



# BRUCELOSIS HUMANA. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS CON ÉNFASIS EN LAS MANIFESTACIONES OSTEOARTICULARES

JOSÉ A. GÓMEZ-PUERTA<sup>a</sup>, JAUME POMES<sup>b</sup> Y RAIMON SANMARTÍ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Artritis. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. Barcelona.

<sup>b</sup>Servicio de Radiología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

## RESUMEN

La brucelosis humana es una zoonosis de distribución mundial, que afecta principalmente a la zona mediterránea, India, y Centro y Sudamérica. La brucelosis produce múltiples manifestaciones sistémicas, afectando principalmente al sistema genitourinario, el reticuloendotelial, el neurológico y el osteoarticular. Las principales manifestaciones osteoarticulares son la espondilitis, la sacroilitis y la artritis periférica. Otras manifestaciones osteoarticulares menos frecuentes incluyen la osteomielitis, la tenosinovitis, la bursitis y las mialgias. Es por tanto indispensable una alta sospecha clínica de brucelosis, especialmente en las zonas endémicas, en aquellos cuadros febriles de origen incierto con afección sistémica y articular.

En esta revisión se describen los principales aspectos epidemiológicos, patogénicos, clínicos, de diagnóstico (incluidas las pruebas de imagen) y los aspectos terapéuticos de la brucelosis, con especial énfasis en las manifestaciones osteoarticulares, basados en las grandes series publicadas de pacientes con brucelosis y afección osteoarticular.

**Palabras clave:** Brucelosis. Artritis. Espondilitis. Sacroilitis. Osteomielitis.

## ABSTRACT

Human brucellosis is a worldwide zoonosis, with a major presence in Mediterranean area, India, Central and South America. The clinical manifestations of brucellosis are protean, affecting mainly genitourinary tract, reticuloendothelial, nervous and musculoskeletal systems. The main rheumatic features include spondylitis, sacroilitis and peripheral arthritis. Other less common manifestations are osteomyelitis, tenosynovitis, bursitis and myalgias. It is necessary bear in mind in endemic areas, a diagnosis of brucellosis, in those cases with fever with joint and systemic involvement of uncertain origin.

We review here, the different epidemiologic, pathogenic, clinical and diagnostic aspects (including image findings) of brucellosis, with special emphasis in the osteoarticular involvement, based on previous published large series of patients with brucellosis and joint involvement.

**Key words:** Brucellosis. Arthritis. Spondylitis. Sacroilitis. Osteomyelitis.

## INTRODUCCIÓN

La brucelosis (también llamada fiebre ondulante o fiebre de Malta) es una zoonosis de distribución mundial, capaz de producir una infección sistémica con una gran variedad de manifestaciones clínicas, causada por diversas especies del género *Brucella*. La brucelosis humana se adquiere por la exposición a animales infectados (al tener contacto con la piel erosionada, con las conjuntivas o mediante inhalación de micropartículas), por el consumo de productos animales contaminados (prin-

cialmente leche y derivados lácteos no pasteurizados) –*Brucella melitensis* en el caso de ganado vacuno y *B. abortus* en el caso del ganado caprino–, ocasionalmente por la transmisión humano-humano mediante la donación de órganos y de manera excepcional por transmisión placentaria o por la lactancia. Otras dos especies de *Brucella* son potencialmente patógenas en humanos como *B. suis* y *B. canis*. No se han descrito hasta el momento infecciones por otras especies de *Brucella*, como *B. ovis* (que afecta a las ovejas) ni por *B. maris*, que infecta focas, delfines y ballenas<sup>1</sup>.



Durante los últimos años se ha despertado un mayor interés sobre la brucelosis, debido a su potencial transmisión por partículas aéreas mediante actos de bioterrorismo. Adicionalmente, el incremento en el número de viajes a zonas endémicas, y a su vez el aumento de la población inmigrante proveniente de zonas con alta prevalencia de *Brucella*, hacen que para el clínico sea importante tener un conocimiento amplio y actualizado de esta enfermedad. Aunque recientes publicaciones han revisado con detalle los aspectos epidemiológicos y patogénicos<sup>2</sup>, existen escasas revisiones sobre el compromiso osteoarticular de la brucelosis. En la presente revisión se presentan los principales aspectos epidemiológicos, patogénicos, clínicos, de diagnóstico y terapéuticos de la brucelosis, con especial énfasis en las manifestaciones osteoarticulares.

## Epidemiología

La brucelosis continúa siendo un problema sanitario en casi todo el mundo, fundamentalmente en el área mediterránea (Turquía y Oriente próximo, principalmente), en India, y Centro y Sudamérica (Brasil, Colombia y Perú, principalmente). La brucelosis puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente entre los adolescentes y adultos jóvenes. Si bien la distribución suele ser igual entre ambos sexos, existe una cierta tendencia a afectar más a los varones, especialmente en los casos asociados a enfermedad ocupacional. La incidencia en las áreas endémicas varía entre 1 a 200 casos por 100.000 habitantes. En áreas del sur de Arabia Saudita se ha determinado la exposición previa a *Brucella* mediante serologías en un 19% de la población; el 2,3% de ésta tiene enfermedad activa. En Estados Unidos, donde esta prácticamente erradicada la enfermedad, la incidencia es tan sólo de 0,05 casos por 100.000 habitantes<sup>1</sup>. En España se viene produciendo un descenso progresivo en el número de casos; en el año 2000 era de 2,8 casos por 100.000 habitantes. Las comunidades de Extremadura, Andalucía, Aragón, Castilla y León y Castilla-La Mancha son las más afectadas<sup>3</sup>.

