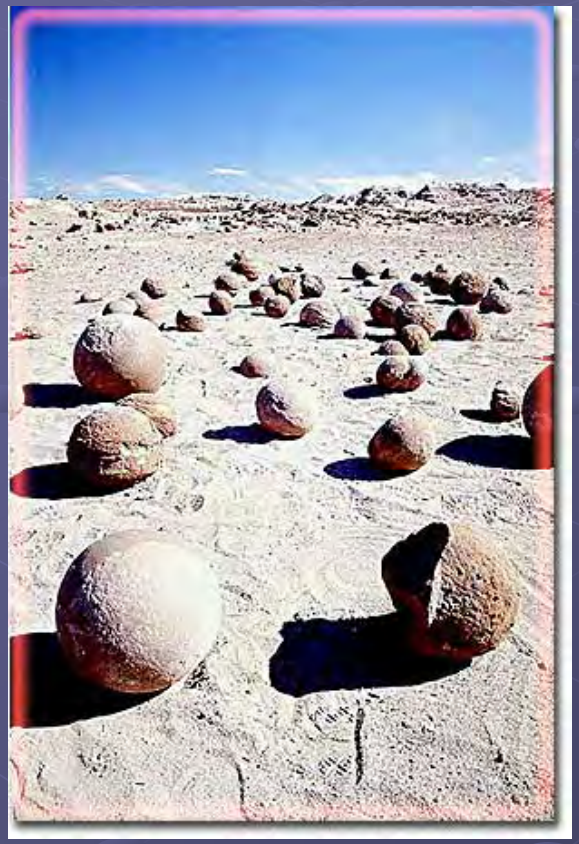
XIII MESA CAPRINA NACIONAL
7, 8 y 9 DE MARZO DEL 2007
SAN JUAN



Parque Ischigualasto

BRUCELOSIS: Situación en los humanos

Dr. Jorge C. Wallach
Hospital F.J. Muñiz
jorgewallach@yahoo.com.ar

BRUCELOSIS

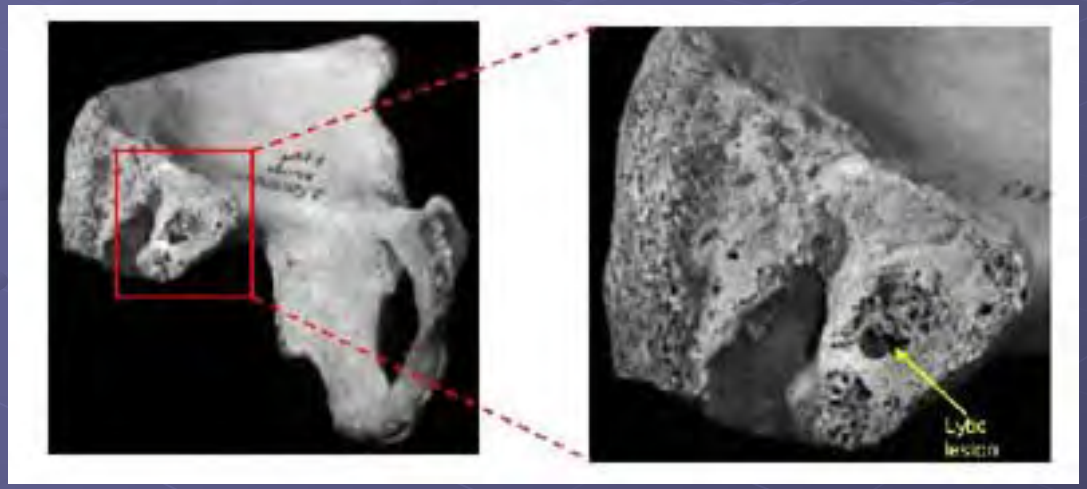
Especies de *Brucella* y sus biovares

- *B. abortus* biovar 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7(9).
- *B. melitensis* biovar 1, 2, 3.
- *B. suis* biovar 1, 2, 3, 4, 5.
- *B. neotomae*
- *B. ovis* ®
- *B. canis* ®
- *B. pinnipedae*
- *B. cetaceae*

