

# BRUCELOSIS DE AYER Y DE HOY

Prof. Doctor Remo M. Bergoglio.

## 1 - INTRODUCCION

La brucelosis, enfermedad centenaria en el mundo médico, fue diagnosticada por primera vez en Argentina, en el año 1922, por el Dr. Fornasio, médico de General Cabrera (provincia de Córdoba).

Las décadas de los años 40, 50 y 60, fueron promisorias para un intenso estudio epidemiológico, clínico y de laboratorio realizados en el país, pero también con amplitud por la Cátedra de Clínica de las Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba. Sus profesores, en sucesivas generaciones mantuvieron, con trabajos de investigación, la atención docente y sanitaria acerca de esta enfermedad.

Nuestro ejercicio activo de la Infectología, durante 40 años, nos permite reseñar y comparar los principales hechos clínicos y epidemiológicos de aquéllos y estos años con el propósito de exponer las modificaciones advertidas en la presentación de la enfermedad y destacar los progresos realizados en el diagnóstico y la terapéutica.

## 2 - DESPLAZAMIENTO EPIDEMIOLOGICO

La prevalencia de las distintas cepas de brucelas, en el ganado de la República Argentina permitió, afirmar en aquellos años que la brucelosis humana respondía a una división empírica entre brucelosis del oeste, predominio de cepas melitensis y la brucelosis del este con el predominio de *Brucella abortus*.

La línea divisoria entre ambas regiones pasaba por el norte de la provincia de Córdoba siguiendo una trayectoria primero recta proveniente de la provincia de La Pampa, y luego oblicua hacia el Chaco. Tal distribución no puede mantenerse actualmente por cuanto la brucelosis por *Brucella abortus* ha disminuido notoriamente en el ganado bovino como resultado de la vacunación animal.

La vacunación de la ternera se inició obligatoriamente en los Departamentos San Justo de la provincia de Córdoba y Las Colonias de la provincia de Santa Fe en el año 1966. Esta zona fue ampliada paulatinamente y desde el año 1980 abarca casi toda la pampa húmeda con excepción de la provincia de Buenos Aires. (13).

Con esta vacunación se cubre una importante reserva ganadera del país, pero se mantienen sin protección los cerdos que carecen de una vacuna preventiva eficaz y también las cabras aunque con éstas se intentó la vacunación experimental en zonas de San Luis.

Estos hechos epidemiológicos nuevos y el hallazgo de la *Brucella canis* (10) cambian las perspectivas etiológicas de la cepa infectante y también las modalidades del contagio.

La comercialización de leche y quesos realizados ahora por importantes empresas, disponen de la pasteurización adecuada, permite a la población de las grandes ciudades consumir alimentos lactoderivados exentos de contagio.

Pero a su vez el transporte de cerdos hacia las capitales, mediante camiones especiales, crea oportunidad para la contaminación de otras personas como son los transportistas y los empleados de lavaderos de automotores a través del polvo del piso de estos camiones.

Los obreros de frigoríficos y de mataderos siempre estuvieron expuestos al contagio, pero en la actualidad tienen más probabilidad de enfermar, aquellos ocupados en la industrialización de la carne del cerdo tal cual sucede en otros países (3). Todavía debe señalarse que el trabajo de los veterinarios va en aumento progresivo y la mayor parte de los pueblos, aún pequeños, cuentan con estos servicios jerarquizados. Este cambio en la atención de ganado enfermo ha desplazado la curva de la enfermedad profesional precisamente, hacia los veterinarios cuya atención en nuestro consultorio es cada vez mayor.

El hallazgo de la *Brucella canis* y el modo de diagnosticar la enfermedad en el hombre como asimismo las costumbres de mantener perros en la intimidad del hogar, han creado una nueva forma de contagio de la enfermedad. La prevalencia de la brucelosis humana provocada por *Brucella canis*, requiere en Argentina, estudios más extensos, para cerciorarse con seguridad científica, de la importancia de esta fuente de contagio.