## PATOGENIA

La *Brucella* es una bacteria gramnegativa que infecta a los macrófagos, depositándose en el hígado, el bazo, la médula ósea y los ganglios linfáticos,

donde tiene la capacidad de dividirse y multiplicarse para después ser liberada de forma intermitente a la circulación sistémica. *Brucella* utiliza la vía de autofagosomas para evadir la fusión fagolisosómica y poder así replicarse en el interior de las células del sistema mononuclear fagocítico. Su capacidad de sobrevivir es lo que determina el curso ondulante de la enfermedad, y puede presentar recaídas y evolucionar a formas crónicas<sup>3,4</sup>. Asimismo, las diferentes especies determinan en parte la evolución de la infección; *B. melitensis* es la de mayor virulencia, con una predisposición mayor para el desarrollo de recaídas, mientras que *B. suis* y *B. abortus* suelen dar cuadros más localizados y autolimitados<sup>3</sup>. Si bien aún no existen datos definitivos, parece ser que la presencia del genotipo HLA-B39 en pacientes con brucelosis confiere una predisposición para desarrollar manifestaciones osteoarticulares localizadas graves<sup>5</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación suele ser entre 1 y 3 semanas, aunque puede tardar meses, dependiendo de la virulencia del organismo, de la ruta de entrada, de la cantidad del inóculo y de las condiciones previas del infectado. El inicio de los síntomas puede ser de manera súbita (1 a 2 días) o gradual (> 1 semana). Los principales síntomas son la fatiga (94%), la fiebre (92%), las mialgias (90%), la sudoración (87%), los escalofríos (82%), la cefalea (80%), las artralgias (80%), la anorexia (77%), la pérdida de peso (65%) y el dolor abdominal (45%), entre otros<sup>5</sup>. La brucelosis es una infección con manifestaciones sistémicas, la cual puede afectar prácticamente cualquier órgano. Los principales sistemas implicados son el musculoesquelético (30-80%), el genitourinario (5-10%), el neurológico (2-10%) y con menor frecuencia (< 5%) el cardiovascular, el respiratorio, la piel y los ojos<sup>1,2,6</sup>. Las diferentes manifestaciones clínicas de la brucelosis se resumen en la tabla 1.

La brucelosis se clasifica como infección activa o inactiva teniendo en cuenta diversos parámetros (parámetros clínicos, aumento significativo de las pruebas de aglutininas para *Brucella* y la positividad o no de los hemocultivos) o como una infección localizada o sistémica, lo cual tiene implicaciones para el tratamiento. La clasificación de brucelosis en aguda, subaguda y crónica no tiene utilidad

Tabla 1&gt;

## Manifestaciones clínicas de la brucelosis humana

Sistémicas*	Osteomusculares
Abscesos hepáticos y esplénicos	Artralgias
Cardíacas: miocarditis, endocarditis, pericarditis, compromiso valvular (aórtico)	Artritis periférica
Cutáneas: exantema malar, púrpura palpable, paniculitis, vasculitis leucocitoclástica	Bursitis
Genitourinario: nefritis, orquitis, epididimitis, prostatitis	Espondilitis
Hematológicas: anemia, leucopenia, trombocitopenia o pancitopenia	Osteomielitis
Hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías	Mialgias
Oculares: uveítis, papiledema	Sacroilitis
Pulmonares: neumonía intersticial, nódulos pulmonares	Tenosinovitis
Síntomas constitucionales: anorexia, fiebre, fatiga, sudoración, pérdida de peso	
Sistema nervioso central: cefalea, meningitis linfocitaria, encefalitis, neuritis óptica, afección vascular, menigopolirradiculitis	
Trombosis venosa profunda	

Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention<sup>1</sup>.

clínica con respecto al tratamiento<sup>2,6</sup>. Las recaídas suelen ocurrir hasta en un 10% de los casos, usualmente durante el primer año de la infección, habitualmente son de menor intensidad que la primoinfección y suelen responder a un ciclo de antibióticos similar a los esquemas tradicionales<sup>2</sup>.

### Manifestaciones osteoarticulares de la brucelosis

El compromiso osteoarticular no es infrecuente en la brucelosis; se cifra entre un 0 y un 85% se-

gún las diferentes series<sup>7-16</sup>. En aquellas zonas endémicas donde se presenten casos de fiebre, sudoración profusa, escalofríos y compromiso esquelético axial, es mandatorio descartar una brucelosis. El compromiso axial es más frecuente en adultos, mientras que la artritis periférica es más común en niños<sup>4</sup>. A diferencia de las artritis sépticas causadas por organismos piógenos, la artritis de la brucelosis suele ser de menor intensidad y es frecuente que no se acompañe de eritema cutáneo y calor local. El compromiso osteomuscular en las grandes series de pacientes con brucelosis se resume en la tabla 2<sup>7-15</sup>.