Especies patógenas para el hombre

Especie	Hospedador	Virulencia	Dosis Infectiva
B. abortus	bovinos	moderada	**100.000**
B. melitensis	caprinos y ovinos	elevada	1 - 10
B. suis	porcinos	elevada	**1.000 – 10.000**
B. pinnipedae	Focas, lobos marinos	moderada ?	**?**
B. cetaceae	Ballenas, delfines	moderada ?	**?**
B. canis	caninos	baja	**1.000.000**

Brucelosis Historia Hallazgos Arqueológicos



Restos esqueléticos del siglo IX AC

Brucelosis Historia

- *Micrococcus melitensis* identificado por David Bruce en 1887
- *B.abortus* – Bang en 1895
- *B.suis* – Traum en 1914
- *B.canis* – Carmichael en 1966
- *B.maris* – en Escocia 1994

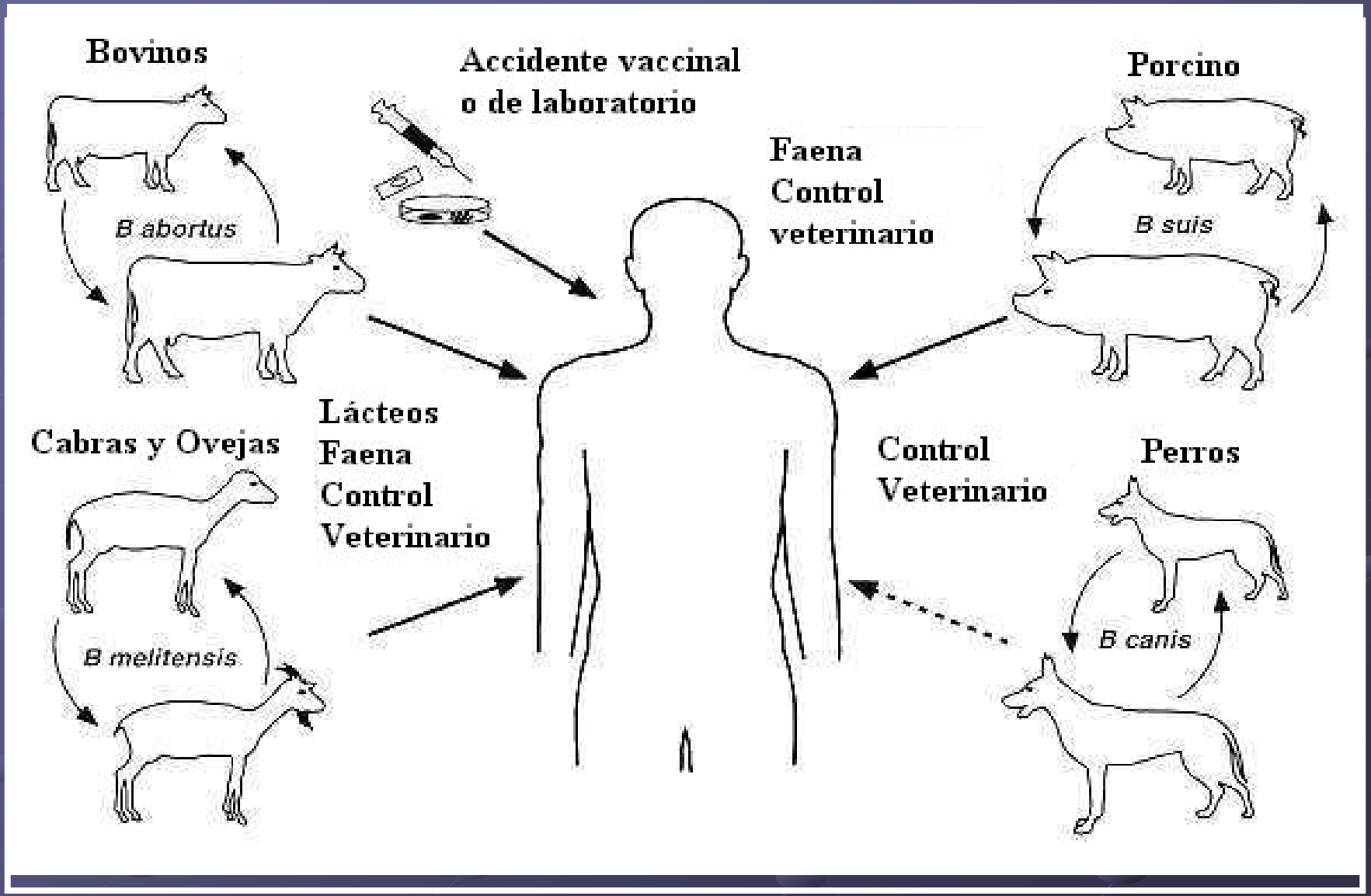
Brucelosis Historia en Argentina

- 1922 - Fornasio: primera identificación de la enfermedad.
- 1930 - Fernández Ithurrat aisló *B. melitensis* en un paciente de la provincia de Mendoza.
- 1948 – Molinelli describe la Brucelosis del oeste relacionada con infección caprina y del este relacionada con infección de bovinos y porcinos
- 1971 – Ramaccioti identifica cepas de *B. suis* 1 en Córdoba que erróneamente se consideraron como *melitensis*

