

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Brucelosis en el siglo XXI



Javier Ariza

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Bellvitge. Universidad de Barcelona. España.

La brucelosis es una zoonosis de distribución mundial, que se ha erradicado en muchos países del mundo más desarrollado, pero el área mediterránea, Oriente Próximo y la península de Arabia, el subcontinente de India y Latinoamérica son importantes áreas de enfermedad endémica por *Brucella melitensis*¹. La persistencia de la endemia en estas zonas se debe a la falta de los recursos necesarios y de un plan suficientemente organizado de lucha contra la brucelosis animal, pero también a la especial dificultad de combatir la epidemiología de la brucelosis debida a *B. melitensis*, fundamentalmente relacionada con el ganado ovino y caprino.

En España, la brucelosis humana ha sido una de las principales zoonosis a lo largo de las últimas décadas. La gran mayoría de los aislamientos procedentes de pacientes con brucelosis han correspondido a *B. melitensis*. La evolución en las tasas de la enfermedad a lo largo de los últimos 50 años, según los registros de declaración obligatoria, puede observarse en la figura 1. La curva muestra algunas fluctuaciones espontáneas difícilmente relacionables con acciones concretas de intervención epidemiológica. La tasa máxima se alcanzó en 1984, con 22,33 casos por 100.000 habitantes, pero desde entonces se ha constatado una tendencia anual progresiva hacia la disminución, coincidiendo con intensas campañas de vacunación y de intervención sobre la brucelosis animal en muchas regiones españolas. Ya en 1990 se alcanzó un mínimo de 7,8 nunca registrado con anterioridad, que se siguió de una cifra de 6,9 en 1995, 5,3 en 1996, 3,9 en 1998, 3,9 en 1999 y 2,8 casos por 100.000 habitantes en el año 2000²; los datos preliminares de 2001 indicaban que el descenso seguía produciéndose. Así puede decirse que la situación epidemiológica de la brucelosis en España ha sufrido por fin un cambio significativo y que nos sitúa claramente por debajo de Portugal y Turquía, en niveles similares a los de Italia y Grecia, pero aún claramente superiores a los de Francia (tasas de 0,1-0,3 casos/100.000 habitantes)³. El pronóstico lógico para los próximos años es que el descenso continuará, pero se deben invertir recursos y la lucha contra la brucelosis animal ha de reorganizarse teniendo en cuenta el mapa epidemiológico actual: en el año 2000 Extremadura fue la comunidad autónoma con la tasa más elevada, multiplicando por tres la tasa nacional media, seguida por Andalucía, Aragón, Castilla y León y Castilla-La Mancha, que la multiplicaron por dos².

Puede aventurarse que se seguirán diagnosticando casos de brucelosis humana en España durante años, pero su frecuencia reducida puede propiciar una menor familiarización y conocimiento de la enfermedad por parte de los médicos con menor experiencia, especialmente en las áreas no endémicas.

En su ubicación intracelular, *Brucella* es resistente a los policones y a los sistemas de letalidad dependientes de oxígeno de los fagocitos. Utiliza la vía de autofagosomas para evadir la fusión fagolisosómica y poder replicarse en el interior de las células del sistema mononuclear fagocítico. Esta capacidad de supervivencia intracelular determina el patrón clínico característico de la brucelosis, el curso ondulante de la enfermedad, su tendencia a presentar recaídas y evolucionar a formas crónicas.

La enfermedad debida a *B. melitensis* es la más agresiva, y la ocasionada por *B. suis* la que tiene mayor capacidad para producir abscesificación. El uso de la antibioterapia y el mayor desarrollo sanitario pueden modificar la presentación clínica referida en las descripciones clásicas y la sintomatología puede diferir según el entorno social en el que se desarrolle. El comienzo de la enfermedad es muy variable, habitualmente de forma aguda o subaguda, con fiebre elevada, escalofríos, sudación profusa de olor característico, cefalea, quebrantamiento general y artromialgias, síntomas que se establecen en el intervalo de unos días. Actualmente el patrón clásico de fiebre ondulante se observa con menor frecuencia y la presentación en forma de sepsis grave es rara. Las formas clínicas solapadas, con períodos de evolución prolongados, cursan con febrícula, astenia y artralgias, y son más características de las áreas con menor nivel sanitario. La presencia de focalidades se constata en más del 30% de los casos, en cualquier fase de la enfermedad, aunque su frecuencia aumenta en relación con el tiempo de evolución transcurrido antes de iniciar el tratamiento antibiótico⁴. Pueden ir acompañadas de síntomas sistémicos, pero éstos pueden ser poco expresivos o incluso inexistentes. La observación de un paciente con espondilitis, sacroileítis, poliartritis o tenosinovitis, orquiepididimitis y meningitis linfocitaria debe plantear el diagnóstico diferencial de brucelosis en nuestro medio. El término brucelosis crónica debería reservarse para los pacientes cuya enfermedad lle-