Tabla 2&gt;

## Compromiso osteomuscular en diferentes series con brucelosis

Autor (ref.)	N.º pacientes*	V/M	País	Sacroilitis periférica	Artritis	Espondilitis	Inflamación periarticular	Osteomielitis
1. Ariza et al <sup>7</sup>	530	384/146	España	62 (12%)	10 (2%)	39 (7%)	69 (13%)	4 (0,8)
2. Bosilkovski et al <sup>8</sup>	331	223/108	Macedonia	48 (14%)	82 (25%)	56 (17%)	8 (2%)	8 (2%)
3. Gotuzzo et al <sup>9</sup>	304	Rel 1/1,3	Perú	48 (15%)	40 (13%)	7 (2%)	ND	ND
4. Solera et al <sup>10</sup>	285	225/60	España	32 (11%)	18 (6%)	35 (12%)	3 (1%)	ND
5. Tasova et al <sup>11</sup>	238	112/126	Turquía	53 (22%)	17 (7%)	12 (5%)	5 (2%)	ND
6. Geyik et al <sup>12</sup>	195	113/82	Turquía	108 (55%)	106 (54%)	60 (31%)	9 (5%)	2 (1%)
7. Rotes-Querol <sup>13</sup>	174	130/44	España	65 (37%)	86 (49%)	93 (53%)	3 (2%)	1 (1%)
8. Memish et al <sup>14</sup>	160	90/70	Arabia Saudita	13 (8%)	68 (43%)	1 (0.6%)	ND	9 (6%)
9. González-Gay et al <sup>15</sup>	158	123/35	España	15 (9.5%)	7 (4.4%)	20 (13%)	3 (2%)	1 (0,6%)

\*Número total de la cohorte estudiada con brucelosis. M: mujer; V: varón; ND: no disponible; ref.: referencia bibliográfica.



### Espondilitis

La frecuencia de la espondilitis varía entre un 2 y un 53%, dependiendo de la especie de *Brucella*, de los criterios de selección y de la población estudiada<sup>10</sup>. No existe una característica clínica diferencial en la espondilitis por *Brucella* de las demás espondilitis. La espondilitis suele afectar de manera preferencial a pacientes mayores que además del dolor lumbar suelen presentar fiebre, pérdida de peso, astenia y depresión. El dolor lumbar puede ser gradual o súbito, con irradiación a los miembros inferiores con limitación en ocasiones para la marcha. Aunque toda la columna vertebral puede afectarse, suele predominar el compromiso lumbar, seguido del cervical y el dorsal. Durante los primeros 6 meses, las radiografías de columna lumbar pueden ser normales hasta en una tercera parte de los pacientes<sup>17</sup>. El hallazgo radiológico más temprano es el de epifisitis en el ángulo anterosuperior de la vértebra. Posteriormente con la progresión de la enfermedad se observa disminución del espacio intervertebral (figs. 1 A y B), erosiones en el ángulo anterosuperior (signo de Pedro Pons), formación de osteófito anterior (en pico de loro) (figs. 1 C y D), esclerosis (fig. 1 F), colapso vertebral e incluso osteomielitis. A pesar de su baja especificidad, la gammagrafía ósea (con galio-67 o tecnecio [Tc]-99m) ha demostrado ser una herramienta útil y sensible en el diagnóstico de la brucelosis, especialmente en las fases tempranas de la enfermedad (fig. 2), aunque su utilidad es limitada durante el seguimiento, ya que en la brucelosis osteoarticular pueden persistir los cambios en la captación a lo largo del tiempo.

La resonancia magnética (RM) es especialmente útil en fases tempranas, donde se observan lesiones focales hipointensas en las secuencias potenciadas en T1 (figs. 3 A y B) e hiperintensas en las secuencias potenciadas en T2; estas áreas de osteítis pueden simular aquellas causadas por enfermedades malignas o por el mieloma<sup>18</sup>, después de la administración de gadolinio, existe captación de las áreas hipointensas y se define mejor el componente de partes blandas (figs. 3 C y D).

En el diagnóstico diferencial de la espondilitis por *Brucella* se debe incluir la tuberculosis y otras espondilitis infecciosas por gérmenes piógenos, el prolapso del disco intervertebral, la espondilitis anquilosante y las enfermedades neoplásicas, como se mencionó previamente. La predilección por la

columna lumbar, la conservación de la arquitectura vertebral y el poco compromiso de tejidos blandos (figs. 3 y 4) ayudan a diferenciar mediante RM la espondilitis por *Brucella* de otras espondilitis, particularmente de la tuberculosa<sup>9</sup>.

### Sacroilitis

La sacroilitis suele ser la principal manifestación reumatológica, presentándose entre un 5 y un 55% según las diferentes series<sup>7-16</sup>. La sacroilitis se presenta predominantemente en varones jóvenes, aunque puede darse a cualquier edad, usualmente es unilateral, no erosiva y de rápida resolución una vez iniciado el tratamiento antibiótico (4 a 10 días). Diversos estudios han demostrado que no existe una prevalencia mayor de HLA-B27 entre los pacientes con brucelosis con sacroilitis que en aquellos sin sacroilitis<sup>7,19</sup>. El diagnóstico de sacroilitis por *Brucella* puede pasar inadvertido hasta en una cuarta parte de los pacientes. En las etapas tempranas las radiografías de la articulación sacroilíaca pueden ser normales hasta en un 20 a un 25% de los casos<sup>6,10</sup>. Los cambios radiológicos van desde el borramiento de los márgenes articulares, el aumento del espacio interarticular, las erosiones y finalmente hasta la esclerosis. Hasta un 90% de los pacientes puede presentar una captación anormal del trazador en la gammagrafía ósea. Estos cambios gammagráficos pueden permanecer a través del tiempo (especialmente con el [Tc]-99m), incluso 6 meses después del tratamiento. No es infrecuente que los pacientes se presenten con cuadros simultáneos de sacroilitis, acompañados de espondilitis y artritis periféricas<sup>7,11</sup>.