### 3 - BRUCELOSIS AGUDA

#### BRUCELOSIS AGUDA - MENOR FRECUENCIA

La brucelosis aguda reconoce signos de valor clínico cuya secuencia se mantiene con pocas modificaciones a lo largo de los años pero con una merma notable en cuanto al número de casos.

Aunque el ingreso de enfermos agudos en el Hospital Rawson, es más reducido con relación a las décadas anteriores se mantiene un flujo constante, con leve tendencia al ascenso en el último quinquenio. Esto se comprueba también en nuestro consultorio privado con enfermedades agudas y subagudas.

Esta reducción en el número de enfermos se debe a una menor frecuencia real, pero puede aceptarse también que el suministro precoz de antibióticos modifica la presentación de los signos y con esto la necesidad de la internación o de la consulta especializada.

La presentación clínica se caracteriza sintéticamente por: FIEBRE, SUDORES, DOLORES, ASTENIA con hepato esplenomegalia y pequeñas adenopatías. En el transcurso evolutivo es posible detectar localizaciones: ORQUITIS, ARTRITIS, ESPONDILITIS (1) (5). Raramente la afección es pulmonar, neurológica o del endocardio.

La fiebre es de distinta magnitud pero ya no se comprueba las características ondulantes porque esta curva febril, se dibuja a lo largo de las semanas o meses, cuando no se aplican antibióticos, circunstancia muy rara o imposible, en el estado actual de nuestra atención médica.

Los dolores pueden producirse por artromialgias cuyo origen es el choque antígeno-anticuerpo, pero igualmente hay dolores provocados por la localización de la bacteria en sectores intraóseos o en los tejidos intraarticulares provocando: artritis, sacroilitis, espondilitis.

Sin embargo los antibióticos efectivos contra la bacteria han disminuido o acortado la sintomatología dolorosa de la enfermedad y han mitigado las consecuencias de la destrucción —reparación de los tejidos ostearticulares—.

### 4 - BRUCELOSIS CRONICA - Discutible

Los enfermos con diagnóstico de brucelosis se han reducido notoriamente en nuestra práctica profesional privada si comparamos las cifras con las décadas del 50 y 60.

Esta diferencia se debe al empleo de nuevos métodos serológicos pero también a la experiencia adquirida con el seguimiento de aquellos casos a lo largo de muchos años en los cuales pudo advertirse la inconsistencia de tal diagnóstico o la comprobación de otros procesos con similar clínica (Enfermedad de Chagas; Toxoplasmosis; Artritis, etc.).

El diagnóstico actual de brucelosis crónica, exige una juiciosa valoración de los signos clínicos (Astenia; Dolores; Fiebre; Sudores) y de las localizaciones (espondilitis, sacroilitis, artritis, orquitis) apoyado con un laboratorio positivo y con un razonamiento que permita el descarte de otras etiologías.

El balance de estos cuarenta años nos permite afirmar, que esta forma clínica de la enfermedad sostenida vigorosamente durante décadas, sólo mantiene un número limitado de casos en nuestros días.

Esta notable reducción de los casos diagnosticados como brucelosis crónica es, quizás, el exponente mayor de los cambios registrados en la atención médica de la enfermedad, como resultado de un ajuste de laboratorio y de una mayor pericia profesional por cúmulo de experiencias a lo largo de tantos años.

### 5 - DIAGNOSTICO - Nuevos Recursos

El cuadro clínico compatible con Brucelosis exige un esmerado y cauteloso estudio, utilizando el laboratorio de análisis común y especializado; el diagnóstico por imágenes o aún otros métodos proporcionados por la medicina.

#### 5-1 LABORATORIO

El citológico habitualmente muestra leucopenia con linfomonocitosis y con eritrosedimentación normal o con cifras levemente aumentadas, excepto cuando hay lesiones

destructivas óseas o derrame articular en cuyo caso el índice de Katz muestra cifras elevadas.