Brucelosis: pérdidas económicas

- 1956 – Moran: 42 millones de dólares las pérdidas por la infección animal
- 1960 – Cedro: 37 millones de dólares las pérdidas sólo por la infección del ganado lechero.
- 1962 – Cedro y col: 3 millones de dólares las pérdidas sólo por la infección del ganado caprino.
- 1975 – Villafañe Lastra: el costo anual por la asistencia de los enfermos sería de 66 millones de dólares

Epidemiología



Epidemiología

- . *B. melitensis* infecta cabras, ovejas y camellos en países del Medio Oriente
- . *B. abortus* infecta a bovinos, pero también a búfalos, camellos, y bueyes
- En Israel, *B. melitensis* se ha reportado en bovinos, por el uso de suero de leche de oveja como alimento.
- *B. suis* infecta porcinos pero se informaron casos de infección en bovinos de Brasil y Colombia

Brucelosis: infección ocupacional

- Trabajadores Rurales
- Veterinarios, Vacunadores
- Operarios de mataderos y frigoríficos
- Microbiólogos y técnicos de laboratorio
- Empleados de laboratorios productores de vacunas y antígenos

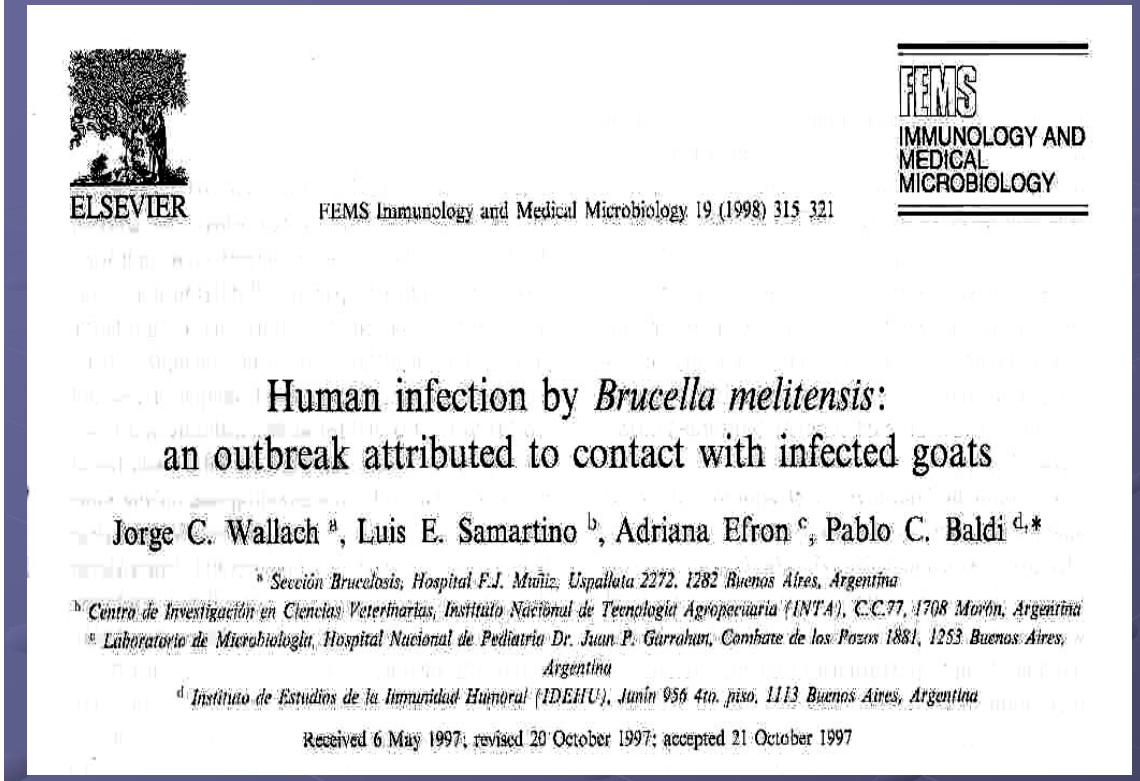
Brucelosis: otras ocupaciones con posible riesgo de infección

