



11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

## FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

“Salvador Zubirán”

### BRUCELOSIS

Experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición “Salvador Zubirán”

### Tesis de Postgrado

Para obtener el Título de la  
Especialidad en Medicina Interna  
Curso 2001-2005

Presenta:

DR. DAVID OLVERA CASTILLO

Tutor de Tesis:

DR. ARMANDO VILLEGAS JIMENEZ

Asesores:

DR. LUIS E. SOTO RAMIREZ

DR. JOSE LUIS LOPEZ ZARAGOZA

Ciudad de México, Distrito Federal

Octubre de 2004



INCMNSZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

**Dedicada con todo respeto, admiración y  
amor**

**A mis padres y hermanos**

**A mis Maestros**

**A mis pacientes**

**Y a todos mis compañeros y amigos de  
“Nutrición”**

## INDICE


Introducción.....	4
Justificación.....	4
Hipótesis.....	5
Objetivos.....	5
Antecedentes.....	5
Diseño.....	19
Métodos.....	19
Análisis estadístico.....	22
Resultados.....	23
Discusión.....	37
Conclusiones.....	39
Bibliografía.....	40

HOJA DE FIRMAS



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"  
**DIRECCION DE ENSEÑANZA**  
México, D.F.

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez  
Director de Enseñanza

  
Dr. Alfonso Gulías Herrero  
Profesor Titular del Curso  
de Medicina Interna

  
Dr. Armando Villegas Jiménez  
Tutor de Tesis

  
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## INTRODUCCIÓN

La brucelosis es una antropozoonosis de distribución mundial (1, 2). Su alto grado de morbilidad y su curso crónico, tanto para humanos como también para animales, es una importante causa de pérdidas económicas, representando un serio problema de salud pública, particularmente de salud animal, en muchos países en vías de desarrollo, incluyendo el nuestro. (3).

*Brucella* es un cocobacilo gram negativo con capacidad para sobrevivir y multiplicarse dentro del sistema fagocítico mononuclear, lo cual explica lo prolongado que puede llegar a ser la enfermedad, sus múltiples complicaciones y recaídas. (4).

La infección por el género *Brucella* tiene un amplio espectro clínico. Cualquier órgano puede ser afectado. Por esta razón, la brucelosis frecuentemente toma parte del diagnóstico diferencial de múltiples síndromes. A nivel mundial y en nuestro país, la especie infectante más frecuente es la *B. melitensis*, siendo su reservorio las cabras y las ovejas. *B. suis* y *B. abortus*, patógenos del ganado porcino y bovino son especies infectantes menos frecuentes (1).

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ) es un centro de atención médica de tercer nivel, el cual cuenta con 167 camas censables. Es un hospital de referencia de todo el país para casos de Medicina Interna, Cirugía y subespecialidades. Por estas características, el Instituto recibe de forma habitual casos con dificultad en el diagnóstico ó con complicaciones poco frecuentes, que requieren de un tratamiento multidisciplinario. Los padecimientos infecciosos son un motivo frecuente de ingreso al Instituto y figuran constantemente en la lista de diagnósticos diferenciales de numerosos casos sin diagnóstico. A este respecto, la brucelosis es una enfermedad frecuentemente considerada en casos de fiebre en estudio o de origen oscuro.

## JUSTIFICACIÓN

Existen pocos artículos de revisión (4,5,6,7,8,9,10,11,12) - algunos de ellos no recientes, - en la literatura acerca de los aspectos clínicos de la enfermedad y también pocos reportes en donde se analicen algunos de los aspectos más importantes en cuanto a complicaciones ó formas localizadas específicas (13,14,15,16,17,18,19,20,21). Sin embargo, existen discrepancias no sólo en la incidencia, sino también en los criterios diagnósticos de las complicaciones. Aun más, en un sólo reporte se analizan con detalle los factores asociados con la presencia de complicaciones (22) y en otro mas los asociados a recaída (23).

Como se mencionó arriba, la Brucelosis es una enfermedad investigada con frecuencia en padecimientos con fiebre de larga evolución, con afecciones de columna lumbosacra ó en artritis séptica u osteomielitis de evolución atípica. Hasta ahora no se ha recopilado la información de los casos confirmados de brucelosis en el INCMNSZ. Se debe considerar que estos casos no son necesariamente representativos de lo que ocurre en otras zonas demográficas del país, ya que existe en evidente sesgo de selección. Sin embargo, la

información de estos casos puede ser relevante para ubicar este padecimiento en cuanto a las características principales y la evolución que han tenido bajo el tratamiento médico otorgado en esta Institución.

## **HIPÓTESIS**

Las características epidemiológicas de los casos de Brucelosis en el INCMNSZ son similares a lo reportado en la literatura.

El motivo de ingreso al INCMNSZ y la presentación clínica representan frecuentemente recaídas o manifestaciones localizadas de la enfermedad.

## **OBJETIVOS**

Revisión de la literatura.

Describir las características epidemiológicas de los casos confirmados de brucelosis en el INCMNSZ.

Analizar el tratamiento otorgado y el seguimiento en relación a los estándares de tratamiento para brucelosis publicados.

Detectar factores que se asocian con una evolución tórpida y compararlos con los descritos en la literatura.

## **ANTECEDENTES**

### **Historia**

La brucelosis, también conocida como “enfermedad de Bang, “fiebre ondulante”, “fiebre tifo palúdica”, “fiebre tifoidea intermitente”, “Melitococia”, “fiebre remitente gástrica del Mediterráneo”, “fiebre de Malta”, “fiebre de las Rocas de Gibraltar”, “fiebre de Chipre”, “fiebre del Condado de Constantinopla” o “fiebre de Creta”, fue descrita por primera vez durante la Guerra de Crimea en 1859 por Marston, quien era asistente de cirujano de la Royal Artillery.

En 1887, Sir David Bruce, médico y patólogo australiano, originario de Melbourne, graduado de la Universidad de Edimburgo y médico del Ejército Real Británico, aisló lo que denominó *micrococcus melitensis* en un bazo en un caso febril fatal. Bernard Bang, veterinario danés, identificó al *Bacillus abortus* en el ganado bovino en 1895. Más tarde, Wright utilizó la prueba de aglutinación sérica para el diagnóstico de Brucelosis por primera vez en 1897.

Entre 1904 y 1907, Zammit, quien trabajó en la Comisión de la fiebre del Mediterráneo identificó a las cabras como reservorios de la Fiebre de Malta. Traum aisló en 1914 a la *Brucella suis*, del producto de un aborto porcino. Posteriormente, Alice Evans, bióloga norteamericana descubrió en 1920 la asociación entre el *Micrococcus melitensis* y el *Bacillus abortus*.

Entre 1953 y 1957 se aislaron a la *Brucella ovis* y a la *Brucella neotomae*. Carmichael identificó en 1966 a la *Brucella canis* (24) y, finalmente, en 1994, Broughton et al aislaron a la *Brucella maris* (25,26).

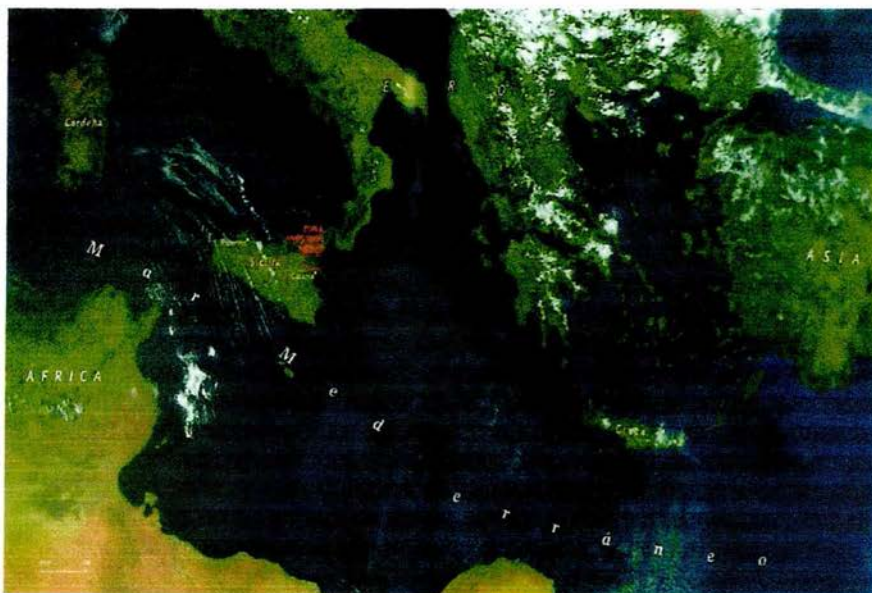


Fig. 1. El Mediterráneo: donde fue descrita por primera vez la brucelosis



## Especies

Las especies de *Brucella* corresponden a pequeños cocobacilos gram negativos con un tamaño de 0.5 X 0.6 a 1.5 um. Son inmóviles, no encapsulados, no esporuladores, no flagelados, aerobios, son microorganismos intracelulares facultativos y de lento crecimiento, con un tiempo de incubación de hasta 30 días, por lo que los cultivos deben de incubarse por lo menos 4 semanas antes de declararse negativos.(27). A continuación se muestran las 8 especies reconocidas al momento (1).