El hallazgo de la bacteria por hemocultivo o por médulo-cultivo o por punción de ganglios, es posible cuando se emplean medios de desarrollo adecuados y se espera pacientemente su lento crecimiento que puede tardar cuarenta días. En las formas crónicas de la enfermedad se ha cultivado la brucela de sangre menstrual, de granulomas dentarios, de piezas operatorias o de líquido de punción de abscesos y de articulaciones.

La serología de antiguo efectuada mediante la reacción de Huddleson y la fijación de complemento, fue idónea para el estudio de la brucelosis aguda pero azarosa en la interpretación de sus resultados en la brucelosis crónica. Ahora se dispone de otras reacciones.

La prueba de aglutinación directa con 2-mercaptoetanol es demostrativa de la IgG cuya presencia indica una brucelosis crónica activa. En este plano se inscriben también las reacciones de Rosa de Bengala y del Rivanol. En los últimos años el radioinmuno-ensayo, el test de Coombs y muy especialmente el método E.L.I.S.A. otorgan datos confiables para el diagnóstico de las formas crónicas de la enfermedad (14) (6).

La intradermorreacción con antígeno brucelar o con haptenos, efectuada rutinariamente hasta hace pocos años, como documento indispensable para el diagnóstico y para dosificar el tratamiento con vacunas, ya no tiene vigencia en nuestra práctica profesional.

Las razones de este abandono son múltiples. Así mencionamos en primer término que el resultado depende de la preparación del antígeno, cuyas fallas elaborativas son habituales. En segundo lugar, la positividad de la prueba sólo indica exposición a antígenos brucelares hecho frecuente en Argentina, sin que pueda deducirse enfermedad en curso, porque permanece positiva mucho tiempo aún después de la negativización serológica. Por otra parte, una vez realizada la intradermorreacción (introduce antígenos brucelares) se observan modificaciones inmunológicas tardías cuya interpretación puede ser equívoca para el diagnóstico.

Los aportes efectuados por el laboratorio de análisis en los últimos años, consolidan la técnica del diagnóstico de la faz crónica de la enfermedad. Ahora es posible re-

chazar o aceptar con mayor seguridad profesional este diagnóstico controvertible y discutible de brucelosis crónica.

## 5-2 DIAGNOSTICO POR IMAGENES

Los estudios radiográficos comunes nos permitieron durante décadas documentar las lesiones vertebrales o sacroilitis asignándoles el carácter de localización importante. Actualmente la centellografía permite anticipar el diagnóstico, que habitualmente es tardío, o ampliar el conocimiento de las complicaciones osteoarticulares hacia otros sectores de la economía como son: artritis, osteomielitis, coxitis.

## 6- TRATAMIENTO - Nuevos Esquemas

6-1 El tratamiento de la brucelosis responde a un conjunto de conocimientos derivados del modo de acción de la bacteria y de la particular respuesta del organismo. Entre ambas situaciones se interpone la farmacodinamia de las drogas disponibles con capacidad antibacteriana específica.

6-2 La brucela es un microorganismo con capacidad de refugio intracelular, especialmente dentro de los monocitos, donde pervive mediante el recurso de la segregación de una sustancia que anula la capacidad bactericida propia de las células sanguíneas (9). El fármaco a emplearse debe tener obviamente capacidad de penetración intracelular por cuanto la sobrevivencia bacteriana es el factor de mantenimiento de la enfermedad.

6-3 La respuesta orgánica al ataque bacteriano se expresa por el desarrollo de la inmunidad celular y la formación de granulomas en las vísceras, especialmente hígado y bazo (11). Con posterioridad se expresan los signos de la hipersensibilidad retardada.

La formación de granulomas es un recurso orgánico defensivo cuya evolución es muy lenta hasta alcanzar el objetivo final que es la destrucción de la bacteria. Esta contingencia anatómica explica la prolongación o cronicidad de la brucelosis.