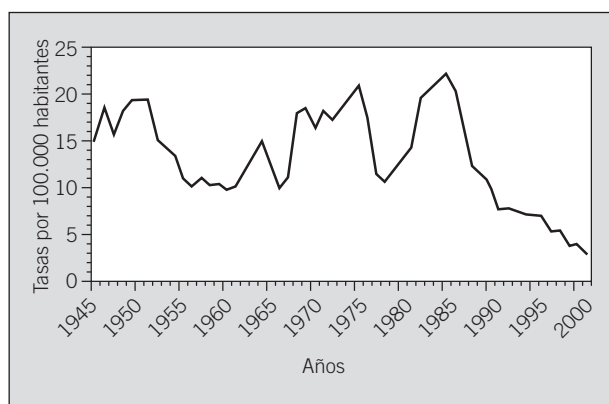


Fig. 1. Casos declarados de brucelosis humana en España durante el período 1944-2000. Datos obtenidos del Registro de Declaración Obligatoria del Boletín Epidemiológico Semanal.

Correspondencia: Dr. J. Ariza.
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.
Correo electrónico: jariza@csusb.scs.es

Recibido el 11-3-2002; aceptado para su publicación el 29-5-2002.

va un período de evolución superior a los 6 meses. Por el contrario, no debería aplicarse a situaciones clínicas, por el solo hecho de ser solapadas, formas localizadas o para referirse a pacientes que presentan síntomas inespecíficos mucho tiempo después de finalizado el tratamiento, mientras sus títulos serológicos se han negativizado.

La observación de formas focales abscesificadas, como reactivación de una brucelosis antigua consideradas muy raras en nuestros días⁵, podría ser proporcionalmente más frecuente en los próximos años si los casos de brucelosis de reciente adquisición continúan disminuyendo.

Diagnóstico

Bacteriológico

El diagnóstico definitivo de la enfermedad requiere el aislamiento de *Brucella*, el cual suele hacerse en los hemocultivos. El medio bifásico de Castañeda ha sido muy eficaz y el sistema estándar reconocido durante muchos años⁶. Usualmente el crecimiento era lento y se detectaba entre los 7 y 21 días, recomendándose la práctica sistemática de subcultivos ciegos antes de considerar los hemocultivos negativos. La bacteriemia se detecta en el 75-80% de las infecciones por *B. melitensis* y alrededor del 50% de las producidas por *B. abortus*. En las primeras semanas de la enfermedad por *B. melitensis* la positividad alcanza casi el 90% de los casos, disminuyendo esta frecuencia progresivamente al aumentar el tiempo de evolución³.

Los nuevos sistemas de hemocultivos automatizados han supuesto un notable progreso en el diagnóstico microbiológico de la brucelosis. Los sistemas más modernos del tipo Bacted 9200 han demostrado ser extraordinariamente eficaces, con una capacidad de detección probablemente mayor que el método clásico de Castañeda y la de los otros sistemas Bacted menos recientes, la del Isolator o el medio bifásico Hemoline. Lo más significativo de su aportación es lo temprano de esta detección, que suele producirse a los 3-5 días. Utilizando esta metodología se recupera el microorganismo durante la primera semana de incubación en más del 95% de los casos en los que puede aislarse *Brucella*⁷. Esto garantiza el aislamiento del microorganismo en los casos sin sospecha clínica de la enfermedad, utilizando la metodología habitual en muchos laboratorios de microbiología, que asume la negatividad de los hemocultivos si tras 7 días de incubación no hay crecimiento identificado. Esta circunstancia puede ocurrir hoy día con alguna frecuencia, al estar menos familiarizados con la enfermedad los clínicos de algunas áreas de nuestro país o ciertas zonas del mundo, que atienden a pacientes que han accedido a regiones endémicas. El subcultivo ciego habitual a los 7 días no es necesario con el sistema Bacted 9200 y debe reservarse para aquellas ocasiones en las que hay una fuerte sospecha de la enfermedad, especialmente si ha existido una antibioterapia previa. Es probable que estos sistemas mejoren el porcentaje de confirmación diagnóstica de los pacientes con recaída de la enfermedad, que con los sistemas convencionales es de un 60%⁸.

Con menor frecuencia se plantea el aislamiento de *Brucella* en otras muestras. El cultivo de médula ósea tiene una gran rentabilidad, pero no suele recurrirse a él en la práctica clínica habitual. El microorganismo crece bien en los medios habituales y en pocos días en los cultivos de líquido articular, pus procedente de abscesos, líquido cefalorraquídeo (LCR) u otras muestras tisulares, aunque la frecuencia de recuperación del microorganismo suele ser únicamente alrededor del 30%. También en este tipo de muestras el sis-

