de recaídas. Algunas de las combinaciones que se han probado es la de tetraciclina y estreptomina (2 g/día y 1 g/día respectivamente) durante tres semanas, este es el tratamiento más difundido debido a la menor frecuencia de recaídas comparadas con pacientes tratados sólo con uno de los dos o cotrimoxazol (22- 23).

Un tratamiento alternativo es la combinación de tetraciclina (2 g/día) y rifampicina (600 mg/día) el cual ha demostrado resultados similares a la combinación estreptomina-tetraciclina, aunque otros han reportado una tasa mayor de recaídas, sin embargo, se considera en la actualidad el tratamiento de elección (24-25). Se ha informado buena actividad in vitro de otros antimicrobianos como amikacina, gentamicina, kanamicina, ampicilina, cefoxitina, imipenem, sin embargo, ninguna se

ha utilizado "in vivo" (26). Recientemente encontramos al igual que otros investigadores que las quinolonas tienen una buena actividad "in vitro", especialmente, ciprofloxacina (7,27), y debido a su actividad principalmente intracelular se le ha considerado como una alternativa de tratamiento. En estudios abiertos, incluyendo nuestro grupo, se ha empleado ciprofloxacina, en dosis de 1 g/día durante 4 semanas, sin recaída durante seis meses de seguimiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Hausler W.J., Moyer N.P., Holcomb L.A., Brucella, in Lennette E.H. Manual of Clinical Microbiology. 4th edition. American Society for Microbiology 1985.
2. Huwel B., Ahvonen P., Thal E., Serological cross-reactions between different Brucella species and Yersinia enterocolitica. Agglutination and complement fixation. Acta Vet Scand 1971;12: 82-94.
3. Bundle D.R. Chernwonogrodsky J.W., Caroff M., The lipopolysaccharides of Brucella abortus and B. melitensis. Ann Inst Pasteur Microbiol. 1987;138:92-8.
4. Centers for Diseases Control. Annual Summary 1981: reported morbidity and mortality in the U.S. Morb Motal Weekly Report. 1982; 30:14.
5. Muñoz O., Coll R, Cerda M.S., Gutiérrez G., Seroepidemiología de la brucelosis en la república mexicana. Gac Med Mex. 1976;111:103-7.
6. Cárdenas L.J., Vigilancia epidemiológica de las zoonosis en la frontera norte de México. Bol Of Sanit Panam 1970;69:115-21
7. Sifuentes J., Rangel-Frausto S., Rolón A.L., Ojeda F., Ruíz- Palacios G. Abstracts of the 90th meeting of the American Society for Microbiology, Anaheim, Cal. 1990. abstract c381.
8. Young E.J., Borchert M., Kutzer F.L., et al. Phagocytosis and killing of Brucella by human polymorphonuclear leukocytes. J Infect Dis 1985;151:682-90

9. Canning P.C., Roth J.A., Deyol B.L. Release of 5' guanosine monophosphate and adenina by Brucella abortus and their role in the intracellular survival of bacteria. *J Infect Dis* 1986;154:464
10. Elberg S.S. Immunity to Brucella infection. *Medicine* 1973;52(4):339-56.
11. Sulitzianu D. Mechanism of immunity against Brucella. *Nature* 1965;205:1086-8.
12. Kourany M, Martínez R., Vázquez M.A. Encuesta seroepidemiológica por brucelosis en Panamá. *Bol Of San Panamá.* 1973;75:65-72.
13. Kourany M, Martínez R., Vázquez M., Encuesta seroepidemiológica de brucelosis en una población de alto riesgo en Panamá. *Bol Of San Panamá.* 1975;79:230-6.
14. Young E.J., Human Brucellosis *Rev Infect Dis.* 1983;5:821-42
15. Lulu A.R., Aray G.F., Khateeb M.I., Human Brucellosis in Kuwait: a prospective study of 400 cases. *Q J Med.* 1988;249:39- 54.
16. Jeroudi M.O., Halim M.A., Harder E.J., et al Brucella endocarditis. *Br Heart J.* 1987;58:279-83.
17. Bouza E., García de la Torre M., Parras F., et al. Brucellar Meningitis. *Rev Infect Dis* 1987;9:810-22
18. Mousa A.R.M., Muhtaseb S.A., Almudallal D.S., Osteoarticular complications of brucellosis: A study of 169 cases. *Rev Infect Dis.* 1987;9:531-43.
19. Ariza J., Gudiol F., Valverde J., et al. Brucellar spondylitis a called analysis based of current findings. *Rev Infect Dis.* 1985;7:656-64.
20. Ruíz-Castañeda M., Laboratory diagnosis of brucellosis in man. *Bull W:H:O:* 1961;24:73

21. Gotuzzo E., Carrillo C., Guerra J., Llosa L., An evaluation of diagnostic methods for brucellosis. The value of bone marrow culture. J Infect Dis 1986;153:122-5.
22. Sippel J.E., Ayad E.M., Faid N., Diagnosis of human brucellosis with ELISA. Lancet 1982;2:19-21.
23. Mikolich D.J., Boyce J.M., Brucella spp in Mandel G.L. Principles and Practice of Infectious Diseases 3rd edition. Churchill Livingstone. 1990.
24. Ariza J., Gudíol F., Pallarés R., Rufí G., et al. Comparative trial of rifampin-doxycycline versus tetracycline-streptomycin in the therapy of human brucellosis. Antimicrob Agents Chemother. 1985; 28:548-51
25. Ariza J., Gudíol F.L., Pallarés R., et al. Comparative trial of cotrimoxazole versus tetracycline-streptomycin in treating human brucellosis. J Infect Dis 1985;152:1358-9
26. Gutierrez-Attis A., Díez-Enciso M., Peña-García P., In vitro activity of N formylol thienamycin against 98 clinical isolates of B. melitensis compared with those of cefoxitin, rifampin, tetracycline and cotrimoxazole. Antimicrob Agents and Chemoter. 1982;21:501-3
27. Bosh J., Linares J., López de Goicoechea M.J., et al. In vitro activity of cyprofloxacin, ceftriaxone and five other antimicrobial agents against 95 strains of Brucella melitensis. J. Antimicrob Chemother 1986;17:459-61.