- Trabajadores de curtiembres y plantas procesadoras de cebo
- Criadores de perros
- Transportistas, empleados de lavaderos de automotores

Brucelosis como Enfermedad Alimentaria

- Puede presentarse fuera de áreas endémicas.
- Ocurren brotes que afectan adultos y niños.
- Frecuente en turistas.

Epidemiología



ELSEVIER

FEMS Immunology and Medical Microbiology 19 (1998) 315–321

FEMS IMMUNOLOGY AND MEDICAL MICROBIOLOGY

Human infection by *Brucella melitensis*: an outbreak attributed to contact with infected goats

Jorge C. Wallach [a], Luis E. Samartino [b], Adriana Efron [c], Pablo C. Baldi [d,*]

[a] *Sección Brucelosis, Hospital F.J. Muñiz, Uspallata 2272, 1282 Buenos Aires, Argentina*
[b] *Centro de Investigación en Ciencias Veterinarias, Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), C.C.77, 1708 Morón, Argentina*
[c] *Laboratorio de Microbiología, Hospital Nacional de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1253 Buenos Aires, Argentina*
[d] *Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU), Junín 956 4to. piso, 1113 Buenos Aires, Argentina*

Received 6 May 1997; revised 20 October 1997; accepted 21 October 1997

Ninguno de los infectados refirió consumo de lácteos crudos. Todos los pacientes refirieron contacto con caprinos, fetos, placentas y estiércol.

Brote epidémico relacionado con cría de caprinos, en el sur de Mendoza. De 60 sujetos expuestos, 33 enfermaron de 2 a 10 semanas post epizootia abortiva .
En 14 pacientes se aisló en sangre *B. melitensis* biovar 1.
El mismo germen se aisló en leche y calostro de cabra.
De 33 enfermos, 25 eran trabajadores rurales y de los 27 expuestos sanos, sólo 5 lo eran.

Epidemiología

FEMS Immunology and Medical Microbiology 8 (1994) 49–56

© 1994 Federation of European Microbiological Societies 0928-8244/94/$07.00
Published by Elsevier

FEMSIM 00364

Urban outbreak of a *Brucella melitensis* infection in an Argentine family: Clinical and diagnostic aspects

Jorge C. Wallach [b], Silvia E. Miguel [a], Pablo C. Baldi [a], Eduardo Guarnera [c], Fernando A. Goldbaum [a] and Carlos A. Fossati *,[a]

[a] *Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU) (UBA-CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junín 956, 1113 Buenos Aires, Argentina,* [b] *Sección de Brucelosis, Hospital F.J. Muñiz, Uspallata 2272, 1282 Buenos Aires, Argentina, and* [c] *Instituto Nacional de Microbiología Carlos Malbrán, Avenida Velez Sarfield 563, 1281 Buenos Aires, Argentina*

(Received 25 February 1993; revision received 17 September 1993; accepted 23 September 1993)

Estudio de un brote familiar relacionado al consumo de queso de cabra elaborado en Catamarca. Enfermaron 9 de 14 personas que consumieron el alimento. En 7 casos se aisló por hemocultivo *B melitensis* biovar 1

Los pacientes incluyeron 4 mujeres, 5 varones, 2 niños, 5 adultos y 2 ancianos.