<i>B. melitensis</i>	<i>B. ovis</i>
<i>B. abortus</i>	<i>B. neotomae</i>
<i>B. suis</i>	<i>B. rangiferi</i>
<i>B. canis</i>	<i>B. maris</i>

## Microbiología

En la siguiente tabla se resumen las características micro biológicas de las especies de relevancia clínica. (28).

Especies	CO2	Fucsina Básica	Tionina
<i>B. mellitensis</i>	-	+	+
<i>B. abortus</i>	+	+	-
<i>B. suis</i>	-	+/-	+
<i>B. canis</i>	-	-	+

## Genética

La caracterización de la genética y particularidades moleculares de la *Brucella* se han llevado a cabo en los últimos 10 a 15 años. Estudios moleculares han demostrado la asociación filogenético con *Agrobacterium*, *Phyllobacterium*, *Ochrobactrum* y *Rhizobium*, incluso con el *Vibrio cydosites* (vibrión incompleto), se ha demostrado un 90% de similitud con respecto a la *Brucella* (1).

El genoma de la *Brucella* consta de  $2.37 \times 10^9$  daltons, con 2 cromosomas de 2.1 y 1.5 mbp. Dicho genoma es altamente homogéneo entre las diferentes especies, aunque existe polimorfismo en los genes *omp 2*, *dnaK*, *htr* y *ery*. (29-31)

La nomenclatura propuesta por Verger y colaboradores, menciona a todas las especies como biotipos diferentes de *Brucella mellitensis*, aunque no ha sido bien aceptada dado el polimorfismo en los cuatro genes arriba mencionados, - en donde, dicho sea de paso, particularmente, el *omp 2* es el toxonómicamente más importante, pues determina la sensibilidad en cuanto a su tipificación -, por lo que se sigue manteniéndose la antigua nomenclatura respecto a las especies. (32). Es así, como se reconocen 7 biotipos para la *B. abortus*, tres para *B. mellitensis* y cinco para *B. suis*. Las otras especies no han sido clasificadas en biotipos, aunque sus variantes existen. (1). El aislamiento de colonias de bacterias en cetáceos, extiende el espectro ecológico de la *Brucella*, habiéndose denominado en forma relativamente reciente a *Brucella maris* (25,26).

## Patogénesis

La *Brucella* es un parásito del sistema retículo endotelial, dado que es ahí donde se produce la multiplicación de la bacteria. Está protegido de la inmunidad humoral por anticuerpos específicos y por mecanismos de mediación celular. Se han caracterizado innumerables componentes antigénicos de la bacteria, sin embargo el antígeno que domina el escenario de la respuesta inmunológica es el lipopolisacárido en su "fase lisa". Su cadena O es un homopolímero de aproximadamente 100 residuos de 4-formanido-4-6 dideoximanosa, la cual es responsable de la inmunoreactividad cruzada que comparte con *Escherichia Herman*, *Escherichia coli* O:157 H, *Salmella* O:30, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Vibrio cholerae* O:1 y *Yersinia enterocolitica* O:9. (33).

Otros componentes antigénicos han sido estudiados, entre los cuales se encuentran proteínas ribosomales (L7-L12), las cuales producen respuestas inmunes mediadas por células y prometen ser buenos candidatos en el desarrollo de futuros componentes para vacunas. (34). La *Brucella* puede infectar a las células fagocíticas como no fagocíticas. Sus mecanismos de invasión a estas últimas no se han dilucidado del todo. Sin embargo, las bacterias tienden a localizarse dentro del retículo endoplásmico rugoso. Por otra parte, en las células fagocíticas mononucleares y en los polimorfonucleares, así como en los monolitos activados, son fagocitadas las bacterias por diferentes mecanismos, suprimiendo las respuestas bactericidas. (1).

El lipopolisacárido liso se cree que provee roles de supervivencia intracelular. Cuando este se compara con los lipopolisacáridos de las enterobacterias, se ha observado que éste tiene menos toxicidad en cuanto a la sensibilidad a las endotoxinas, menos toxicidad para los macrófagos y por lo tanto menos pirogenicidad y menos inducción en cuanto a la producción de interferón alfa y factor de necrosis tumoral, pero paradójicamente una mayor liberación de interleucina 12. (33)

Un importante factor de virulencia es la producción de monofosfatos de adenina y guanina, los cuales inhiben la fusión fagolisosomal, así como la degranulación y la activación del sistema halodielperoxidasa, también teniendo importante participación en la disminución de la liberación de factor de necrosis tumoral. La dismutasa de cobre-zinc, se cree que juega un rol significativo en las fases tempranas de la infección intracelular. (35).

Finalmente, los mecanismos de patogénesis de la infección por *Brucella* en sus huéspedes y particularmente en los humanos aún no están entendidos por completo y requieren de más estudios posteriores al respecto.

### Epidemiología

A continuación se muestran en las siguientes tablas las especies más frecuentes agrupadas por continente de los países con mayor incidencia en Brucelosis. (1):

#### EUROPA

PAIS	<i>B. abortus</i>	<i>B. melitensis</i>	<i>B. suis</i>	<i>B. ovis</i>
Albania	-	+	+	+
Alemania	+	-	?	+
Francia	+	++	?	+
Grecia	+	++	ND	ND
Italia	+	+	-	ND
Malta	+	+	-	-
Portugal	+	+	-	+
Rusia	++	++	+	+
España	+	+	-	+
Yugoeslavia	+	+	+	-

## AFRICA

PAIS	<i>B. abortus</i>	<i>B. melitensis</i>	<i>B. suis</i>	<i>B. ovis</i>
Congo	+	-	-	-
Egipto	+	+	ND	-
Libia	+	+	-	-
Marruecos	+	?	-	-
Mozambique	++	+	++	+
Nigeria	++	+	+	ND
Sudáfrica	++	+	-	+
Sudán	++	+	-	-
Túnez	+	++	-	-
Zimbawe	+	+	-	+

## ASIA

PAIS	<i>B. abortus</i>	<i>B. melitensis</i>	<i>B. suis</i>	<i>B. Ovis</i>
Afganistán	+	+	ND	ND
China	+	+	+	+
India	+	+	?+	-
Israel	-	+	-	-
Irak	+	+	ND	ND
Jordania	-	++	-	-
Corea del Sur	++	-	?+	-
Kuwait	++	++	-	-
Sri Lanka	++	+	-	+
Turquía	++	++	-	ND

## OCEANIA

PAIS	<i>B. abortus</i>	<i>B. melitensis</i>	<i>B. suis</i>	<i>B. Ovis</i>
Australia	-	-	+	+
Islas Cook	-	ND	-	ND
Nueva Caledonia	-	-	-	-
Nueva Zelanda	-	-ND	-	++
Samoa	+	-	ND	ND

## AMERICA

PAIS	<i>B. abortus</i>	<i>B. melitensis</i>	<i>B. suis</i>	<i>B. ovis</i>
Argentina	++	-	+	++
Brasil	++	-	+	-
Canadá	-	-	-	+
Chile	++	-	-	+
Colombia	+	-	-	-
Cuba	?	-	++	-
Rep. Dominicana	++	-	+	-
México	+	+	ND	-
EUA	+	-	+	+
Venezuela	++	-	++	?

## Erradicación de las especies de Brucella en el mundo

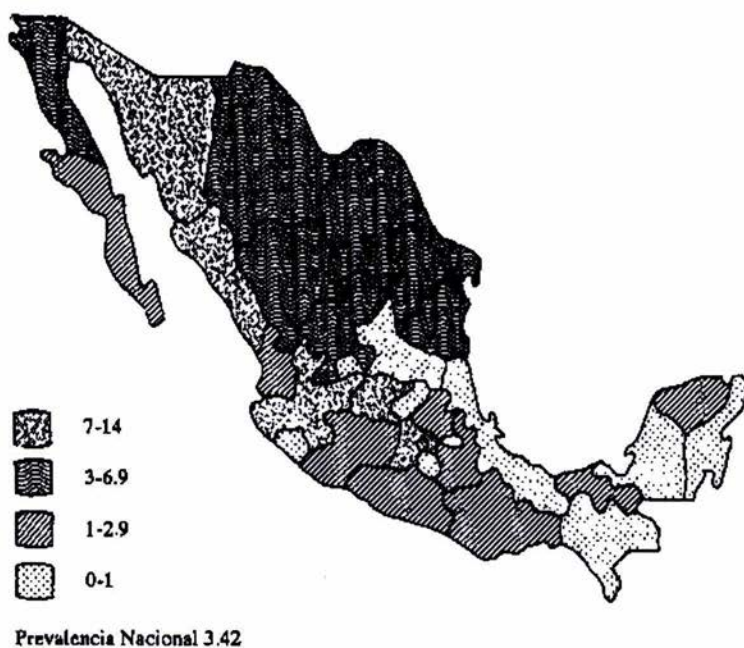
PAIS	<i>B. abortus</i>	<i>B. melitensis</i>	<i>B. suis</i>	<i>B. ovis</i>
Bulgaria	1958	1941		
Finlandia	1960			
Irlanda	Nunca rep.			
República Checa	1964	1951		1951
Suecia	1957		1957	
Suiza	1963	1963		
Ghana		1993		1993
EUA		1972		
México				1991
Colombia			1982	