6-4 El antibiótico recomendable es aquel que demuestra actividad contra la brucela "in vitro" en una concentración cuya equivalencia clínica permita una dosificación aceptable. Esta cualidad primaria del fármaco debe acompañarse de otra de suma importancia, como es la capacidad de penetración intracelular e intratisular, refugios de la bacteria. Sin estas atribuciones fármaco-

dinámicas la destrucción de la bacteria sería inalcanzable por su ubicación en el interior de las células sanguíneas.

La aplicación del antibiótico, por las particulares condiciones del complejo defensivo, deberá mantenerse por semanas o meses en cuyo caso es imprescindible una buena tolerancia por parte del organismo. En resumen el fármaco idóneo es aquél que reúne: actividad antibacteriana eficaz, capacidad de penetración intracelular y tolerancia para un tratamiento prolongado.

6-5 El empleo de tetraciclina con estreptomina, en el tratamiento de la brucelosis, fue norma durante décadas, fijándose un tiempo de 3-4 semanas, con lo cual se obtenía la remisión de los síntomas. Sin embargo las recaídas a breve o largo plazo o el pasaje a la cronicidad se comprobó repetidamente por cuya causa se hicieron otros ensayos, con distintas drogas, sin haberse alcanzado plenamente la curación de los enfermos.

6-6 El estudio de la sensibilidad de la brucela a distintos antibióticos y la interpretación de los resultados según las condiciones expuestas, nos permite progresar en la terapéutica de la brucelosis. Citamos un trabajo realizado en nuestra Cátedra por Santolaya y Villafaña (12), en el año 1970, donde se pudo observar que la estreptomina, rifampicina y las tetraciclinas tienen una excelente actividad antibacteriana. Sin embargo la estreptomina sólo actúa en el espacio extracelular. En otro trabajo realizado en 1982 por Gutiérrez et al., se advierte que rifampicina y doxiciclina tienen la mejor curva de acción antibacteriana seguida por tienamicina y más apartada la asociación trimetropina-sulfametoazol (7).

6-7 El planteo de la curación de la enfermedad ha motivado distintos esquemas de antibióticos entre los cuales destacamos: repetición de tetraciclina (oxi doxi o demetilclortetraciclina) en los meses subsiguientes al tratamiento inicial; asociación con otras drogas o tratamientos intercalados, prolongación durante meses del tratamiento (8).

Los antecedentes terapéuticos brevemente citados son exponentes de un descontento en cuanto al resultado final cuando se juzga la curación en los meses o años posteriores al tratamiento inicial. Por esto los estudios más recientes (15) (4) proponen la administración simultánea de doxiciclina (200 mg por día) y de rifampicina (900 mg) durante 4 semanas como el mejor esquema capaz de

evitar las recaídas. Ambos antibióticos poseen las condiciones señaladas de tolerancia, capacidad de penetración intracelular y eficacia antibacteriana. Se agrega la posibilidad de penetración de la rifampicina en abscesos y focos gránulomatosos (2) y la posibilidad de acción sinérgica entre ambas drogas.

Hay variantes a esta dupla terapéutica, como lo es el empleo de oxitetraciclina en lugar de doxiciclina o mayor dosis inicial en la primera semana de la rifampicina. Por otra parte debe señalarse que las localizaciones óseas, especialmente vertebrales o las viscerales exigen un tratamiento más largo, de 3-4 meses.

Otras alternativas terapéuticas están dadas por el empleo de cefotaxima y ceftriaxona, ambas con buena actividad contra la brucela y con capacidad de penetración en el espacio meníngeo o intraóseo. En la meningitis brucelar o en la endocarditis se emplean asociados a rifampicina.