tema Bacted 9200 aumenta la rentabilidad del cultivo respecto a los cultivos convencionales⁹.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es un método sensible y específico para la identificación de *Brucella*, que permite la diferenciación entre las diversas especies y entre las cepas vacunales y no vacunales de *B. abortus*. En los últimos años el grupo de Morata^{10,11}, en nuestro país, ha publicado una serie de interesantes trabajos sobre los resultados de la PCR en sangre periférica de pacientes con brucelosis. Tanto en el diagnóstico de la fase inicial de la enfermedad como en la evaluación del seguimiento y la identificación de las recaídas la prueba demostró ser extraordinariamente sensible (100%) y específica (98,5%), de fácil y rápida ejecución. Según estos autores, dicha técnica podría detectar hasta 10-100 fg de ADN bacteriano o el equivalente a 2-20 bacterias. No obstante, estos resultados no han podido ser confirmados por otros autores¹² y la interferencia de algunos elementos hemáticos se ha considerado un factor limitante de su sensibilidad. Recientemente Zerva et al¹³, tras observar una sensibilidad del 61% utilizando la PCR en sangre de 31 pacientes con brucelosis, obtuvieron unos resultados muy superiores al realizar la prueba en muestras de suero (sensibilidad del 94%, especificidad del 100%). La negatividad de los hemocultivos en un grupo más o menos importante de pacientes con brucelosis, especialmente de evolución prolongada, y la falta de criterios serológicos claros de curación de la enfermedad plantean numerosos problemas en el seguimiento clínico de aquellos pacientes con sospecha de recaída o de evolución crónica. En estos casos la PCR puede ser de gran utilidad y es posible que en un futuro próximo la prueba se consolide como un método eficaz de confirmación bacteriológica de la brucelosis en los laboratorios que dispongan de la infraestructura necesaria para su realización. Sin embargo, para ello es necesario que otros grupos corroboren su eficacia y se defina bien la metodología más apropiada. La aplicación de la PCR con muestras clínicas diversas distintas de la sangre (líquido articular, LCR, pus de abscesos, etc.) ha proporcionado resultados muy satisfactorios para el diagnóstico de formas localizadas de la enfermedad¹⁴. Teniendo en cuenta que en este tipo de muestras no se plantean los problemas técnicos propios de la sangre y que los cultivos de estos productos en los medios habituales son a menudo negativos por tener un inóculo bacteriano pequeño, el empleo de la PCR para estos casos es aconsejable.

Serológico

Las pruebas serológicas tienen una gran trascendencia en el diagnóstico de la brucelosis. La mayoría de ellas detecta anticuerpos frente al lipopolisacárido (LPS) de la membrana externa. Su principal limitación es la incapacidad para diferenciar con la suficiente sensibilidad y especificidad entre infección activa y curada, ya que los anticuerpos suelen persistir durante un período prolongado tras la recuperación clínica.

Las pruebas clásicas de uso más extendido son la prueba de la seroaglutinación de Wright y el rosa de Bengala para la detección de anticuerpos aglutinantes y la prueba de Coombs para cuantificar los anticuerpos no aglutinantes¹⁵. La negatividad de estas tres pruebas prácticamente excluye el diagnóstico de brucelosis. La valoración adecuada de sus títulos requiere la utilización de un antígeno de calidad bien estandarizado. A menudo esta circunstancia no está garantizada, y ello es causa de resultados poco fiables y confusiones diagnósticas. Clásicamente, un título de 1/80-1/160 en la prueba de aglutinación se ha considerado un punto de

corte indicativo de enfermedad si se acompaña de un cuadro clínico sugestivo o compatible, pero cualquier título positivo debe valorarse cuidadosamente a la luz de los datos clínicos, antes de ser desechado como no significativo. Los títulos de aglutinación tienden a disminuir al aumentar el tiempo de evolución de la enfermedad no tratada. El tiempo medio de negativización de la prueba es de unos 12 meses en los pacientes que siguen una evolución satisfactoria.

El rosa de Bengala es una prueba de aglutinación rápida muy eficaz, utilizada inicialmente como prueba de cribado. No obstante, la experiencia práctica le ha concedido un protagonismo que va más allá del correspondiente a una simple prueba de cribado y algunos autores la han utilizado haciendo diluciones, con resultados muy satisfactorios^{15,16}. El medio ácido en el que se efectúa la prueba favorece notablemente la aglutinación de los anticuerpos. Su sensibilidad y especificidad son muy elevadas, de tal forma que sólo excepcionalmente resulta negativa en la fase aguda de la infección y raramente en las fases evolucionadas o crónicas de la enfermedad.

La prueba de Coombs para la detección de anticuerpos no aglutinantes de tipo IgG e IgA ha demostrado ser muy fiable en la práctica clínica y aporta en 48 horas una información complementaria de gran utilidad¹⁷. La modificación del método introducida por Otero et al¹⁸, efectuando la prueba en placa en lugar de tubo, la simplifica notablemente, lo que permite recomendar su empleo habitual en los pacientes con brucelosis. Los títulos obtenidos suelen ser superiores a los de la aglutinación, una o dos diluciones en las primeras fases de la enfermedad, pero varias veces más a medida que el tiempo de evolución se prolonga¹⁷. Su tiempo de negativización es superior a los 20 meses en los casos que siguen una buena evolución.