Epidemiología

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Feb. 1991, p. 287–290
0095-1137/91/020287-04$02.00/0
Copyright © 1991, American Society for Microbiology
Vol. 29, No. 2

Outbreak of *Brucella melitensis* among Microbiology Laboratory Workers in a Community Hospital

J. STASZKIEWICZ,[1] C. M. LEWIS,[2]† J. COLVILLE,[2] M. ZERVOS,[2] AND J. BAND[1,2]*

Department of Epidemiology[1] and Infectious Diseases Division,[2] William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan 48073

Received 16 July 1990/Accepted 19 November 1990

Estudio de un brote en empleados de laboratorio relacionado con exposición a cultivo bacteriano 6 semanas antes. Ocho de 7 infectados presentaron manifestaciones clínicas. En 5 casos se aisló por hemocultivo *B melitensis* biovar 3

La ruta de infección fue inhalatoria. El interrogatorio descartó otras posibles exposiciones a *Brucella spp*.

EPIDEMIOLOGIA
Actividad laboral no relacionada?

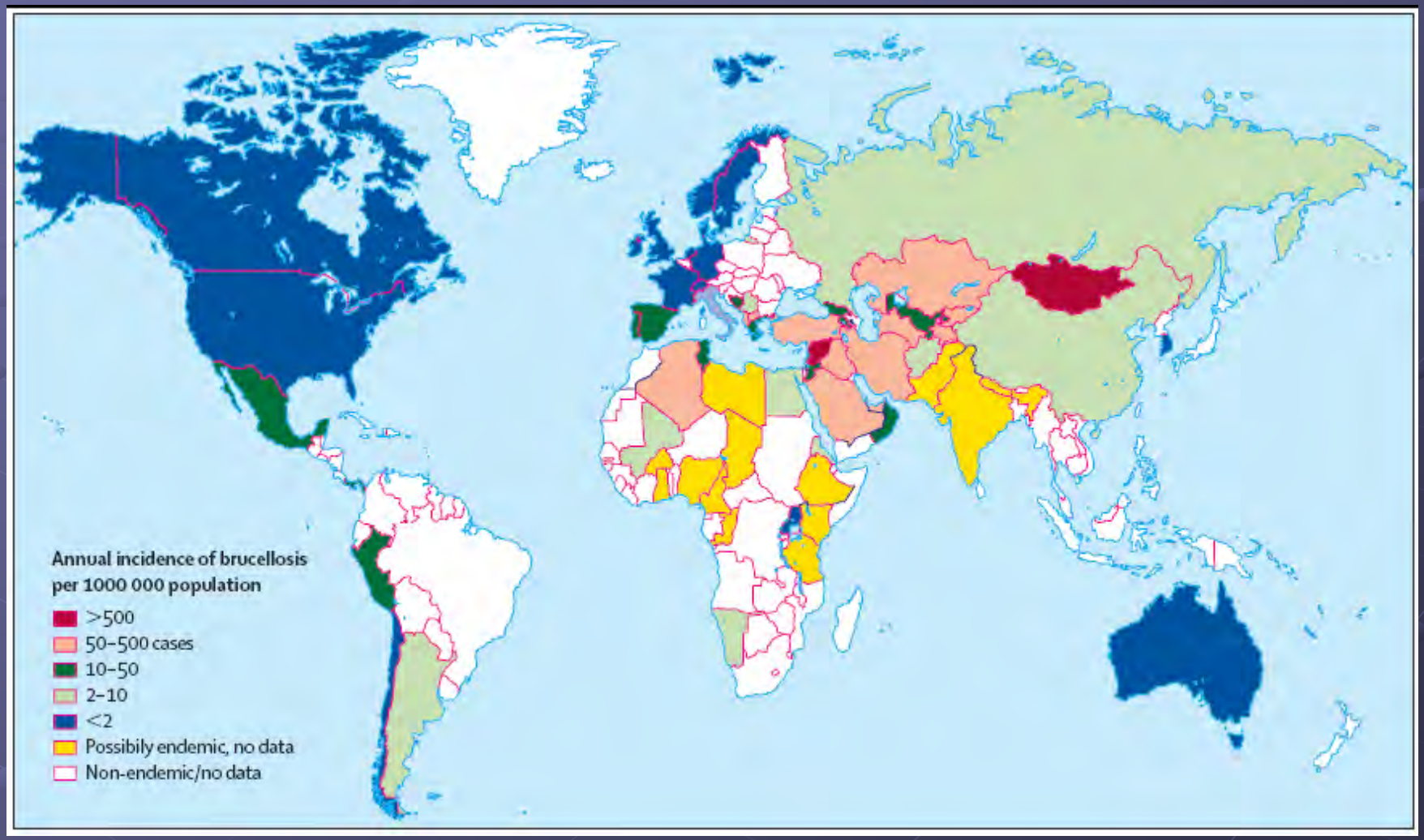
Varón de 37 años, trabaja en un taller metalúrgico