### Artritis periférica

Las artralgiás son un síntoma frecuente en las fases iniciales de la brucelosis aguda, usualmente son poliarticulares y se acompañan de síntomas sistémicos. Las artritis francas son más frecuentes en niños, describiéndose hasta en un 30% de los pacientes, y son más frecuentes en los casos producidos por *B. mellitensis* que en los causados por *B. suis* y *B. abortus*<sup>17</sup>. Las artritis pueden ser oligo o poliarticulares, migratorias, y afectar grandes articulaciones; sin embargo, pueden presentarse como monoartritis, y en algunas ocasiones son la forma de presentación de la enfermedad. Battle-Gualda et al<sup>16</sup> describieron en su serie

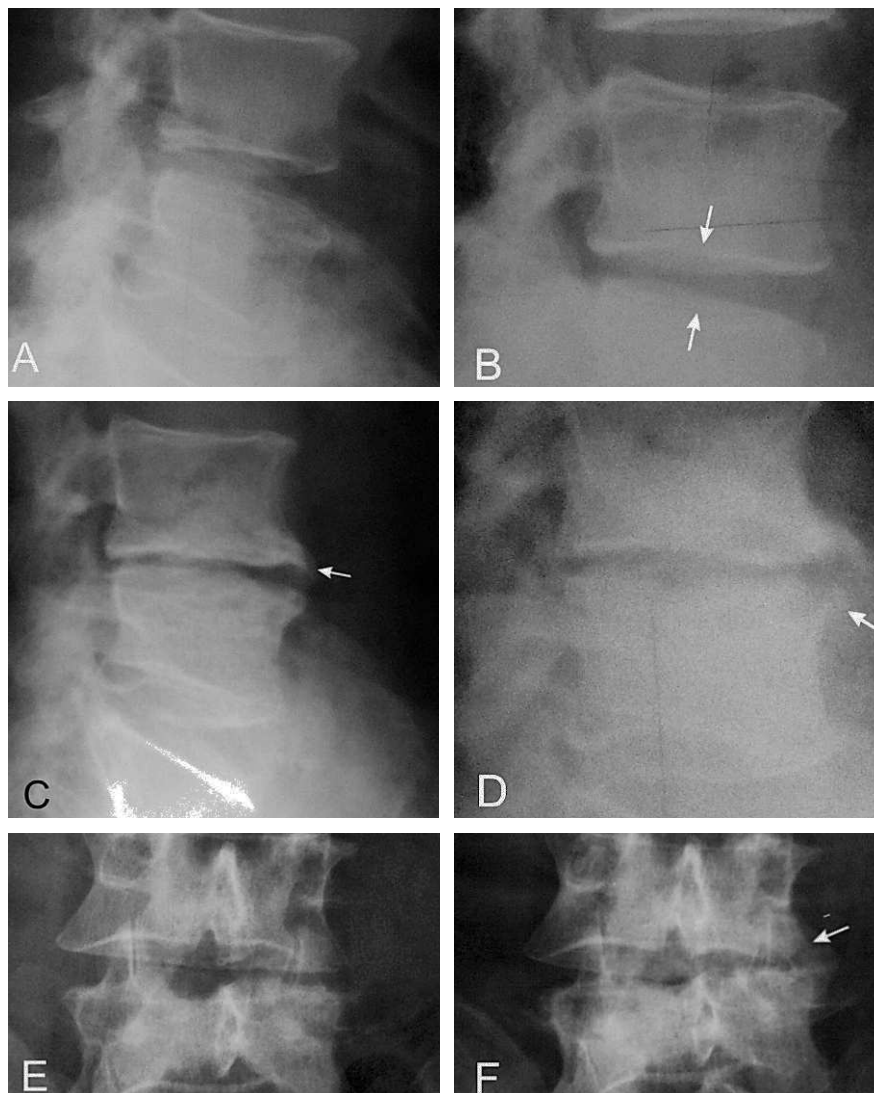


Figura 1&gt;

A. Radiografía lateral de columna lumbar en fase inicial sin alteraciones radiológicas.

B. Disminución de la altura del disco vertebral (*flechas*).

C y D. Erosiones en el ángulo anterosuperior, formación de osteófito anterior y esclerosis ósea (*flechas*).

E y F. Radiografía de columna lumbar donde se observa el inicio de las erosiones en la región anterior y de predominio lateral.

de 86 pacientes con brucelosis, la monoartritis como la forma más frecuente de artritis periférica; sin embargo, otros estudios muestran resultados diferentes<sup>9,10</sup>. Las principales articulaciones afectadas son las rodillas, los hombros, las caderas, la articulación esternoclavicular, las muñecas, los codos y en menor proporción las interfalángicas, aunque cualquier articulación puede afectarse, incluso las prótesis articulares<sup>4</sup>. Existe escasa información sobre las características del líquido sinovial (LS) de los pacientes con

brucelosis. El líquido suele ser inflamatorio y estéril. Gotuzzo et al<sup>9</sup> estudiaron las características del LS en 13 pacientes con artritis periférica. Los leucocitos oscilaron entre 220 y 9.820 células/ml con mononucleares entre un 15 y un 77%. Las concentraciones de glucosa estaban entre 15 y 75 mg/dl y todos los líquidos fueron exudados con un contenido de proteínas mayor de 4 g/100 ml. Battle-Gualda et al<sup>16</sup> describen que en un total de 24 LS analizados, la media del recuento de leucocitos fue de 25.540 (límites entre