Recientemente se ha incorporado en nuestro país una nueva prueba de inmunocaptura-aglutinación denominada *Brucellacapt* para la detección de anticuerpos totales a *Brucella*. La prueba utiliza una laminilla con una serie de pocillos que contienen inmunoglobulinas antihumanas. Tras la adición del suero en diversas diluciones y el antígeno, se incuba 24 h y se produce la aglutinación, que detecta los anticuerpos aglutinantes y también los incompletos, medidos habitualmente por la prueba de Coombs. Varios trabajos de autores españoles han comprobado una especificidad similar a la prueba de Coombs, pero con una mayor sensibilidad, presentando los títulos de ambas pruebas una altísima correlación^{19,22}. En las primeras semanas los títulos detectados mediante *Brucellacapt* son varias veces superiores a los del Coombs, e incluso puede llegar a ser difícil su cuantificación¹⁹, pero posteriormente tienden a ser similares. Así, el descenso evolutivo de estos títulos en pacientes que siguen un curso clínico adecuado es mucho más pronunciado que en el caso de la prueba de Coombs²⁰. Probablemente una de las principales razones de la sensibilidad de la prueba es que se efectúa en un pH ácido. Los títulos de 1/320 o superiores se consideran significativos. Estos resultados y la simplicidad y rapidez de su realización hacen prever que sustituirá a la prueba de Coombs en la práctica habitual.

Desde hace unos 15 años el método de enzimoimmunoanálisis (ELISA) se ha utilizado para la determinación de las inmunoglobulinas específicas frente al LPS de *Brucella*, presentando una extraordinaria sensibilidad y especificidad²³. Ello nos ha permitido conocer con detalle el curso evolutivo de las inmunoglobulinas específicas en las diferentes fases de la enfermedad y su diferente papel en los resultados de las pruebas de aglutinación y Coombs. Las primeras inmunoglobulinas que aparecen son las IgM, que son de carácter aglutinante y tienen un protagonismo muy significativo en la

prueba de seroaglutinación y rosa de Bengala. No obstante, muy tempranamente se detectan también IgG e IgA, de manera que teniendo en cuenta que el tiempo de incubación de la enfermedad es al menos de dos semanas, cuando se establece el diagnóstico clínico, el test ELISA-IgM, IgG e IgA es positivo en la inmensa mayoría de los pacientes. La prueba de ELISA-IgM tiene una correlación muy alta con la seroaglutinación, especialmente en los primeros meses de evolución. Tras estos primeros meses, hay un descenso habitual en los títulos de ELISA-IgM independientemente de la evolución clínica del paciente y el tiempo medio de negativización de la prueba es cercano a los 10 meses. La IgG e IgA tienen también un componente aglutinante, pero su papel relativo en las pruebas de aglutinación es menos importante que el de las IgM en los primeros meses de la enfermedad. Su correlación con la seroaglutinación se incrementa a lo largo del tiempo y se hace muy notable a partir de los tres primeros meses; el papel de estas inmunoglobulinas en las pruebas de aglutinación es tanto más importante cuanto mayor sea el período evolutivo considerado. Las IgG e IgA tienen un gran componente de anticuerpos no aglutinantes, que son los que detecta la prueba de Coombs. Así, el test ELISA-IgA y especialmente ELISA-IgG presentan una alta correlación con la prueba de Coombs. La negativización media de ELISA-IgA ocurre más allá de los 18 meses y la de ELISA-IgG alrededor de los 30 meses en los pacientes que presentan una buena evolución clínica²³. La detallada y fiable información que aporta este método de ELISA, junto con la posibilidad de ser introducido a gran escala sin grandes dificultades técnicas y con un coste aceptable, hacía pensar que ELISA-IgM sustituiría a la prueba de aglutinación y el test ELISA-IgG a la prueba de Coombs en el diagnóstico habitual de la brucelosis. Sin embargo, en estos años el uso extendido y habitual de esta prueba ha tropezado con la inexistencia de una estandarización adecuada de los preparados comerciales. De hecho, los laboratorios que utilizan este método proporcionan a menudo resultados confusos que son difíciles de interpretar. Así, su empleo generalizado no es aconsejable en tanto no se produzca una estandarización bien establecida.

Para diferenciar si los anticuerpos son de tipo IgM o IgG en la prueba de seroaglutinación y disponer de una información respecto al tiempo de evolución de la enfermedad, se ha utilizado clásicamente la prueba de la seroaglutinación con 2 mercaptoetanol (2-ME) o ditritoteitol (DTT), que detecta únicamente los anticuerpos IgG, ya que los IgM son inactivados^{24,25}. La información que proporciona esta prueba es útil, pero mucho menos precisa que la obtenida con el método de ELISA, ya que se ha visto que también puede inactivar a las IgA además de las IgM²⁶. Recientemente se ha diseñado una prueba colorimétrica de uso muy sencillo y rápido (*dipstick*) que identifica las IgM mediante una cinta de nitrocelulosa impregnada de anticuerpos monoclonales anti-IgM humana; la prueba se cuantifica en cruces, ha demostrado ser muy sensible y específica^{26,27} y se considera especialmente apropiada para el diagnóstico en lugares con pocos recursos.