Junio 2003: presenta brucelosis activa confirmada por serología. Recibe tratamiento. Antecedentes de consumo **de quesos caseros** en el año **2001**.

Mayo 2004: presenta síntomas de recaída. Por hemocultivo Se aisló ***Brucella Suis* 1** y se detecta aumento de aglutininas.

Al interrogatorio recuerda haber **reparado caños provenientes de un frigorífico de cerdos** tres semanas antes del primer episodio

Brucelosis: distribución mundial



Pappas G, Lancet 2006

Incidencia de Brucelosis Humana

PAISES EUROPEOS (casos x 100.000)	
GRECIA	20.6
MALTA	15.6
ESPAÑA	11.9
ITALIA	4.6
PORTUGAL	4.0
IRLANDA	3.5
FRANCIA	1.6
HUNGRIA	1.1

Incidencia de Brucelosis Humana

PAISES ASIATICOS (casos x 100.000)	
ARABIA SAUDITA	86
KWAIT	85
LIBANO	57
REP. CHINA	19
IRAN	11.9
JORDANIA	8
SIRIA	5
INDIA	4.1

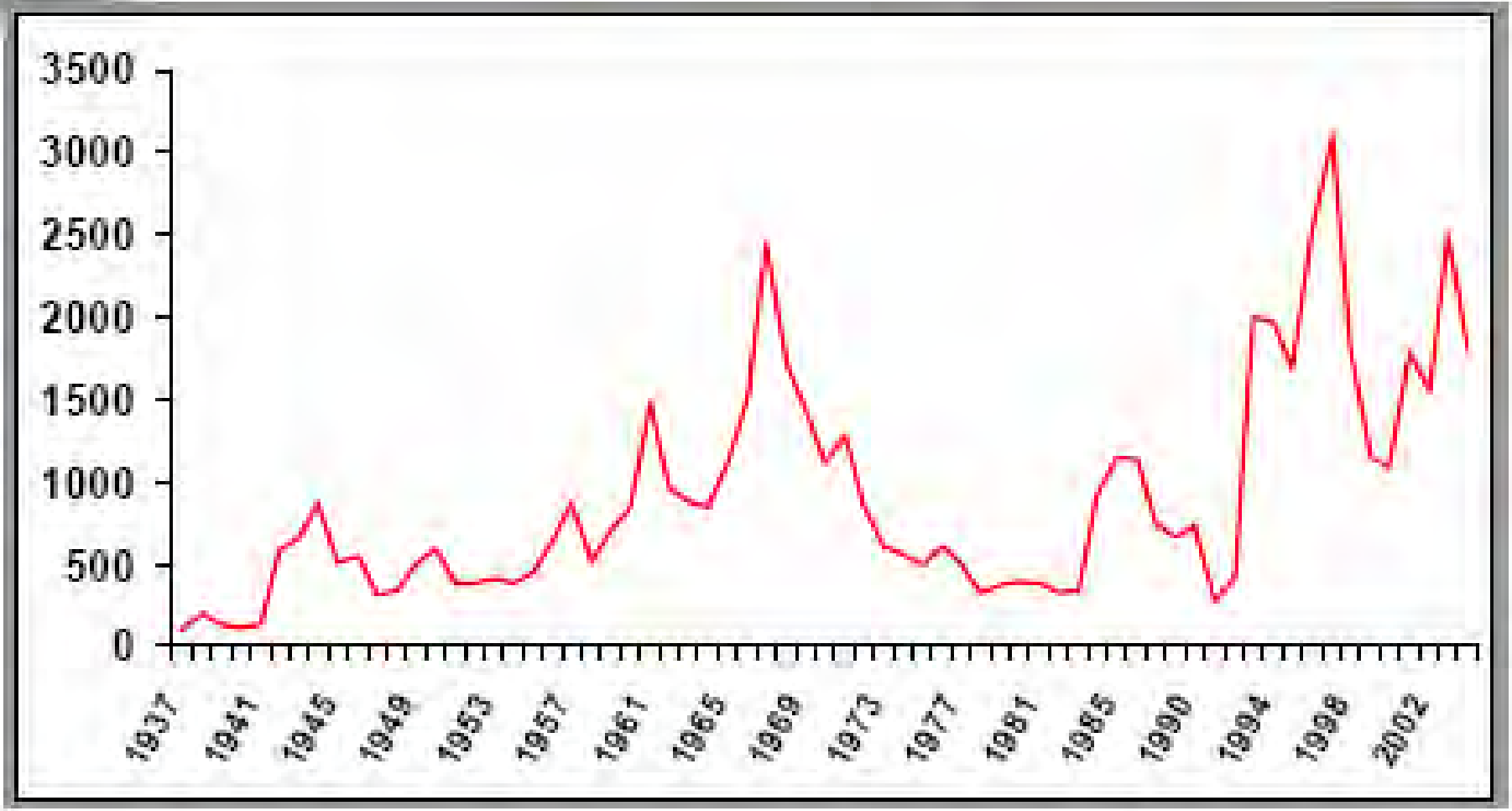
Incidencia de Brucelosis Humana

PAISES AMERICANOS (casos x 100.000)	
PERU	5.4
ARGENTINA	5
MEXICO	3.4
CANADA (Islas Baffin)	3.4
URUGUAY	0.07

Brucelosis caprina en México

- 1970- Prevalencia del 30% sobre 7000 muestras de suero, Tamaulipas