## MÉXICO

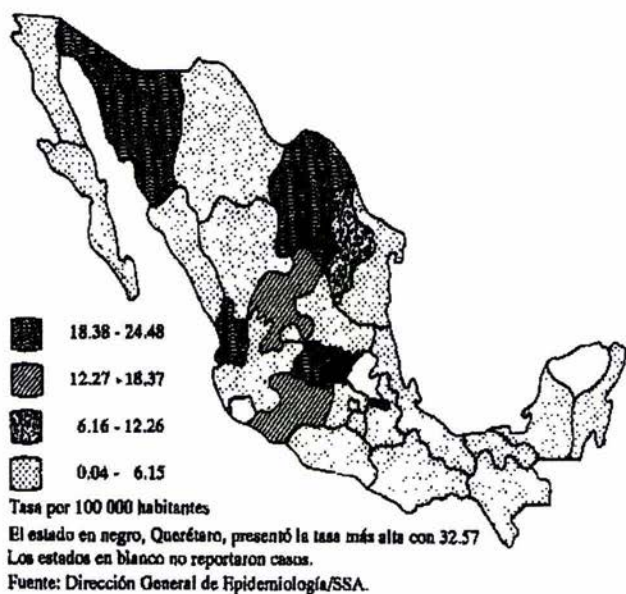
La tasa reportada por la Secretaría de Salud es de 5.11/100 000 habitantes con un promedio nacional de 4754 casos por año, con una edad de presentación bimodal, de los 25 a los 44 años y de los 15 a los 24 años. Los meses de mayor incidencia son de abril a agosto.

Es un problema de salud animal, ya que se estiman pérdidas por más de 75 millones de pesos por año, en los que 60 millones de los mismos se pierden en la producción láctea.

Once millones de abortos por año se reportan en el ganado bovino y 4 millones más lo son en el ganado caprino. Afecta en el país a 2.8 millones de cabezas de ganado.(3).



**FIGURA 1. Seroprevalencia de anticuerpos contra brucelosis por entidad federativa, México 1987-1988**



**FIGURA 2.** Incidencia de brucelosis, México 1987-1988





## Reservorio

En la siguiente tabla se muestran los reservorios de las principales especies de *Brucella*:

<b><i>B. melitensis</i></b>	Cabras, ovejas, camello
<b><i>B. abortus</i></b>	Ganado vacuno, búfalo, camello, yaks
<b><i>B. suis</i></b>	Cerdo, reno, caribou
<b><i>B. canis</i></b>	Perros, zorros, coyotes

## Factores de riesgo

### Ocupación

Como factores de riesgo en relación a la ocupación para contraer la infección por *Brucella* se entienden los que se muestran a continuación:

<b>Ocupación</b>	<b>Especie</b>
Vaquero, ganadero	<i>B. abortus</i>
Ordeñador	<i>B. abortus</i>
Veterinario	<i>B. abortus</i> (s-19, Rev-1)
Trabajador de rastro	<i>B. suis</i>
Viajero	<i>B. melitensis</i>
Cazador	<i>B. suis</i>
Entrenador de perros	<i>B. canis</i>
Laboratorista	Todas

## **Transmisión**

Se realiza a través de la ingesta de leche o productos lácteos no pasteurizados o de dudosa procedencia, de ganado caprino, bovino, así como la ingesta de carne cruda o vísceras de vaca, borregos o cerdos, además de la inhalación durante el contacto con animales y son factores que predisponen a contraer la enfermedad. (12).

## **Factores de riesgo para recaída**

Se consideran factores de riesgo para recaída el pertenecer al sexo masculino (RM 1.8, IC 95% 1.02-3.8) haber recibido tratamiento antibiótico previamente por un lapso igual ó menor a 10 días (RM 1.9, IC 95% 1.1-3.6), un tratamiento “menos efectivo” (que no hayan recibido tetraciclina/estreptomicina por 30 a 45 días, doxiciclina/rifampicina (RFP) por 45 días ó que hayan recibido trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SXM) por 45 días, RFP/TMP/SMX por 30 días ó doxiciclina/RFP por 30 días) (RM 8.3, IC 95% 4.6-15.1), presentar plaquetopenia menor de 150 mil/mm<sup>3</sup> (RM 1.7, IC 95% 1.1-2.8) y tener cultivos positivos al inicio de la enfermedad (RM 2.7, IC 95% 1.2-6.2). (23)

## **Cuadro clínico**

El periodo de incubación de la bacteria tiene un rango que va desde los 7 días hasta los 3 meses. El comienzo de la sintomatología puede ser tanto en forma abrupta como gradual. Es una infección sistémica con un amplio espectro clínico, por lo que puede resultar un reto diagnóstico. Los principales síntomas son fiebre, escalofríos, diaforesis, astenia, adinamia, cefalea, mialgias, artralgias, lumbalgia, entre otros. Los principales signos reportados en la literatura son hepatomegalia, involucro osteoarticular, esplenomegalia, adenopatías, signos neurológicos, lesiones dérmicas, bradicardia, entre otros. El curso de la enfermedad tiende a ser crónico (subagudo, de 3 meses a menos de un año; crónico, de más de un año), aunque también puede ser agudo (menos de 3 meses) (1,4,10,12,22).

Dentro de la enfermedad localizada de la Brucelosis destacan por orden de importancia, la osteoarticular con un rango que va desde el 20 hasta el 40-81%, la genitourinaria del 2 al 40%, la neurobrucelosis del 1 al 2%, la endocarditis, miocarditis y pericarditis: 1%, el absceso hepático también del 1%. Se han reportado casos de complicaciones focales prácticamente a cualquier nivel entre las que destacan la afección esplénica, la tiroidea, la epidural, la neumonitis, el derrame pleural, el empiema, así como la uveítis y la endoftalmitis, además de la cutánea, hematológicas, entre otras (4,10,11,12,22). Los criterios diagnósticos, así como de las complicaciones, se exponen en el apartado de “Metodos”.

En la siguiente tabla se muestran los signos y síntomas reportados en una serie de 498 casos (40):

<b>SIGNO / SINTOMA</b>	<b>No. Casos</b>	<b>%</b>
Astenia/adinamia	473	95
Fiebre	464	93
Mialgias	457	91
Diaforesis	437	87
Artralgias/lumbalgia	431	86
Escalosfríos	410	82
Cefalea	403	81
Hiporexia/anorexia	388	78
Pérdida de peso	326	65
Sensibilidad en columna vertebral	241	48
Constipación intestinal	234	47
Dolor abdominal	225	45
Artritis	202	40
<b>SIGNO / SINTOMA</b>	<b>No. CASOS</b>	<b>%</b>
Trastornos del sueño	185	37
Adenopatías	160	32
Aspecto enfermo	127	25
Esplenomegalia	125	25
Tos	122	24
Palidez	110	22
Dolor testicular	62	21
Hepatomegalia	97	19
Exantema	72	14
Diarrea	34	7
Déficit neurológico	20	4
Soplo cardíaco	17	3
Neumonía	7	1
Ictericia	6	1

## **Complicaciones**

Las complicaciones más frecuentes de la brucelosis son las osteoarticulares (artritis, osteomielitis), con una frecuencia que va desde el 21% hasta el 72%, sin embargo, en la mayoría de las series se reporta una de alrededor del 40%. Otras complicaciones comunes son las genitourinarias (5 al 17%); gastrointestinales, hepáticas y absceso hepático, entre otras (colecistitis calculosa o acalculosa, ileítis, colitis, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis aguda, ascitis, peritonitis) (2.5%); las neurológicas: meningitis, meningoencefalitis, meningorradiculitis, meningomielorradiculitis, aracnoiditis espinal (1 a 25%) y las cardiovasculares: endocarditis, pericarditis, miocarditis (1 al 2%). por mencionar las más importantes, ya que se han descrito formas localizadas de brucelosis prácticamente a cualquier nivel (13-18,20-22,42).

## **Tratamiento Norma Oficial Mexicana (NOM) 2000**

El tratamiento recomendado por la Secretaría de Salud vigente son los siguientes (3):

<b>Esquema</b>	<b>Dosis</b>
Tetraciclina Estreptomicina	500 mg c/6 h X 3 sem 1 gr c/24 h IM X 3 sem
Rifampicina TMP/SMX	300 mg c/8 h X 3 sem 160/800mg c/12h X 3sem
Doxiciclina Rifampicina	200 mg c/24 h X 6 sem 600-900 mg c/24 h X 6 sem

## **Tratamiento Organización Mundial de la Salud (OMS)**

El recomendado por la Organización Mundial de la Salud es el siguiente: doxiciclina 100mg c/12 h mas rifampicina 600-900mg c/ 24 horas por al menos 6 semanas. Otros esquemas de tratamiento validados son los siguientes: Doxiciclina 100 mg c/12 h X 45 días mas gentamicina 5 mg/kg/d X 7 días ó estreptomicina 1 g IM c/24 h X 14 días (4,12,35,36)

El tratamiento y seguimiento es más prolongado (un año) para el caso de la Brucelosis localizada. Para la osteoarticular el tratamiento debe de ser por un lapso de 6 semanas hasta 6 meses, a base de doxiciclina 200mg/día mas rifampicina 600-900mg/día ó estreptomycinina 1 gr/día. En neurobrucelosis ó endocarditis el tratamiento debe de ir de 4 a 6 meses y debe de incluir rifampicina 600-900mg/día mas TMP-SMX 320/1600mg/día más doxiciclina 200 mg/día mas gentamicina 5 mg/kg/d ó estreptomycinina 1 gr/día. Para otras formas locales de Brucelosis se recomiendan esquemas similares. (36).