En los pacientes que sufren una recaída de la enfermedad se observa un nuevo incremento de las IgG y también de las IgA, pero no de las IgM en el curso evolutivo de las inmunoglobulinas, muy bien objetivado por el método de ELISA²⁸. Entre las pruebas clásicas, este viraje se detecta mucho mejor con la prueba de Coombs que con la prueba de la aglutinación. Los datos aportados recientemente parecen indicar que el *Brucellacapt*, cuyos títulos parecen tener variaciones más pronunciadas²⁰, podría detectar mejor estas oscilaciones relacionadas con la recaída de la brucelosis.

La interpretación de la serología en relación con la evolución crónica de la enfermedad es un problema no resuelto. Ya se ha mencionado que los títulos de IgG e IgA pueden persistir por períodos muy prolongados en los pacientes que siguen una buena evolución, y que son estos títulos los que se incrementan nuevamente en los pacientes que sufren recaída. No obstante, es difícil interpretar el significado de actividad de la infección cuando se dispone de un título aislado, o cuando se observa un descenso poco pronunciado o una persistencia serológica. La presunción clásica de los autores americanos^{24,25} que la prueba de aglutinación con 2-ME era un buen marcador de evolución a la cronicidad no se sostiene en la actualidad, a la luz de los datos comentados previamente. La persistencia de IgG aglutinante por sí sola no es un indicador fiable, en todo caso pueden tener valor los títulos de IgG detectados. En este sentido, hay que tener en cuenta que la persistencia serológica es más frecuente en los pacientes que parten de títulos muy elevados al principio de la enfermedad y en aquellos que han tenido una focalidad, aunque hayan seguido una evolución satisfactoria^{23,29}. En la práctica habitual, cualquier título serológico debe compararse con los títulos previos disponibles, un incremento de IgG o IgA o la persistencia de estos títulos en pacientes con sintomatología compatible indica actividad de la infección. Debe recordarse que la comparación de dos títulos serológicos entre sí requiere su realización en pareado y que una variación debe ser superior a una dilución para ser considerada valorable.

Las pruebas que determinan anticuerpos frente a las proteínas citoplasmáticas de *Brucella* han demostrado asimismo ser muy sensibles y específicas en el diagnóstico de la brucelosis, aunque su empleo ha sido mucho menos extendido. Estos anticuerpos detectados mediante la contraelectroforesis¹⁵ y más recientemente por el método de ELISA aparecen más tardíamente que los anti-LPS, y su evolución se interfiere más por el efecto de la antibioterapia. Por ello se ha señalado que estos anticuerpos pueden ser un marcador de actividad más sensible que los anti-LPS³⁰. En el momento actual es difícil hacer una recomendación contundente sobre la conveniencia de incorporar estas pruebas, pero su empleo puede ser útil en los casos de difícil interpretación como información complementaria adicional.

De igual o mayor importancia que la interpretación de la persistencia serológica en un paciente asintomático o con síntomas dudosos es la situación inversa del paciente con sintomatología clínica en el que los títulos serológicos son poco demostrativos. Ya se ha hecho hincapié en el descenso que las pruebas de aglutinación suelen tener tras los primeros meses y su posible negatividad en formas de muy larga evolución; en estos casos la negatividad de la seroaglutinación debe confirmarse con la negatividad del rosa de Bengala, ya que algunos pacientes pueden tener seroaglutinación negativa y rosa de Bengala positivo por la acción bloqueadora de las IgA^{16,26}; la seroaglutinación repetida en medio ácido puede ser positiva. En los casos con ausencia de anticuerpos aglutinantes la confirmación diagnóstica queda a expensas del título de la prueba de Coombs o del Brucellacapt³¹⁻³³. La reciente descripción de formas abscesificadas de reactivación local en pacientes que habían padecido previamente una brucelosis obliga a una reflexión en relación con las formas de brucelosis con expresión serológica poco demostrativa⁵. En algunos de estos pacientes se manifiesta como brucelosis de corto tiempo de evolución y tienen sólo una respuesta serológica del tipo IgG e IgA, a veces de intensidad baja con o sin viraje serológico posterior. En nuestra opinión, las brucelosis de un tiempo de evolución aparentemente no prolongado, que cursan con una respuesta serológica

de bajo nivel y especialmente si es de tipo IgG e IgA, con ausencia de IgM, pueden corresponder a formas de adquisición no reciente de una enfermedad previamente asintomática o inadvertida; a este respecto hay que recordar que el tiempo de incubación de la brucelosis puede llegar a ser de varios meses.

En el caso de la neurobrucelosis, pueden detectarse anticuerpos anti-LPS o antiproteínas citoplasmáticas en el LCR. Sin embargo, las concentraciones de anticuerpos pueden ser escasas, por lo que para detectarlos debe trabajarse desde títulos serológicos muy bajos al realizar las pruebas. El método de ELISA puede resultar especialmente útil para esta circunstancia.

La serología de la brucelosis en los pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) parece seguir un curso similar a la del resto de los pacientes³⁴.