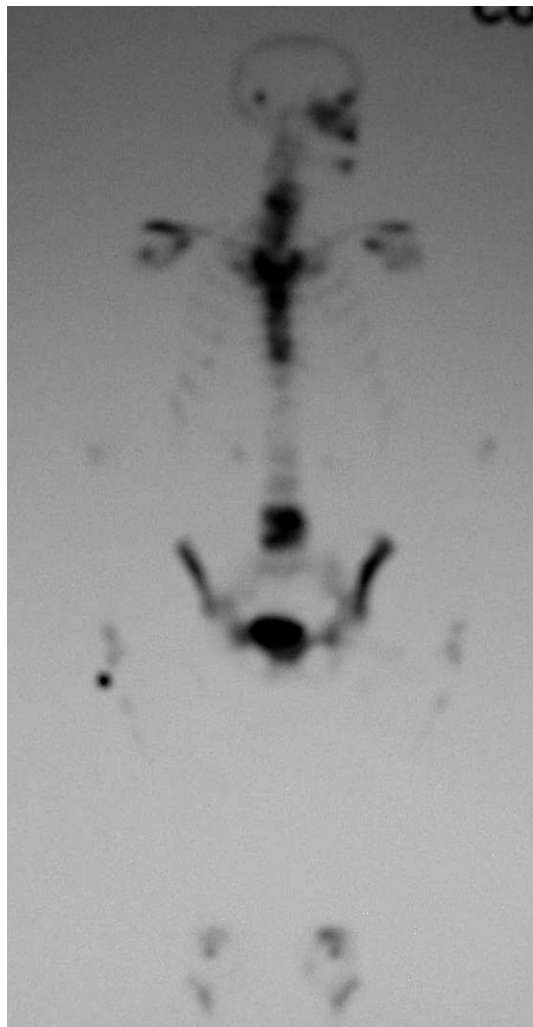


Figura 2>

Gammagrafía ósea con tecnecio (Tc)-99m donde se observa una hipercaptación del trazador en L<sub>4</sub>, L<sub>5</sub> y en la sacroiliaca izquierda.

3.200 y 90.000 células) con predominio de polimorfonucleares (50-100%). A su vez, se aisló *B. mellitensis* en un 73% de los líquidos analizados. A pesar de esta alta tasa de aislamiento en los cultivos en el LS en esta serie, se recomienda el cultivo de tejido sinovial más que el LS para aumentar el rendimiento de los cultivos utilizando el medio de Ruiz-Castañeda<sup>9</sup>. La biopsia de la membrana sinovial es inespecífica, y en ocasiones suele mostrar granulomas no caseificantes<sup>17</sup>.

Se ha planteado anteriormente que existía una artritis reactiva a *Brucella*. Hoy día este hecho está

cuestionado ya que las artritis no suelen persistir una vez instaurado el tratamiento antibiótico, considerando la artritis por *Brucella* como una verdadera artritis infecciosa, incluso en aquellos casos en que no se logra el aislamiento del germen en la articulación afectada.

### Situaciones especiales

Recientemente, se ha descrito un caso de reactivación de brucelosis en un paciente con artritis reumatoide (AR) tratado con terapia biológica anti-TNF (infliximab)<sup>20</sup>. Ya que el TNF- $\alpha$  y el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) participan en la respuesta contra la *Brucella*, se recomienda tener precauciones y descartar un proceso activo en todos los pacientes con antecedentes de brucelosis antes del inicio de una terapia biológica.

Se han descrito casos de brucelosis en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); sin embargo, no existen considerables diferencias en la epidemiología, la forma de presentación clínica, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con VIH y de aquellos VIH negativos<sup>4</sup>.

Finalmente, cabe recordar que se ha comunicado la coexistencia de brucelosis con una serie de enfermedades reumáticas, incluida la EA<sup>21</sup>, la AR<sup>20,22</sup>, la artritis por microcristales<sup>23</sup> y la sarcoidosis<sup>24</sup>, entre otras, lo que supone un gran reto para el clínico en el diagnóstico y el manejo del paciente.

### DIAGNÓSTICO

La mejor herramienta diagnóstica en la brucelosis es una detallada historia clínica con énfasis en potenciales exposiciones, incluido el contacto con animales, la manipulación de muestras de laboratorio, los viajes a zonas endémicas y el consumo de productos lácteos no pasteurizados. El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento de *Brucella*. La bacteremia se detecta en cerca del 80% de las infecciones por *B. mellitensis* mientras que los hemocultivos son positivos sólo en la mitad de los casos por *B. abortus*<sup>2</sup>. El medio de Ruiz-Castañeda ha sido muy eficaz durante los últimos años, aunque el crecimiento es lento y puede tardar de 1 a 3 semanas. Se dispone de nuevos sistemas de hemocultivos automatizados (BACTEC), que permiten el