## **DISEÑO**

Se trata de una serie de casos confirmados de brucelosis en el INCMNSZ. Retrospectivo, descriptivo y comparativo entre diferentes presentaciones clínicas de este padecimiento.

## **MÉTODOS**

### **Población estudiada**

Los casos fueron seleccionados de la base de datos del archivo clínico del INCMNSZ en base a una búsqueda informática con el diagnóstico de egreso de hospitalización ó de consulta externa de brucelosis, en el período comprendido entre enero de 1987 y agosto de 2004. Se revisaron 57 expedientes en dicho periodo, habiéndose encontrado un diagnóstico diferente al reportado por dicha búsqueda en 13 de los mismos y, en 3 de ellos, el expediente no fue encontrado, por lo que 41 expedientes fueron analizados contando con el diagnóstico de brucelosis, con un rango de edad de los pacientes entre los 12 y los 76 años.

El diagnóstico de brucelosis se estableció en base al aislamiento de *Brucella spp.* en sangre, médula ósea, o en cualquier otro líquido o tejido corporal en el contexto de un cuadro clínico compatible con dicho aislamiento del microorganismo, o bien por la detección de anticuerpos específicos por medio de la aglutinación en tubo o en placa a títulos significativos o por la demostración de un incremento de al menos 4 veces más de los títulos de anticuerpos en el lapso de 2 a 3 semanas, una determinación con respecto a otra. Los anticuerpos a títulos significativos que se consideraron fueron igual o mayor a 1:160 en ambos métodos de aglutinación (22)

En todos los pacientes se había llevado a cabo una historia clínica y un examen físico completos, así como determinación de exámenes de laboratorio y de gabinete. Se recabaron los datos encontrados en el expediente clínico. Con respecto a la biometría hemática, se recolectaron las cifras de hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos y plaquetas. En cuanto a la función renal se recolectaron las cifras de creatinina y en cuanto a la función hepática los datos recabados fueron los niveles de bilirrubina total, bilirrubina directa, aspartato amino transferasa (AST), alanina amino transferasa (ALT), fosfatasa alcalina, albúmina y globulinas séricas, así como gamaglutamil transpeptidasa y velocidad de sedimentación globular. Estos dos últimos parámetros se

obtuvieron en forma parcial (en 7 y 17 pacientes respectivamente) y el resto de las variables fueron tomados en su momento en todos los pacientes y por lo tanto, obtenidos en su totalidad.

Por otra parte, se recabaron los hallazgos y diagnósticos por imagen en los casos en que se tomaron radiografías de tórax, del esqueleto axial, de pelvis y/o de articulaciones periféricas, así como aquéllos del gamagrama óseo, el cual fue realizado con Tc99 en todos los casos en que se tomó este estudio, a parte de los hallazgos de otros estudios de imagen como tomografía computada y resonancia magnética de columna lumbar, abdomen o cráneo y por último, de ecocardiograma.

### **Estudio serológico y microbiológico**

Se analizaron los resultados de seroaglutinación en tubo, así como los hechos con la prueba de 2-mercaptoetanol. Otros estudios diagnósticos, tales como la aglutinación por placa, la fijación de complemento, la detección de anticuerpos por ELISA, por Coombs antibrucella, por PCR, por prueba de Rosa de Bengala o por intradermorreacción a la melitina no fueron incluidos ya que fueron unos cuantos casos (3 en el caso de la aglutinación en placa) o ninguno en los que se llevó a cabo el diagnóstico por dichos métodos.

Todos los cultivos revisados fueron llevados a cabo por medio del método no radiométrico "BACTEC" (Becton-Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Towson, MD USA).

### **Definición de variables**

Forma localizada de brucelosis o complicación fue definida como la presencia de síntomas o signos de infección en un sitio anatómico dado, con evolución de al menos 7 días en una paciente con brucelosis activa.

La brucelosis articular (artritis reactiva) fue definida por la presencia de dolor y/o 2 o más signos de inflamación en una articulación (calor, eritema, edema, restricción en la movilidad) o bien, dolor articular de tipo inflamatorio (dolor que no mejora aún en reposo) mas alteración radiológica y/o gamagráfica. La osteomielitis se definió según criterios de imagen, en base a interpretaciones hechas en reportes de dichos estudios, ya sea por tomografía, imagen por resonancia magnética y/o por gamagrama óseo, o por diagnóstico microbiológico, o bien, por descripción macro o microscópica por reportes respectivos de piezas quirúrgicas hechas por el departamento de patología.

Para hacer diagnóstico de brucelosis hepática fue necesario contar con la presencia de absceso (s) hepático (s) durante un episodio de Brucelosis activa o con un incremento en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y/o de aspartato aminotransferasa (AST) de 5 veces o más respecto al límite superior normal para el laboratorio de nuestro Instituto (59 UI/L y 56 UI/L respectivamente) o un incremento de 3 veces o mas de fosfatasa alcalina

(FA) o de gamaglutamiltranspeptidasa (GGT) con respecto al límite superior normal (de 153 y 64 mg/dL respectivamente), diagnosticándose hepatitis brucelósica.

Cualquier signo o síntoma neurológico no atribuible a otras causas mas el aislamiento de *Brucella sp* en el sistema nervioso central (SNC) y/o la demostración de síntesis intratecal de anticuerpos específicos se denominó neurobrucelosis. Alteraciones neurológicas causadas por enfermedades paralelas o alteraciones asintomáticas en el líquido cefalorraquídeo sin que se acompañasen de los mencionados criterios de inclusión, se excluyeron.

Las complicaciones hematológicas fueron consideradas sólo en aquellos casos en los que dichas complicaciones definían de manera importante la expresión clínica, excluyéndose aquellas citopenias o alteraciones en la coagulación pobremente sintomáticas o asintomáticas.

Cualquier constelación de signos y síntomas de una infección dada en un sitio anatómico por al menos 7 días en un paciente con brucelosis activa fue diagnosticada como brucelosis localizada, según el órgano o sistema afectado.

La falla al tratamiento fue definida como la persistencia de síntomas y/o signos después de 2 semanas de un tratamiento apropiado (tetraciclinas más rifampicina, tetraciclinas más aminoglucósido, rifampicina más quinolona, trimetoprim/ sulfametoxazol más aminoglucósido o tetraciclina más rifampicina más aminoglucósido), según lo recomendado la Norma Oficial Mexicana vigente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y/o el Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC).

La recaída fue definida como la reaparición de la sintomatología o la presencia de un cultivo en sangre y/ en médula ósea positivo después de que el tratamiento haya concluido. Se consideraron como factores de riesgo para recaída los siguientes: sexo masculino, pacientes que hayan tenido cultivos positivos, la duración del tratamiento previo menor a 10 días, el uso de un tratamiento menos efectivo –es decir, que no haya recibido cualquiera de los esquemas recomendados por la Secretaría de Salud, por la OMS o el CDC (ver arriba) (3,22,36).

### **Transmisión**

Fue definida como la historia de la ingesta de leche o productos lácteos no pasteurizados o de dudosa procedencia, de ganado caprino, bovino, así como la ingesta de carne cruda o vísceras de vaca, borregos o cerdos, además de la historia de inhalación durante el contacto con animales.

### **Transmisión ocupacional**

Definida en aquellas personas con un riesgo ocupacional, dentro de los cuales se incluyeron a vaqueros, ganaderos, ordeñadores, médicos veterinarios, trabajadores de rastros, cazadores, entrenador de perro u otros animales, viajero o laboratorista.

### **ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizó la descripción de los casos con medidas de tendencia central y dispersión acordes a la naturaleza de la variable. En las variables continuas se emplearon promedio y desviación estándar como medidas de tendencia central y de dispersión respectivamente. En las variables nominales y cardinales dicotómicas se utilizó el número de sujetos ( $n$ ) y el porcentaje (%). Para realizar comparaciones se utilizó la prueba de Chi 2 y su variante, la prueba exacta de Fisher cuando fuera apropiado. Se calcularon riesgos (razón de momios u OR) y se obtuvieron intervalos de confianza al 95% y se fijo el valor de  $p$  de forma bimarginal a 0.05. Se utilizó el paquete de análisis estadístico SPSS versión 10.0.