Tratamiento

El tratamiento de la brucelosis no ha sufrido variaciones significativas en los últimos años. El desarrollo de resistencia bacteriana que ha condicionado la problemática terapéutica de muchas enfermedades infecciosas no se ha producido en el caso de *Brucella*. En su localización intracelular el microorganismo encuentra la forma de evadir la acción antimicrobiana, de manera que no ha requerido desarrollar mecanismos de resistencia frente a los antibióticos utilizados durante décadas para tratar la enfermedad. El problema estriba en la dificultad a la hora de conseguir la erradicación intracelular del microorganismo, por lo que el perfil de los antibióticos idóneos es el que reúne una buena actividad *in vitro*, una adecuada penetración intracelular y una actividad significativa en este medio intracelular. Ningún antibiótico, por sí solo, logra esta erradicación, y por ello se utilizan en combinaciones diversas con efecto sinérgico o aditivo, administradas durante varias semanas para reducir en lo posible la aparición de recaídas. Cuando éstas se presentan, la bacteria mantiene una sensibilidad antibiótica idéntica a la del episodio inicial, por lo que puede tratarse nuevamente con una pauta antibiótica similar³. La evaluación de la eficacia de las diferentes pautas terapéuticas es difícil por las características de la enfermedad. En estas dos últimas décadas, los autores españoles han hecho las aportaciones más significativas en este campo, mediante estudios controlados de rigurosa metodología³⁵⁻³⁸.

Las tetraciclinas son los antibióticos más efectivos y deberían ser la base de cualquier combinación terapéutica. Los aminoglicósidos, a pesar de su escasa penetración intracelular, presentan un efecto sinérgico con las tetraciclinas. La combinación de 100 mg/12 h de doxiciclina por vía oral durante 6 semanas y un aminoglicósido por vía intramuscular durante dos semanas es la más activa y considerada el tratamiento clásico y de elección de la enfermedad, con un tasa de recaídas de alrededor del 5%³⁵. La estreptomina a dosis de 1 g/día (750 mg/día en pacientes mayores de 50 años) se ha usado clásicamente, pero hoy en día se recomienda la administración de gentamicina durante un período similar, en monodosis de 4 mg/kg por vía intramuscular, por tener mayor actividad *in vitro* y menor toxicidad³⁶.

La combinación oral de 100 mg/12 h de doxiciclina y 15 mg/kg/día de rifampicina (900 mg/día) en una dosis matutina en ayunas, ambas durante 45 días, es la mejor alternativa al tratamiento clásico. Por su tolerancia y comodidad tiene más aceptación, pero se acompaña de un porcentaje de recaídas más elevado, alrededor del 15%, lo que tiene especial importancia en las formas complicadas de la enfermedad^{35,37}.

Las fluoroquinolonas han proporcionado malos resultados en los estudios experimentales y en el tratamiento de la enfermedad humana, a pesar de su buena actividad *in vitro* y de su penetración celular, lo cual se ha pretendido relacionar con una disminución de su actividad antibiótica frente a *Brucella* en el medio intracelular. La eficacia del cotrimoxazol en la brucelosis humana ha sido deficiente y, por tanto, no se recomienda como primera opción de tratamiento. Las combinaciones de doxiciclina o rifampicina con quinolonas o cotrimoxazol han sido utilizadas por algunos autores, pero sus resultados no han sido suficientemente contrastados y estas pautas deberían ser consideradas alternativas secundarias³. La azitromicina no ha demostrado ser efectiva en los estudios experimentales ni en la infección humana³⁸.

La posibilidad de utilizar aminoglucósidos ligados a liposomas se ha considerado especialmente atractiva, pero esta tecnología no ha podido regularizarse por ahora, a pesar de que algunos estudios experimentales parecían prometedores³⁹.

La brucelosis en el embarazo tiene consecuencias importantes para el feto y supone un problema terapéutico particular⁴⁰; el tratamiento elegido podría depender del momento del embarazo en el que se haga el diagnóstico, pero una pauta de monoterapia con rifampicina durante 8 semanas podría constituir una opción razonable. La brucelosis infantil en niños mayores de 7 años debe tratarse como la brucelosis del adulto⁴¹. En el caso de niños pequeños se recomienda rifampicina o cotrimoxazol durante 4-6 semanas más gentamicina durante 7-10 días; la mejor alternativa es la combinación oral de rifampicina y cotrimoxazol durante 6 semanas.

El tratamiento de muchas formas localizadas de brucelosis no requiere modificaciones respecto a las recomendaciones generales mencionadas. Sin embargo, en el caso de la espondilitis, algunos de osteoartritis u orquiepidimitis y las formas supurativas de la enfermedad, que se acompañan de un mayor índice de fallos terapéuticos, se recomienda prolongar el tratamiento con doxiciclina al menos durante 8 semanas; el drenaje quirúrgico no suele ser necesario en muchos de estos pacientes. Para los casos de endocarditis se recomienda la triple combinación de doxiciclina, rifampicina y aminoglucósidos a fin de optimizar la actividad bactericida; la gentamicina debería prolongarse tres semanas y la doxiciclina y rifampicina al menos durante 8 semanas. Los criterios utilizados para el recambio valvular son los mismos que para las otras endocarditis infecciosas, aunque éste es a menudo requerido en el caso de la brucelosis. El tratamiento de la neurobrucelosis tropieza con la dificultad de conseguir concentraciones de antibióticos elevadas en el LCR; se recomienda la adición de rifampicina al tratamiento clásico y la prolongación de la antibioterapia según la respuesta clínica³.