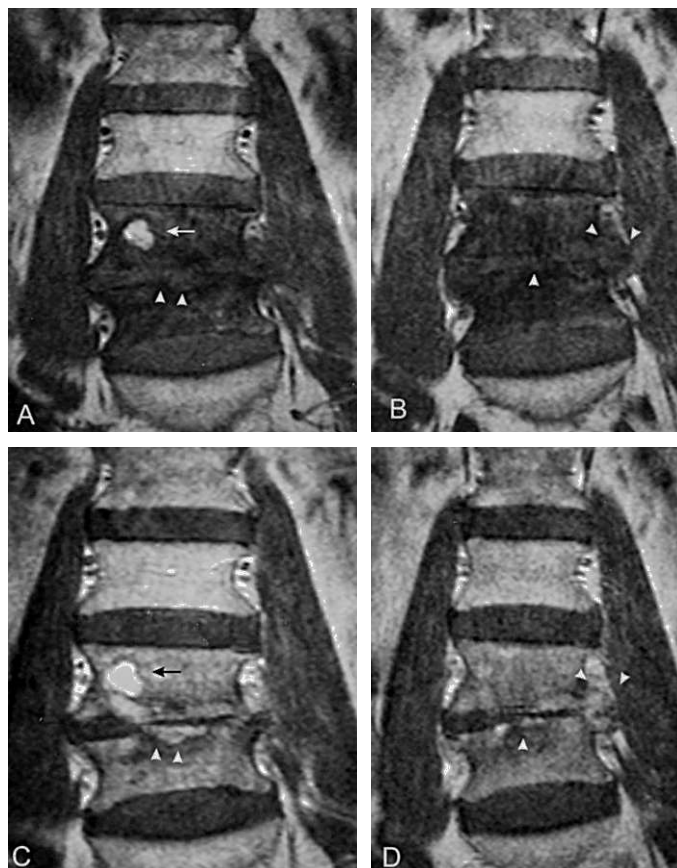


Figura 3>

A y B. Resonancia magnética coronal empleando secuencia eco de espín potenciada en T<sub>1</sub>, muestra una disminución de señal de los cuerpos vertebrales con relativa hiperseñal del disco vertebral (*cabezas de flecha*). Existe una imagen nodular hiperintensa (*flecha*) que corresponde a un pequeño hemangioma vertebral.

C y D. Resonancia magnética coronal empleando secuencia eco de espín potenciada en T<sub>1</sub> después de la administración de gadolinio, que muestra captación de la zona hipointensa del cuerpo vertebral, del disco y de las partes blandas (*cabezas de flecha*). El hemangioma permanece hiperintenso (*flecha*).

diagnóstico en sólo 3-5 días<sup>2,3</sup>. Además de los hemocultivos, la *Brucella* puede aislarse en otros fluidos o tejidos corporales, incluidos la médula ósea, el hígado, el líquido articular, el líquido pleural e incluso el líquido cefalorraquídeo<sup>1</sup>. Los cultivos en la médula ósea suelen ser el patrón de oro para el diagnóstico de la brucelosis, ya que las altas concentraciones de *Brucella* en el sistema reticuloendotelial facilita el diagnóstico. Incluso la negativización de los cultivos en la médula ósea tras el tratamiento antibiótico permite hablar de erradicación de la enfermedad<sup>2</sup>.

Hoy día suelen preferirse las pruebas serológicas, incluida la seroaglutinación de Wright y de rosa de

Bengala, la fijación mediada por el complemento, el Coombs anti-*Brucella* y las pruebas de ELISA. En la actualidad se acepta que títulos mayores de 1:160 mediante pruebas de aglutinación, acompañados de clínica sugestiva de brucelosis, son suficientes para establecer el diagnóstico. Un aumento o una disminución en 4 veces los títulos previos, 4 a 12 semanas después, apoyan de manera importante el diagnóstico. El tiempo medio de negativización en los pacientes que siguen una evolución satisfactoria es de unos 12 meses<sup>2,3,5</sup>. La prueba de aglutinación de rosa de Bengala es una prueba de cribado útil con una alta sensibilidad y especificidad, especialmente en las fases agudas. La prueba del Coombs permite el diagnóstico en sólo 48 h.