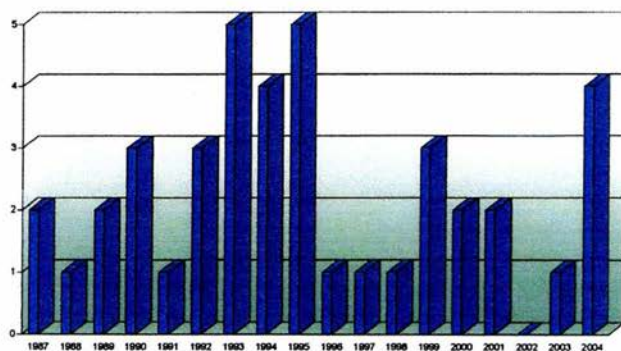


## RESULTADOS

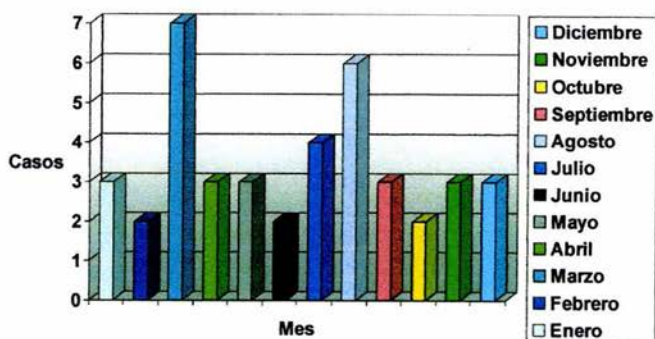
### Características epidemiológicas

A continuación, los casos de Brucelosis por año y por mes en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en un periodo de 17 años:

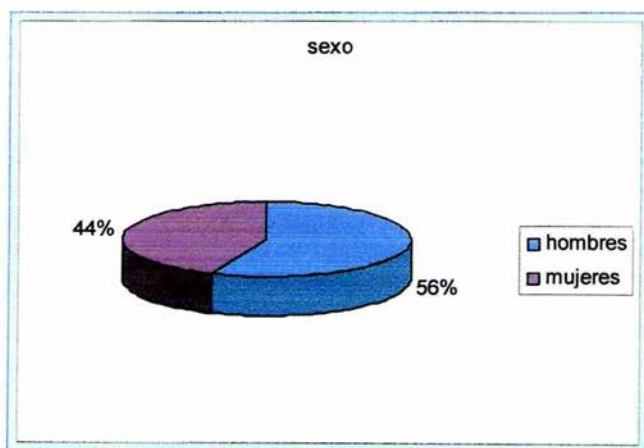
### Casos/año 1987-2004



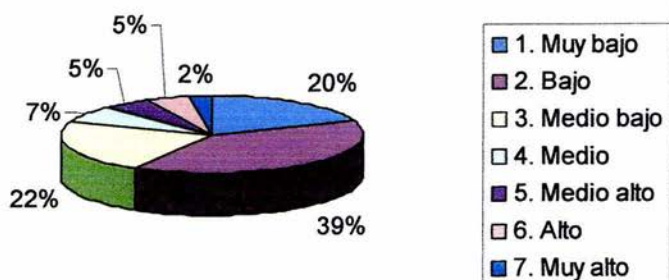
### Casos por mes



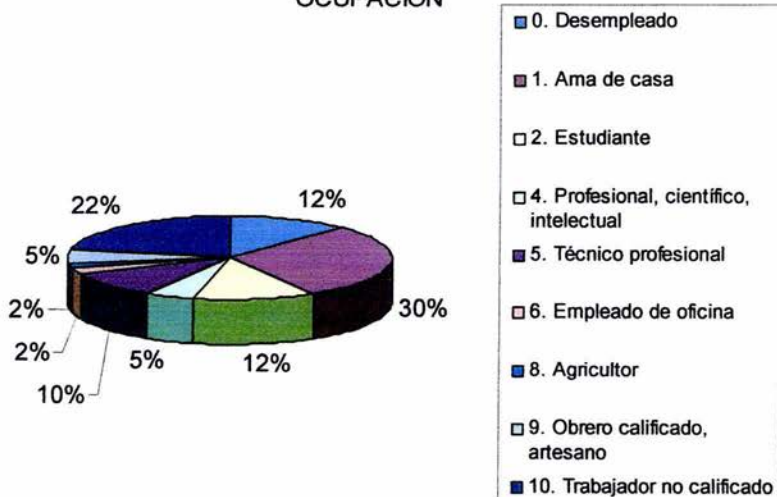
Los siguientes gráficos representan la distribución de los casos por sexo. Posteriormente, se grafica la clasificación socioeconómica, asignada por el departamento de Trabajo Social a cada paciente al ingreso al Instituto y/o al momento de hacer el diagnóstico de Brucelosis. Posteriormente se presenta la ocupación y escolaridad del paciente, la existencia de transmisión y de riesgo ocupacional (transmisión ocupacional) y finalmente la distribución de casos por entidad federativa.



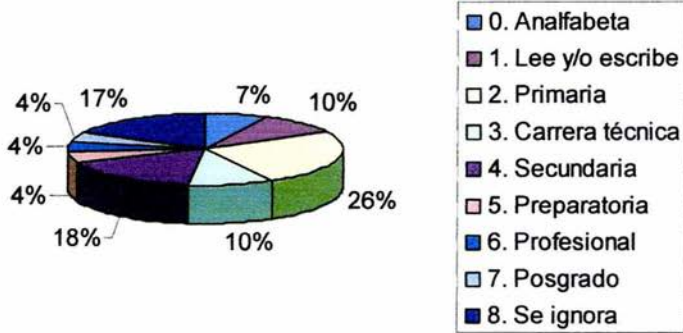
### Clasificación socioeconómica según Trabajo Social



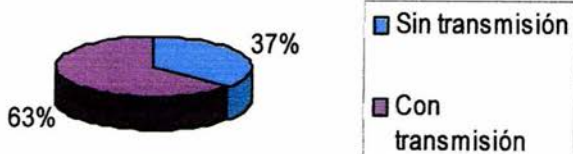
### OCUPACIÓN

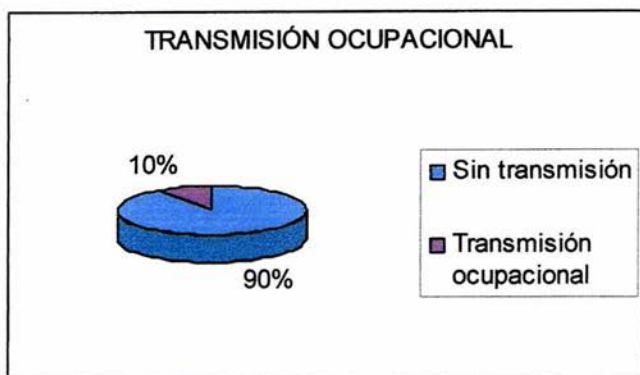


### ESCOLARIDAD



### TRANSMISIÓN





La frecuencia de casos según **Entidad Federativa** se presenta en la siguiente tabla:

<b>Entidad Federativa</b>	<b>Número de casos</b>	<b>Porcentaje</b>
Distrito Federal	21	51.2
Guanajuato	4	9.8
Puebla	4	9.8
Estado de México	2	4.9
Chihuahua	1	2.4
Durango	1	2.4
Guerrero	1	2.4
Hidalgo	1	2.4
Jalisco	1	2.4
Michoacán	1	2.4
Tabasco	1	2.4
Tlaxcala	1	2.4
Veracruz	1	2.4
Zacatecas	1	2.4

En las siguientes tablas se muestran el motivo de ingreso al Instituto (a hospitalización), la frecuencia por casos y porcentaje de los síntomas y signos atribuibles a brucelosis, así como el resumen de los datos de laboratorio al ingreso al hospital o iniciales, la descripción y proporción de las formas localizadas de brucelosis activa, el diagnóstico según evolución, según complicación y si éste fue completo, incompleto o erróneo según nuestros criterios presentados en "Definición de Variables". Posteriormente se exponen los factores de riesgo para recaída, así como comparaciones y análisis de pacientes complicados vs no complicados y de recaída y finalmente, se exponen el tratamiento y seguimiento en el tiempo de los casos.

**Tabla 1. Diagnóstico de ingreso a hospitalización**

<b>Diagnóstico de ingreso</b>	<b>No. de casos</b>	<b>%</b>
Fiebre	8	19.5
Fiebre + Sx's constitucionales + artralgias	7	17.1
Fiebre + Sx's constitucionales	5	12.2
Fiebre + lumbalgia	5	12.2
Fiebre + artralgias	3	7.3
Fiebre + dolor abdominal	2	4.9
Fiebre + hepatoesplenomegalia	1	2.4
Fiebre + alteraciones neurológicas (hemiparesia derecha + estado confusional)	1	2.4
Fiebre + eritema nudoso	1	2.4
Fiebre de origen desconocido	1	2.4
Fiebre + neutropenia	1	2.4
Bicitopenia en estudio (leucopenia/plaquetopenia)	1	2.4
Dolor abdominal + intolerancia a la vía oral	1	2.4
Lumbalgia crónica	1	2.4
Encefalopatía hepática	1	2.4
Paraplejia	1	2.4
Consulta externa	1	2.4