Conclusiones

La brucelosis en nuestro país está disminuyendo de forma significativa en los últimos años y es probable que este descenso siga ocurriendo en el futuro. Si bien esto comporta una menor familiarización de los clínicos con la enfermedad, continuaremos encontrando pacientes con brucelosis durante años y es posible que a menudo sean formas localizadas, complicadas o de difícil diagnóstico. La confirmación microbiológica puede hacerse en muchos casos mediante el protocolo habitual de hemocultivos de los laboratorios de microbiología y ser corroborado por las pruebas serológicas. La prueba del rosa de Bengala, seroaglutinación y Brucella-capt podrían recomendarse de forma habitual. El método de enzoinmunoanálisis requiere una estandarización adecua-

da de los preparados comerciales. La PCR podría ser de especial utilidad para el diagnóstico de las recaídas, formas crónicas y supurativas. Siguen sin establecerse unos criterios serológicos de curación de la enfermedad, con suficiente sensibilidad y especificidad. Disponemos de un tratamiento que presenta deficiencias y que es engorroso por sus efectos secundarios y su duración. La conveniencia de encontrar pautas más eficaces es obvia, pero esta expectativa no parece probable a no ser que la tecnología de los antibióticos ligados a liposomas ofrezca nuevas perspectivas. La mejor manera de progresar en el tratamiento de la enfermedad humana sería erradicar o reducir al mínimo el problema de la brucelosis animal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Young E. Brucellosis: current epidemiology, diagnosis and management. En: Remington JS, Swartz MN, editors. Current clinical topics in infectious diseases. Boston: Blackwell Scientific Publications 1995;15:115-28.
- Área de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Comentario epidemiológico de la enfermedad de declaración obligatoria y sistema de información microbiológica. España. Año 2000. Boletín Epidemiológico Semanal, 2001;9:101-12.
- Ariza J. Brucellosis: an update. The perspective from the Mediterranean basin. Rev Med Microbiol 1999;10:125-35.
- Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, Sánchez-Mora D, Delgado M, Causse M, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. Medicine 1996;75:195-211.
- Ariza J, Pigrau C, Cañas C, Marrón A, Martínez F, Mirante B, et al. Current understanding and management of chronic hepatosplenic suppurative brucellosis. Clin Infect Dis 2001;32:1024-33.
- Ruiz Castañeda M. Laboratory diagnosis of brucellosis. Bull WHO 1961; 24:73-84.
- Yagupsky P. Detection of *Brucella* in blood cultures. J Clin Microbiol 1999;37:3437-44.
- Ariza J, Corredoira J, Pallarés R, Viladrich PF, Rufi G, Pujol M, et al. Characteristics of and risk factor for relapse in human brucellosis. Clin Infect Dis 1995;20:1241-9.
- Yagupsky P, Peled N, Press J. Use of BACTED 9240 blood culture system for detection of *Brucella melitensis* in synovial fluid. J Clin Microbiol 2001;39:738-9.
- Queipo-Ortuño MI, Morata P, Ocón P, Manchado P, Colmenero JD. Rapid diagnosis of human brucellosis by peripheral-blood PCR assay. J Clin Microbiol 1997;35:2927-30.
- Morata P, Queipo-Ortuño MI, Reguera JM, García-Ordóñez MA, Pichardo C, Colmenero JD. Posttreatment follow-up of brucellosis by PCR assay. J Clin Microbiol 1999;37:4163-6.
- Navarro E, Fernández JA, Escribano J, Solera J. PCR assay for diagnosis of human brucellosis. J Clin Microbiol 1999;37:1654-5.
- Zerva L, Bourantas K, Mitka S, Kansouzidou A, Legakis NJ. Serum is preferred clinical specimen for diagnosis of human brucellosis by PCR. J Clin Microbiol 2001;39:1661-4.
- Morata P, Queipo-Ortuño MI, Reguera JM, Miralles F, López-González JL, Colmenero JD. Diagnostic yield of a PCR assay in focal complications of brucellosis. J Clin Microbiol 2001;39:3743-6.
- Díaz R, Moriyón I. Laboratory techniques in the diagnosis of human brucellosis. En: Young EJ, Corbel MJ, editors. Brucellosis: clinical and laboratory aspects. Boca Raton, Florida: CRS Press, Inc., 1992.
- Rubio M, Barrio B, Díaz R. Valor de las pruebas de rosa de Bengala, Coombs y contrainmuno-electroforesis para diagnosticar los casos de brucelosis humana en los que la seroaglutinación es negativa. Enf Infecc Microbiol Clin 2001;19:406-7.
- Foz A, Garriga S. Relation entre la fixation du complement et les anticorps incomplets (test de Coombs) dans la brucellose humaine. Revue Immunol Thé Antimicrob 1954;18:288-9.
- Otero JR, Fuertes E, Palenque A, Noriega AR. Microtiter-adapted method that facilitates the Coombs test for brucellosis. J Clin Microbiol 1982;16: 737-8.
- Gómez MC, Rosa C, Geijo P, Escribano MA. Estudio comparativo del test Brucellacapt con el test de Coombs para *Brucella*. Enf Infecc Microbiol Clin 1999;17:283-5.
- Velasco J, Marrodán T, Díaz R. Estudio comparativo entre el test de Coombs y Brucellacapt en el diagnóstico de la brucelosis humana. Actas del VIII Congreso SEIMC; Palma de Mallorca, 1998.
- Orduña A, Almaraz A, Prado A, Gutiérrez MP, García-Pascual A, Cuervo M, et al. Evaluation of an immunocapture-agglutination test (Brucella-capt) for the serodiagnosis of human brucellosis. J Clin Microbiol 2000;38:4000-5.
- Serra J, Velasco J, Godoy P, Mendoza J. ¿Puede sustituir la prueba de Brucellacapt a la prueba de Coombs en el diagnóstico de la brucelosis humana? Enf Infecc Microbiol Clin 2001;19:202-5.