6-8 El empleo de fármacos antibrucelares en los cuadros agudos y subagudos, pueden provocar, en el inicio de la terapia, una reacción de Jarish-Herxheimer, con agravamiento de la sintomatología y de la fiebre. Esta reacción producida por masiva lisis bacteriana puede atenuarse con esteroides o mejor aún prevenirla, recetando dosis iniciales pequeñas o moderadas de antibióticos, en los 2-3 primeros días.

6-9 El empleo de vacunas o de haptenos en la brucelosis crónica, de extendido empleo durante décadas, es ahora, cuestionable, por cuanto la evaluación clínica carece de una metodología adecuada.

La decisión actual de su aplicación se ha reducido tangencialmente, porque esta terapia actúa en la franja inmunológica humoral, mientras que la curación de la enfermedad depende esencialmente de la inmunidad celular.

## BIBLIOGRAFIA

1. ALARCON, G.S.; BOCANEGRA, T.S.; GOTUZZO, E. et al.: Reactive Arthritis Associated with Brucellosis: Hal Studies. *J. Rheumatologg.* 8:621, 1981.
2. BERTRAND, D.A.; JONQUIET, O.: Traitement antibiotique de la brucellose. *Sem. Hop. París* 58:281, 1982.
3. BUCHANAN, T.M.; FABER, L.C.; FELDMAN, R.A.: Brucellosis in the United States, 1960-1972. *Medicine (Baltimore)* 53:415, 1972.
4. CONTI, R.; PARENTI, F.: Rifampin therapy for Brucellosis, Flavobacterium meningitis and cutaneous Leishmaniasis. *Review infectieuse Disease.* 5 (53): 600, 1983.
5. GOTUZZO, E.; ALARCON, G.S.; BOCANEGRA, T.S. et al.: Articular involvement in human brucellosis. A retrospective analysis of 304 cases. *Seminars in arthritis and Rheumatism.* 12:245, 1982.
6. GRANFORS, K.; TOIVANEM, A.: Diagnosis of Human Brucellosis with ELISA. *Lancet.* 2:668, 1982.
7. GUTIERREZ ALTES, A.; DIEZ ENCISO, M.; PEÑA GARCIA, P.; CAMPOS BUENO, A.: In vitro activity of N-formimidoyl thienamycin against 98 clinical isolates of *Brucella melitensis* compared with those of cefoxitin, rifampin, tetracycline and cotrimoxazole. *Antimicrob Agents Chemoter.* 21:501. 1982.
8. MICOUD, M.; STAHL, J.P.: Traitement des brucelloses aigues de primo-invasion al on leur forme septicemique par la doxyclyne. *Nouvelle Pres Med.* 9:120, 1980.
9. MC CLOSKEY, R.V.: Microbial virulence factors, pag. 3 in MANDEL, G.L.; DOUGLAS, G.; BENNETT, J.E.: *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Ed. John Wiley, N. York, 1979.
10. RAMACIOTTI, F.: Diagnóstico de la Brucelosis Canina. Reunión Nacional de actualización sobre Brucelosis Córdoba (Argentina) setiembre 1982. Publicación del Colegio Médico de Veterinaria de la Provincia de Córdoba.
11. RECAVARRE, S.; GOTUZZO, E.: Patogénesis de la hepatitis granulomatosa por brucella. Estudio ultraestructural, *Acta Méd. Peruana* 4:39, 1975.
12. SANTOLAYA, A.; VILLAFANE LASTRA, T.: Estudio de la sensibilidad de brucelas o diferentes antibióticos. *Rev. Méd. de Córdoba.* 58:173, 1970.
13. WALSH, A.I.; GIMENO, E.J.: Programa Nacional. Simposio sobre brucelosis animal y humana. La Plata, octubre 1980. Publicación de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires.
14. WILLIAMS, E.: Brucellosis. *The Practicioner* 226, 1,507, 1982.
15. YOUNG, E.J.: Human Brucellosis. *Review Inf. Diseases.* 5:821, 1983.