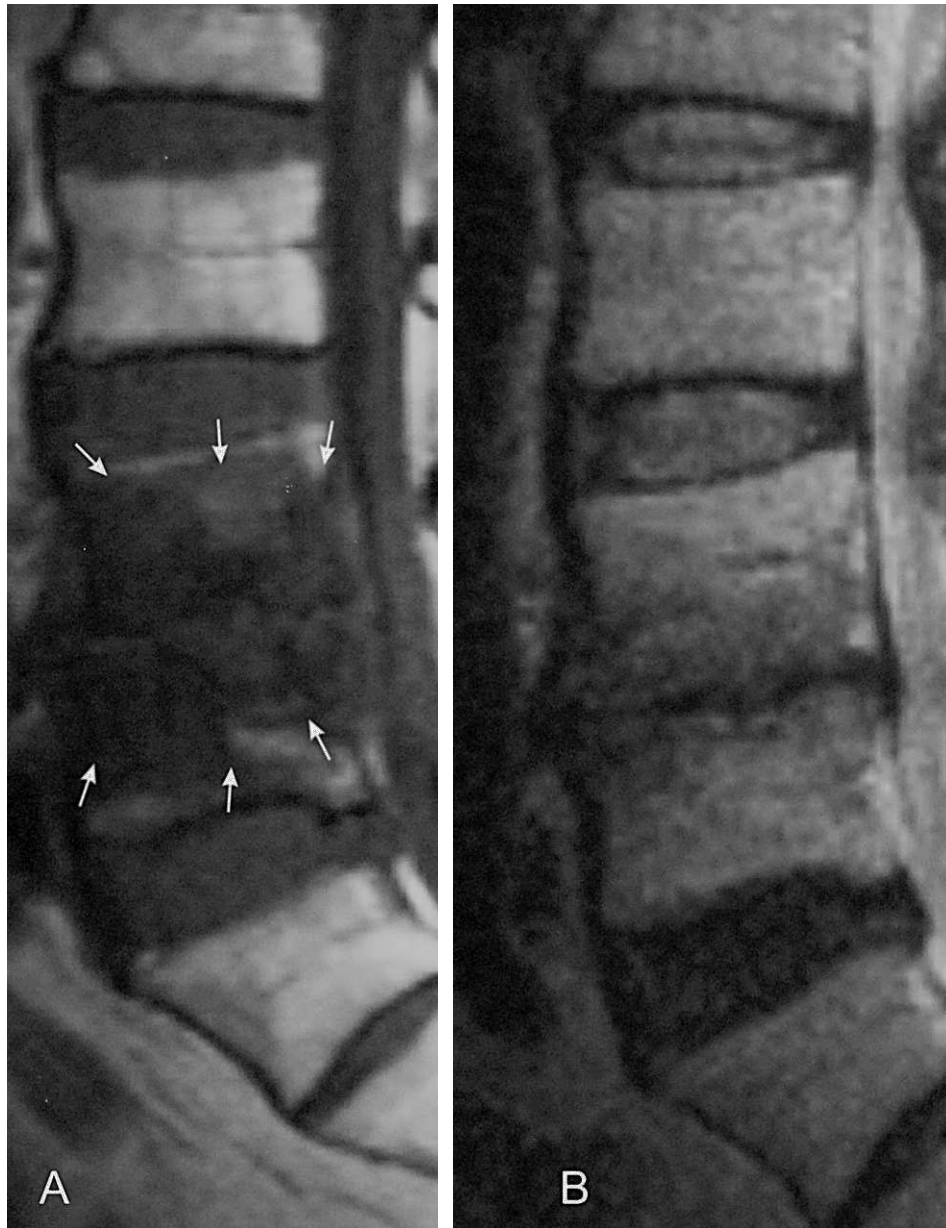


Figura 4>

A. Resonancia magnética sagital empleando secuencia eco de espín potenciada en  $T_1$ , muestra una disminución de señal de los cuerpos vertebrales (*Flechas*).

B. Resonancia magnética sagital empleando secuencia eco de espín potenciada en  $T_2$ , discreta hiperseñal comparado con la secuencia potenciada en  $T_1$ , sin apenas componente de partes blandas

Los títulos suelen ser mayores que las pruebas de aglutinación y pueden permanecer positivos por más de 20 meses<sup>3</sup>. Las pruebas de ELISA permiten un rápido diagnóstico de la brucelosis. Como prueba de seguimiento, hay que tener en cuenta que los anticuerpos anti-IgM y anti-IgG pueden persistir

positivos incluso 1 año después del tratamiento. Los diferentes problemas de estandarización de las pruebas comerciales de ELISA han establecido esta técnica como una prueba complementaria a las pruebas de aglutinación para el diagnóstico de la brucelosis. No obstante, las pruebas de ELISA sue-



len ser más rentables que las pruebas de aglutinación en aquellos casos de neurobrucelosis<sup>2</sup>. Durante los últimos años se vienen desarrollando pruebas combinadas de reacción en cadena de polimerasa (PCR) y ELISA, las cuales tienen una alta especificidad y sensibilidad en el diagnóstico. Sin embargo, aún está por contrastar su utilidad en la práctica clínica diaria<sup>2,3</sup>.

## TRATAMIENTO

Se han utilizado diversos esquemas para el tratamiento de la brucelosis. Ninguno de ellos es 100% efectivo, ya que un porcentaje de pacientes presenta recaídas entre 3 y 6 meses después de suspender el tratamiento. El problema fundamental es la erradicación del microorganismo a nivel intracelular. Actualmente existen dos esquemas recomendados:

- Esquema A: 100 mg de doxiciclina por vía oral 2 veces al día durante 6 semanas más 1 g de estreptomina por vía intramuscular al día durante los primeros 14 a 21 días. Se ha sugerido que la gentamicina (en ciclo corto durante 5 días a 5 mg/kg/día), puede sustituir a la estreptomina; sin embargo, existe menos experiencia con este medicamento.
- Esquema B: 100 mg de doxiciclina por vía oral 2 veces al día más 600 a 900 mg de rifampicina por vía oral (15 mg/kg) cada día durante 6 semanas.

Este esquema, aunque tiene una mayor comodidad y tolerancia para el paciente, tiene una tasa de recaídas mayor (hasta un 15%) al tratamiento tradicional (esquema A)<sup>2,3</sup>. Adicionalmente, Ariza et al<sup>25</sup> sugieren que los pacientes con espondilitis respon-

den de manera menos favorable al esquema de doxiciclina y rifampicina.

Se ha sugerido que el porcentaje de recaídas en pacientes con brucelosis osteoarticular es menor en los pacientes tratados durante 5 meses, en comparación con los pacientes tratados de manera convencional (6 semanas) o con terapia triple (añadiendo estreptomina al esquema doxiciclina y rifampicina). Aquellos casos con enfermedad localizada suelen tener una tasa mayor de fracaso al tratamiento, por lo que es necesario en algunas ocasiones, el tratamiento quirúrgico.

Se han utilizado otros agentes en el tratamiento de la brucelosis. Las fluoroquinolonas y la ceftriaxona tienen buena actividad *in vitro*; sin embargo, los resultados en ensayos clínicos son desalentadores, por lo cual no se consideran terapias de primera línea. En los casos de brucelosis en niños menores de 7 años, se suele evitar la utilización de las tetraciclinas. Se han utilizado esquemas con cotrimoxazol en combinación con la rifampicina durante 4 a 6 semanas.