23. Ariza J, Pelicer T, Pallares R, Foz A, Gudiol F. Specific antibody profile in human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1992;14:131-40.
24. Buchanan TM, Faber LC. 2-Mercaptoethanol *Brucella* agglutination test: usefulness for predicting recovery from brucellosis. *J Clin Microbiol* 1980;11:691-3.
25. Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: analysis of 214 cases of agglutination tests and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1991;13:359-72.
26. Marrodan T, Nenova-Poliakova R, Rubio M, Ariza J, Clavijo E, Smits HL, et al. Evaluation of three methods to measure anti-*Brucella* IgM antibodies and interference of IgA in the interpretation of mercaptan based tests. *J Med Microbiol* 2001;50:1-4.
27. Smits HL, Basahi MA, Díaz R, Marrodán T, Douglas JT, Rocha A, et al. Development and evaluation of rapid dipstick assay for serodiagnosis of acute human brucellosis. *J Clin Microbiol* 1999;37:4179-82.
28. Pellicer T, Ariza J, Foz A, Pallarés R, Gudiol F. Specific antibodies detected during relapse of human brucellosis. *J Infect Dis* 1988;157:918-24.
29. Gazapo E, González Lahoz J, Subiza JL, Baquero M, Gil J, De la Concha EG. Changes in IgM and IgG antibody concentrations in brucellosis over time: importance for diagnosis and follow-up. *J Infect Dis* 1989;159:219-25.
30. Baldi PC, Miguel SE, Fossati CA, Wallach JC. Serological follow-up of human brucellosis by measuring IgG antibodies to lipopolysaccharide and cytoplasmic proteins of *Brucella* species. *Clin Infect Dis* 1996;22:446-55.
31. Benito R, Durán E, Gil J, Rubio C. Brucellosis osteoarticular: utilidad diagnóstica de las técnicas de inmunocaptura. *Med Clin (Barc)* 2000;114:639.
32. Benito R, Durán E, Gil J, Rubio C. Bacteriemia por *Brucella* con serología convencional negativa. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2001;19:348-9.
33. Ortega M, Lara A, Pérez MJ, Díaz V, Ruiz A, Rodríguez M. Bacteriemia por *Brucella* sp. con serología convencional negativa. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2001;19:34.
34. Moreno S, Ariza J, Espinosa FJ, Podzamczar D, Miró JM, Rivero A, et al. Brucellosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:319-26.
35. Ariza J, Gudiol F, Pallarés R, Viladrich PF, Rufí G, Corredoira JC, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin, a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1992;117:25-30.
36. Solera J, Espinosa A, Martínez Alfaro E, Sánchez L, Geijo P, Navarro E, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:80-4.
37. Solera J, Rodríguez Zapata M, Geijo P, Largo J, Paulino J, Sáez L, et al. Doxycycline-rifampin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2061-7.
38. Solera J, Beato JL, Martínez-Alfaro E, Segura JC, De Tomas E, and the grupo de Estudio de Castilla-La Mancha de Enfermedades Infecciosas. Azithromycin and gentamicin therapy for the treatment of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 2001;32:506-9.
39. Prior S, Gamazo C, Irache JM, Merkle HP, Gander B. Gentamicin encapsulation in PLA/PLGA microspheres in view of treating *Brucella*. *International J Pharm* 2000;196:115-25.
40. Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Brucellosis in pregnant women. *Clin Infect Dis* 2001;32:1172-7.
41. Lubani MM, Dudin KI, Sharda DC, Mana Ndhara DS, Araj GF, Hafez HA, et al. A multicenter therapeutic study of 1100 children with brucellosis. *Pediatr Infect Dis* 1989;8:75-8.