**Tabla 2. Síntomas y signos**

<b>Síntomas</b>	<b>No. de casos</b>	<b>%</b>
Fiebre	38	92.7
Calosfríos	24	58.5
Diaforesis	28	68.3
Síntomas constitucionales*	35	85.4
Mialgias/artralgias	25	61
Dolor abdominal	11	26.8
Dolor lumbar	15	36.6
Dolor testicular	2	4.9
Hemorragia	6	14.6
Alteraciones neurológicas	6	14.6
Tos	8	19.5
Diarrea	4	9.8
Náusea/vómito	14	34.1
Dolor faríngeo	1	2.4
Cefalea	12	29.3
Depresión	2	4.9
Otros	5	12.2
<b>Signos</b>	<b>No. de casos</b>	<b>%</b>
Hepatomegalia	5	12.2
Esplenomegalia	6	14.6
Adenopatías	13	31.7
Involucro osteoarticular	12	29.3
Dermatosis	4	9.8
Neurológicos	6	14.6
Ictericia	2	4.9
Otros	6	14.6

\*Síntomas constitucionales: pérdida de peso, hiporexia, astenia, adinamia

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

**Tabla 3. Resumen de los datos hematológicos y bioquímicos iniciales**

Variante de laboratorio	No. de pacientes	%	Media +- DE.
<b>Hgb H/M (g/dL)</b>			13.2 +- 2.08
<14/<13	22	53.6	
>14/>13	19	46.4	
<b>Hto H/M (%)</b>			39.35 +- 5.66
<42/<38	22	53.6	
>42/>38	19	46.4	
<b>Leucocitos (cel X 1000/mm3)</b>			6.75 +- 4.63
<4.5	11	26.82	
4.5-12	27	65.85	
>12	3	7.3	
<b>Neutrófilos totales</b>			56.92 +- 15.56
<2500	18	43.9	
>2500	23	56.1	
<b>Linfocitos totales</b>			33.39 +- 16.15
<1500	14	34.14	
>1500	27	65.86	
<b>Monocitos totales</b>			6.66 +- 3.57
<400	24	58.53	
>400	17	41.46	
<b>Plaquetas</b>			247 +- 113
<150	7	17.07	
>150	34	82.92	
<b>Bilirrubina Total (mg/dL)</b>			1.29 +- 1.76
<1.5	35	70.73	
>1.5	6	29.26	
<b>Bilirrubina directa (mg/dL)</b>			0.53 +- 1.31
<0.2	29	70.73	
>0.2	12	29.26	
<b>AST (U/L)</b>			75.12 +- 111.65
<56	25	60.97	
56-280	14	34.14	
>280	2	4.87	
<b>ALT (U/L)</b>			57.36 +- 62.51
<59	28	68.29	
59-295	13	31.7	
>295	0	0	
<b>Fosfatasa alcalina (mg/dL)</b>			185.85 +- 154.93
<153	22	53.65	
153-459	16	39.02	
>459	3	7.31	
<b>GGT (mg/dL) = 7 ptes.</b>			116.52 +- 50.11
<64	0	0	
>64	7	100	
<b>Albúmina (g/dL)</b>			3.57 +- 0.73
<3.6	17	41.46	
>3.6	24	58.53	
<b>Globulina (g/dL)</b>			3.63 +- 0.73
<2.8	4	9.75	
>2.8	37	90.24	
<b>Creatinina (mg/dL)</b>			1.10 +- 0.51
<1.2	31	75.60	
>1.2	10	24.39	
<b>VSG (mm/Hr) = 17 ptes.</b>			31.41 +- 20.09
<20	4	23.52	
20-50	12	70.58	
>50	1	5.88	



**Tabla 4. Descripción y proporción de formas localizadas de Brucelosis**

Localización	No. de Casos	%
<b>Artritis</b>	<b>16</b>	<b>39.02</b>
Poliarticular (3 c/sacroileítis)	9	21.95
Sacroileítis	6	14.63
Espondilitis	4	9.75
<b>Osteomielitis</b>	<b>6</b>	<b>14.63</b>
Columna torácica	2	4.87
Columna lumbar	4	9.75
<b>Absceso de tejidos blandos</b>	<b>5</b>	<b>12.19</b>
Psoas	2	4.87
Perirrenal y psoas	1	2.43
Paravertebral L5-S1	1	2.43
Mamario	1	2.43
<b>Hepática</b>	<b>4</b>	<b>9.75</b>
Hepatitis	3	7.31
Hepatitis granulomatosa	1	2.43
<b>Neurológica</b>		
Encefalitis	1	2.4
<b>Cardiaca Pericarditis/miocarditis</b>	<b>1</b>	<b>2.4</b>
<b>Genitourinaria</b>		
Orquiepididimitis	1	2.4
<b>Celulitis</b>		
Paravertebral L5-S1	1	2.4

**Tabla 5. Otras complicaciones**

Complicación	No. de casos	%
Choque séptico	2	4.87
Bacteriemia	2	4.87
Pseudotrombocitopenia	1	2.43
Eritema nudoso	1	2.43
Choque séptico	1	2.43
Sobre infección por Enterococo	1	2.43
Sepsis refractaria por Cándida a.	1	2.43
Hemofagocitosis	1	2.43
Miocardopatía restrictiva derrame pericárdico	1	2.43
Muerte *	1	2.43

La muerte fue atribuida a sepsis por Cándida albicans

**Tabla 6. Diagnóstico según evolución**

<b>Brucelosis</b>	<b>No. de casos</b>	<b>%</b>
<b>Aguda</b> (<3 meses)	10	24.4
<b>Subaguda</b> (3 meses – 1 año)	25	61.0
<b>Crónica</b> (>1 año)	6	14.6

**Tabla 7. Diagnóstico según complicación**

<b>Brucelosis</b>	<b>No. de casos</b>	<b>%</b>
<b>Sin forma localizada</b>	18	44
<b>Localizada</b>	23	56

**Tabla 8. Diagnóstico completo, incompleto, erróneo**

<b>Diagnóstico</b>	<b>No. de casos</b>	<b>%</b>
Completo	6	14.6
Incompleto	29	70.7
Erróneo	6	14.6

Cabe recalcar que las definiciones diagnósticas realizadas en el presente estudio no están basadas en las aplicadas por los médicos que evaluaron a los pacientes al momento del diagnóstico, sino por las que aplicamos al revisar los expedientes, según los criterios expuestos en el apartado de “Definición de variables”.

**Tabla 9. Comparación de características clínicas en grupos con complicación y sin complicación**

Característica	Con complicación N =23 (%)	Sin complicación n=18 (%)	RM	IC 95%	p
Edad <40 a >40 a	13 (56.5) 10 (43.5)	10 (55.6) 8 (44.4)	1.017	0.58-1.75	ns
Sexo Hombres Mujeres	14 (60.9) 9 (39.1)	9 (50) 9 (50)	1.217	0.69-2.14	ns
Fiebre	21 (91.3)	17 (94.4)	0.618	0.05-7.40	ns
Duración de los Sx's de motivo de ingreso <30 días >30 días	3 (13) 20 (87)	6 (33.3) 12 (66.7)	0.533	0.20-1.39	0.147
Calosfríos	12 (52.2)	12 (66.7)	0.545	0.15-1.95	ns
Diaforesis	13 (56.5)	15 (83.3)	0.260	0.59-1.15	0.095
Sx's constitucionales	20 (87)	15 (83.3)	1.33	0.23-7.55	ns
Artralgias/mialgias	15 (65.2)	10 (55.6)	1.5	0.42-5.31	ns
Dolor abdominal	5 (21.7)	6 (33.3)	0.556	0.13-2.23	ns
Dolor lumbar	13 (56.5)	2 (11.1)	10.4	1.92-56.1	<b>0.004</b>
Dolor testicular	1 (4.3)	1 (5.6)	0.773	0.4-13.2	ns
Hemorragia	4 (17.4)	2 (11.1)	1.684	0.27-10.42	ns
Alt. neurológicas	2 (8.7)	4 (22.4)	0.333	0.54-2.07	ns
Tos	3 (13)	5 (27.8)	0.390	0.07-1.91	ns
Diarrea	1 (4.3)	3 (16.7)	0.227	0.2-2.39	ns
Náusea/vómito	5 (21.7)	9 (50)	0.278	0.7-1.07	0.097
Cefalea	5 (21.7)	7 (38.9)	0.437	0.11-1.72	ns
Hepatomegalia	2 (8.7)	3 (16.7)	0.476	0.07-3.2	ns
Esplenomegalia	4 (17.4)	2 (11.1)	1.684	0.27-10.42	ns
Adenopatías	7 (30.4)	6 (33.3)	0.875	0.23-3.28	ns
Involucro osteoarticular	9 (39.1)	3 (16.7)	3.21	0.72-14.34	ns
Dermatosis	0	4 (22.2)	0.378	0.25-0.57	0.03
Alt. neurológicas	4 (17.4)	2 (11.1)	1.68	0.27-10.42	ns
Ictericia	2 (8.7)	0	0.538	0.40-0.72	ns

**Tabla 10. Comparación de datos de laboratorio en grupos con complicación y sin complicación**

Característica	Con complicación n=23 (%)	Sin complicación n=18 (%)	RM	IC 95%	p
Leucocitos >10.5	2 (8.7)	2 (11.1)	0.762	0.09-6.0	ns
Linfocitos <1.5	9 (39.1)	5 (27.8)	1.671	0.44-6.31	ns
ALT >59	7 (30.4)	6 (33.3)	0.875	0.23-3.28	ns
AST >56	8 (34.8)	8 (44.4)	0.667	0.18-2.36	ns
FA >153	7 (30.4)	11 (61.1)	0.278	0.76-1.02	0.06
Albúmina <3.0	5 (21.7)	3 (16.7)	1.14	0.61-2.13	ns
Seroaglutinación en tubo >1:320	16 (72.7)*	6 (37.5)**	4.444	1.11-17.66	<b>0.047</b>
Cultivos +	10 (43.4%)	9 (52.94)	2.22	0.61-7.97	ns