Al igual que en la brucelosis animal, se ha sugerido una tasa mayor de pérdidas fetales (especialmente en el primer y el segundo trimestres) en mujeres embarazadas con brucelosis. Aunque existe poca información en este tipo de pacientes, se sugiere un tratamiento basado en rifampicina (como monoterapia durante 8 semanas), evitando en lo posible el uso de las sulfas<sup>6</sup>.

En la neurobrucelosis, se recomienda utilizar un tratamiento triple prolongado incluso durante 18 meses. A su vez, en los casos de endocarditis se recomienda terapia triple prolongada (al menos 8 semanas) y recambio valvular<sup>2</sup>.

## Bibliografía

1. Division of Bacterial and Mycotic diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Brucellosis (*Brucella melitensis*, *abortus suis*, and *canis*). Disease information, technical information. Disponible en: [http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/brucellosis\\_t.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/brucellosis_t.htm)
2. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med*. 2005;352:2325-36.
3. Ariza J. Brucelosis en el siglo XXI. *Med Clin (Barc)*. 2002; 119:339-44.
4. McGill PE. Geographically specific infections and arthritis including rheumatic syndromes associated with certain fungi and parasites, *Brucella* species and *Mycobacterium leprae*. *Best Practice Res Clin Rheumatol*. 2003;17:289-307.
5. Bravo MJ, Colmenero JD, Alonso A, Caballero A. HLA-B\*39 allele confers susceptibility to osteoarticular complications in human brucellosis. *J Rheumatol*. 2003;30: 1051-3.
6. Madkour MM. Brucellosis. En: Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ, editors. *Oxford Textbook of Medicine*. 4th ed. Oxford University Press; 2003. p. 1542-5.
7. Ariza J, Pujol M, Valverde J, Nolla JM, Rufi G, Viladrich PF, et al. Brucellar sacroiliitis: findings in 63 episodes and current relevance. *Clin Infect Dis*. 1993;16:761-5.

8. Bosilkovski M, Krteva L, Caparoska S, Dimzova M. Osteoarticular involvement in Brucellosis study of 196 cases in the republic of Macedonia. *Croat Med J*. 2004;45:727-33.
9. Gotuzzo E, Alarcón GS, Bocanegra T, Carrillo C, Guerra JC, Rolando I, et al. Articular involvement in human Brucellosis: A retrospective analysis of 304 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 1982;12:245-55.
10. Solera J, Lozano E, Martínez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos ML, Abad L. Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1440-9.
11. Tasova Y, Saltoglu N, Sahin G, Aksu HSZ. Osteoarthricular involvement of Brucellosis in Turkey. *Clin Rheumatol*. 1999;18:214-9.
12. Geyik MF, Gür A, Nas A, Cevik R, Saraç J, Dikici B, et al. Musculoskeletal involvement in brucellosis in different age groups: a study of 195 cases. *Swiss Med Wkly*. 2002;132:98-105.
13. Memish Z, Mah MW, Al-Mahmoud S, Al Shaalan M, Khan MY. *Brucella* bacteraemia: clinical and laboratory observation in 160 patients. *J Infect*. 2000;40:59-63.
14. González-Gay MA, García-Porrúa C, Ibáñez D, García-País MJ. Osteoarticular complications of Brucellosis in an atlantic area of Spain. *J Rheumatol*. 1999;26:141-5.
15. Rotes-Querol J. Osteo-articular sites of brucellosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:63-8.
16. Batlle-Gualda E, Pascual Gómez E. Artritis por *Brucella*. En: Pascual Gómez E, Rodríguez Valverde V, Carbonell J, Gómez-Reino JJ, editores. *Tratado de reumatología*. Madrid: Ed. Aran; 1998. p. 1286-96.
17. Gokhale Y. Brucellosis and the rheumatologist. *APLAR J Rheumatol*. 2004;7:170-4.
18. Al-Shahed MS, Sharif HS, Hadad MC, Aabed MY, Sammak BM, Mutairi MA. Imaging features of musculoskeletal brucellosis. *Radiographics*. 1994;14:333-48.
19. Ertem GT, Tanyel E, Tulek N, Ulkar GB, Doganci L. Osteoarticular involvement of Brucellosis and HLA-B27 antigen frequency in Turkish patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;48:243-5.
20. Jiménez FG, Colmenero JD, Irigoyen MV. Reactivation of brucellosis after treatment with Infliximab in a patient with rheumatoid arthritis. *J Infect*. 2005;50:370-1.
21. Ozgocmen S, Ardicoglu A, Kocakoc E, Kiris A, Ardicoglu O. Paravertebral abscess formation due to brucellosis in a patient with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2001;68:521-4.
22. Duyur B, Erdem HR, Ozgocmen S. Paravertebral abscess formation and knee arthritis due to brucellosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Spinal Cord*. 2001;39:554-6.
23. Kanterewicz E, Sanmarti R, Mellado JA, Euras JM, Bragues J. Pseudogout masking brucellar arthritis. *Br J Rheumatol*. 1995;34:294-5.
24. Pila-Perez R, Pila-Pelaez R, Paulino-Basulto M, Del-Sol-Sosa JM. Sarcoidosis and brucellosis: a strange and infrequent association. *Gac Med Mex*. 2003;139:160-4.
25. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Corredoira J, 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.