\*1 de los pacientes en el grupo con complicación y 2 en el grupo sin complicación no tenían seroaglutinación

**Tabla 11. Análisis de factores de riesgo para recaída**

Característica	Grupo Recaída N=11 (%)	Grupo No Recaída n=30(%)	RM	IC 95%	p
Sexo masculino	7 (63.6)	16 (53.3)	1.370	0.43-3.96	ns
<b>Duración de Rp previo &lt;10 días</b>	3 (27.3)	1 (3.3)	10.870	0.99-119.24	<b>0.052</b>
Rp no efectivo	7 (63.6)	14 (46.7)	2.000	0.48-8.29	ns
Plaquetas<150	2 (18.2)	5 (16.7)	1.111	0.18-6.77	ns
Cultivo positivo	7 (63.6)	12 (41.4)	2.479	0.59-10.39	ns

**Tabla 12. Análisis del número de factores de riesgo en recaída y no recaída**

No. de factores de riesgo	Con Recaída	Sin Recaída
< 3	5	26
=> 3	6	4

RM	IC 95%	<i>p</i>
0.128	0.02-0.59	<b>0.012</b>

**Tabla 13. Tratamiento recibido en grupo con complicación**

Complicación	Tratamiento (promedio de duración de semanas)	No. casos	%
<b>Articular</b>	Doxiciclina (6.1) + Estreptomicina (2.5)	5	31.25
	Doxiciclina (6) + Gentamicina (3)	1	6.25
	Ciprofloxacina (5)	2	12.5
	Doxiciclina (11) + RFP (11)	6	37.5
	Doxiciclina (4) + RFP (4) + Estreptomicina (2)	2	12.5
<b>Osteomielitis</b>	Doxiciclina (13) + RFP (13)	4	66.66
	Doxiciclina (50.5)+RFP(50.5)+ Estreptomicina(3)	2	33.33
<b>Hepática</b>	Ciprofloxacina (4)	1	25
	Doxiciclina (16) + RFP (16)+ Estreptomicina (1)	1	25
	Doxiciclina (6)+ Estreptomicina (2)	1	25
	Doxiciclina (6)+ Gentamicina (2)	1	25
<b>Neurológica</b>	Doxiciclina (16) + RFP (16)+ Estreptomicina (1)	1	100
<b>Otras formas localizadas</b>	Doxiciclina (16)+ RFP (16) + Estreptomicina (1)	1	16.6
	Doxiciclina (8.3)+ RFP (8.3)	3	50
	Doxiciclina (3) + Estreptomicina (3)	1	16.66
	Rifampicina (3)	1	16.66
<b>Cardiaca</b>	Doxiciclina (16)+ RFP (16) + Estreptomicina (1)	1	100%
<b>Genitourinaria</b>	Doxiciclina (12)+ RFP (12)	1	100%

**Tabla 14. Tratamiento recibido en grupo sin complicación**

Tratamiento	No. de casos	Porcentaje
Doxiciclina + Estreptomicina	3	16.66
Doxiciclina + RFP ú otra tetraciclina	12	66.66
Doxiciclina + Gentamicina	1	5.55
Doxiciclina + RFP + Gentamicina	1	5.55
Doxiciclina + Ciprofloxacina	1	5.55

**Tabla 15. Seguimiento en pacientes con complicación y sin complicación**

-	Grupo con complicación n=17* (semanas)	Grupo sin complicación n=16* (semanas)	<i>p</i>
Seguimiento	29.76 +-28.88	20.25 +- 18.73	0.268
Rango	1-92	4-56	-

\*6 de 23 pacientes en grupo con complicación y 2 de 18 en el grupo sin complicación no acudieron a sus citas

**Tabla 16. Seguimiento en pacientes con recaída y sin recaída**

	Grupo con recaída n=9* (semanas)	Grupo sin recaída n=24*(semanas)	<i>P</i>
Seguimiento	30.44 +-18.86	23.17 +-26.50	0.391
Rango	4-56	1-92	

\*2 de 11 pacientes en el grupo con recaída y 6 de 30 en el grupo sin recaída no acudieron a sus citas

## DISCUSION

Los años de mayor incidencia de casos fueron 1993, 1994, 1995 y 2004 y los meses en que más se diagnosticaron fueron marzo, julio y agosto. Ésta distribución de los casos no indica que la enfermedad se presente más en primavera y verano o que haya existido un aumento en la incidencia de la enfermedad en los años señalados debido al sesgo de selección.

23 casos correspondieron al sexo masculino y 18 al sexo femenino. El 81% de los pacientes era de un nivel socioeconómico bajo. El 34% de los casos no tenía empleo ó si lo tenía era un trabajo no calificado. El 43 % de la muestra sólo realizó la primaria o era analfabeta y el 71% tuvo una escolaridad de secundaria o menos. En 26 pacientes existió el antecedente de ingesta de leche ó lácteos sin pasteurizar. Sólo 4 pacientes presentaron riesgo ocupacional (uno era veterinario, especialista en reproducción, otra bióloga, uno trabajador de rastro y otro ganadero). Cerca de la mitad de los pacientes provenían del Distrito Federal y casi una cuarta parte (24.5%) correspondía a los estados de Guanajuato, Puebla y de México.

Fiebre en estudio fue el principal motivo de ingreso al Instituto (u hospitalización). En sólo el 14.4% de los casos el motivo fue diferente al de fiebre. (Tabla 1). Con respecto a la presentación clínica (Tabla 2) se encontró en general una coincidencia a lo reportado en la literatura, con comparaciones porcentuales casi iguales en la fiebre y en las adenopatías, con algunas otras similares (diaforesis, síntomas constitucionales, tos, diarrea, hepatomegalia, esplenomegalia, involucro osteoarticular, dermatosis e ictericia) y con algunos síntomas y signos diferentes en su frecuencia (mialgias, artralgias, dolor abdominal, lumbar y testicular, cefalea y neurológicos).

La artritis reactiva encabezó la lista de las complicaciones o formas localizadas de brucelosis (Tabla 4), seguida de la osteomielitis y el absceso en tejidos blandos, coincidiendo también en lo reportado en las series más importantes de casos con brucelosis. Cabe destacar lo interesante de un caso caso con neurobrucelosis, con involucro osteoarticular, hepatitis granulomatosa, hemofagocitosis, bacteriemia por *Brucella mellitensis*

La evolución en el 75% de los casos fue mayor de 3 meses y en el 14.6% del total de la muestra fue por más de un año (Tabla 6), lo que evidencia el curso crónico de la enfermedad. El 43.9% de la muestra correspondió a brucelosis complicada (localizada) y el resto a no complicada (Tabla 7). Llama poderosamente la atención que en la mayoría de los casos, 85.3% (Tabla 8) el diagnóstico clínico fue realizado en forma incompleta o de manera errónea según criterios propuestos por expertos y generalmente aceptados en zonas de mayor prevalencia de brucelosis.

De las características clínicas encontradas en nuestros pacientes el dolor lumbar se asoció a la presencia de complicaciones (RM 10.4, IC 95% 1.92-56.1,  $p$  0.004) y diaforesis y náusea y vómito mostraron tendencia estadística (Tabla 9). Habrá que señalar que el intervalo de confianza es amplio debido al número limitado de la muestra.

La presencia de dermatosis, mostró ser un factor protector, sin embargo, hasta donde sabemos, la enfermedad localizada a nivel cutáneo, no excluye la presencia de complicaciones a otro nivel, por lo cual, este resultado debe de interpretarse con reserva. Los signos y síntomas neurológicos no mostraron significancia estadística ya que algunos de los pacientes que tuvieron manifestaciones, eventualmente no fueron atribuidas a neurobrucelosis.

La seroaglutinación con títulos mayores a 1:320 predice riesgo de tener complicación ó forma localizada para Brucelosis (RM 4.44, IC 95%  $p=0.047$ ). (Tabla 10). Se escogió este punto de corte de títulos de anticuerpos considerando que la presencia de complicaciones se asocia a una mayor respuesta inmunológica. Probablemente, estos pacientes son candidatos a que se les realicen pruebas en búsqueda de complicaciones al momento del diagnóstico, mientras que el resto de las características que se muestran en la tabla 9 no mostraron significancia.

En el reporte de Colmenero *et al* (22), la seroaglutinación a mismos títulos de anticuerpos no mostró tener significancia estadística. Por otra parte, a pesar de que se ha reportado por el mismo autor que una VSG mayor a 40 mm/hr y que la duración de los síntomas menor a 4 semanas previo al diagnóstico son factores asociados a complicaciones, en este trabajo no se pudo demostrar dicha asociación, debido a que sólo en 7 pacientes se contó con una VSG inicial o durante su internamiento y para el caso de la duración de los síntomas menor a un mes probablemente no hubo asociación a complicación debido al tamaño de la muestra o a que 27 de 41 pacientes recibieron tratamiento previo al diagnóstico hecho en nuestro Instituto.

En un solo factor de riesgo, en la duración de tratamiento previo igual ó menor a 10 días, se pudo demostrar significancia estadística para presentar recaída (RM 10.87, IC 95% 0.99-119.24,  $p$  0.052) (Tabla 11), pero la presencia de 3 o más factores de riesgo anteriormente validados, se asoció en nuestros pacientes con presentar recaída (RM 0.128, IC 95% 0.02-0.59,  $p$  0.012) (Tabla 11).

La duración del tratamiento fue en las formas complicadas fue menor a la que se recomienda para este tipo de brucelosis (Tabla 13). Se observó un mayor tiempo de seguimiento de los pacientes en los grupos con complicación y con recaída con respecto a los grupos sin complicación y sin recaída. Aun así el seguimiento en el tiempo fue menor a lo recomendado para este tipo de pacientes. (Tablas 15 y 16).



## CONCLUSIONES

Las presentación clínica y complicaciones de la brucelosis diagnosticada en los últimos 17 años en nuestro Instituto es similar a la reportada en las series de casos más importantes. Es una enfermedad asociada a un bajo nivel socioeconómico y cultural y en poco menos de dos terceras partes de los casos existe el antecedente de ingesta de leche ó lácteos sin pasteurizar.

El dolor lumbar y los títulos de anticuerpos mayores a 1:320 se asocian a riesgo de presentar complicación o forma localizada de brucelosis. Predicen recaída una duración de tratamiento antimicrobiano igual o menor a 10 días previo al diagnóstico ó el tener 3 ó más de los siguientes factores de riesgo: sexo masculino, duración de tratamiento previo igual o menor a 10 días, que no haya recibido un tratamiento efectivo, plaquetopenia (menor a 150 000 mm<sup>3</sup>) y cultivos positivos.

Debido a que el presente trabajo es un estudio de casos, no es posible estimar con certeza los factores de riesgo. Para este fin, lo ideal sería el realizar un estudio de cohortes, donde se identificasen a los pacientes con los factores de riesgo asociados a complicaciones locales y recaída para brucelosis con el fin de seguirlos en el tiempo.

Se tiene que reforzar en nuestro medio el conocimiento de la patología, manifestaciones clínicas, criterios diagnósticos precisos y complicaciones, así como el tiempo de tratamiento y seguimiento adecuados, ya que dichos aspectos no concuerdan con lo recomendado en la literatura.

Es posible que la brucelosis no sea considerada en general como una enfermedad de curso crónico, pues la media de seguimiento fue menor a la que se debe de llevar a cabo. Además, dicha falta de conocimiento no solamente ha hecho pasar por alto las complicaciones, sino que no han sido tratadas en forma no del todo adecuada. En base a la revisión de las publicaciones más recientes, se concluye que la actual Norma Oficial Mexicana para brucelosis debe de incorporar conceptos de diagnóstico, complicaciones y recomendaciones de seguimiento precisos.

Finalmente, concluimos considerando que el presente estudio aporta información descriptiva y útil de casos de brucelosis con recaída y otras complicaciones. En general, los aspectos epidemiológicos son similares a lo reportado en la literatura. Los resultados sugieren que el tiempo de tratamiento antimicrobiano y de seguimiento clínico de los casos no son los recomendados, resaltando este aspecto la importancia de promover mayor información entre el personal médico acerca de esta patología.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Brucellosis: an Overview. 1st Internacional Conference on Emerging Zoonoses. *Emerg Infect Diseases* 1997;3(2):213-21.
2. Matyas Z, Fujikura T. Brucellosis as a World problem. *Dev Biol Stand* 1982;56:3-20.
3. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-022-SSA2-1994, para la prevención y control de la Brucelosis en el hombre, en el primer nivel de atención, publicada el 30 de Noviembre de 1995, para quedar como NOM.022-SSA2-1994, para la prevención y control de la brucelosis en el hombre. Revisada el 27 de Junio de 2000.
4. Young E. An Overview of Human Brucellosis. *Clin Infect Diseases* 1995;21:283-90.
5. Buchanan TM. Brucellosis in the United States, 1960-1992. An abattoir associated disease. Part I. Clinical features and therapy. *Medicine* 1974;53:403-13.
6. Mousa ARM. The nature of human brucellosis in Kuwait: Study of 379 cases. *Rev Infect Dis* 1988;10:211-17
7. Pfischner WCE. Brucellosis in Egypt. A review of experience with 228 cases. *Am J Med* 1957;22:915-29.
8. Rivero-Puente A. Brucellosis. Estudio de 222 casos. Parte II. Clínica de la brucellosis aguda. *Rev Clin Esp* 1982;166:59-63.
9. Young EJ. Human brucellosis. *Rev Infect Dis* 1983;5:821-42.
10. Young EJ. Brucellosis: Current epidemiology, diagnosis, and management. *Curr Top Infect Dis* 1995;15:115-28.
11. Ariza J. Brucellosis. *Curr Opinion in Infect Diseases* 1996;9:126-31.
12. Corber MJ. Brucellosis: An overview. *Emerging Infect Dis* 1997;12:1060-99.
13. Bertrand A. L'endocardite brucellienne. *Semin Hóp* 1982;58:275-79.
14. Bouza E. Brucellar meningitis. *Rev Infect Dis* 1987;9:810-22.
15. Cervantes F. Liver disease in brucellosis. A clinical and pathological study of 40 cases. *Postgrad Med* 1982;58:346-50.
16. Mc Lean DR. Neurobrucellosis. Clinical and therapeutic features. *Clin Infec Dis* 1992;15:582-90.
17. Colmenero JD. Clinical course and prognosis of *Brucella* spondylitis. *Infection* 1992;20:38-42.
18. Gungor K. Recurrent episcleritis associated with brucellosis. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2001;79(1):76-78.
19. Garcia-Porrúa C. Osteoarticular complications of Brucellosis in a Northwestern area of Spain: a 17 year study. *Arthritis and Rheumatism* 1997;40(9):S144-S144.
20. Ablin J. Brucellosis and the Gastrointestinal Tract: The Odd Couple. *Journal of Clin Gastroenterology* 1997;24(1):25-9.
21. Alsou H. *Brucella* infective endocarditis: a report of four successfully treated patients. *Clin Microb Infection* 2001;7(7):382-5.
22. Colmenero JD. Complications Associated with *Brucella melitensis* infection: A study of 530 cases. *Medicine* 1996;75(4):195-211.
23. Ariza J. Characteristics and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clin Infec Dis* 1995;20:1241-9.
24. Mendel. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5<sup>th</sup> Ed 2000.

25. Ross HM. Brucella infection in sea mammals. *Bet Rec* 1994;132-359.
26. Ewalt DR. Characteristics of a *Brucella* species from a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*). *J Vet Diagn Invest* 1994;6:448-52.
27. Ocón P, Colmenero JD. Phagocytic cell function in active brucellosis. *Infect Immun* 1994;62:910-14.
28. Corbel MJ. Recent advances in brucellosis. *J. Med Microbiol.* 1997;6:101-3.
29. Ficht TA. DNA sequence and expression of the 36.kilodalton outer membrane protein gene of *Brucella abortus* *Infect Immun* 1989;57:3281-91.
30. Cellier MFM. Cloning and characterization of the *Brucella ovis* heat shock protein DnaK functionally expressed in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol* 1992;174:8036-42.
31. Sangari FJ, García-Lobo. The *Brucella abortus* vaccine strain B19 carries a deletion in the erythritol catabolic genes. *FEMS Microbiol Lett* 1994;121:337-42.
32. Verger JM. A monospecific genus as shown by deoxyribonucleic acid hybridization. *Int J Syst Bacteriol* 1985;35:292-5.
33. Perry MB. Lipopolysaccharide antigens and carbohydrates of *Brucella*. In: Adams LG, editor. *Advances in Brucellosis Research* Austin, Texas A&M University 1990;76-88.
34. Bachrach G. *Brucella* ribosomal protein L7/L12 is a major component in the antigenicity of -Brucellin INRA for delayed hypersensitivity in *Brucella*.sensitized guinea - pigs. *Infect Immun* 1994;62:5361-6.
35. Canning PC. Release of 5'-guanosine monophosphate and adenine by *Brucella abortus* and the intracellular survival of the bacteria. *J Infect Dis* 1986;154:464-70.
36. Center for Disease Control .[http://www.cdc.gov/epo/dphsi/casedef/brucellosis\\_current.htm](http://www.cdc.gov/epo/dphsi/casedef/brucellosis_current.htm)
37. Solera J. Recognition and Optimum Treatment of Brucellosis. *Drugs* 1997;53(2):245-56.
38. Solera J. Recognition and Optimum Treatment of Brucellosis. *Drugs* 1997;53(2):245-56.
39. Altekruze S.F. Emerging Foodborne Diseases. *Emerging Infectious Diseases* 1997; 3(2): 213-221
40. Chomel BB.Changing trends in the epidemiology of human Brucellosis in California from 1972 to 1992: a shift toward foodborne transmission. *Infect Dis* 1994; 170: 1216-23.