- 1980- 1990 Prevalencia oscilante entre 2,2 a 4,7% en todo el país. Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas y Guanajuato eran los estados más afectados.
- Existe un programa de vacunación con *B. melitensis Rev. 1*

Casos Notificados de Brucelosis Humana Perú 1937 – 2004



Fuente: Ministerio de Salud, Perú

Brucelosis: indicadores epidemiológicos en Argentina

- Prevalencia en el ganado: 5-10 %, en bovinos
  2,5% en la Provincia de Bs. As. (año 2006)

- Incidencia estimada en humanos: 10^3-20^3 casos

- Prevalencia de reactores positivos
  en bancos de sangre ≅ 1%

Notificaciones de Brucelosis por provincia (Fuente SINAVE)

Brucelosis-INEI-ANLIS Dr.C.G.Malbrán

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Cap. Fed.	24	62	13	5	0	2	2	1	3	5	18
Buenos Aires	161	134	83	53	55	38	57	39	68	57	15
Catamarca	57	75	38	4	7	11	45	79	16	8	9
Córdoba	22	45	81	48	12	1	16	19	19	44	66
Corrientes	12	18	49	14	11	18	9	4	4	6	6
Chaco	11	24	33	14	15	1	18	4	14	17	23
Formosa	44	67	33	22	16	27	19	15	13	17	10
Jujuy	3	8	1	0	0	2	0	0	1	0	0
La Pampa	16	10	2	0	4	3	2	6	8	1	1
La Rioja	9	15	11	9	5	9	65	6	9	0	8
Mendoza	48	51	59	57	37	53	79	95	68	84	26
Salta	84	106	87	41	41	20	7	33	35	22	45
San Juan	4	9	1	3	0	1	2	1	4	3	8
San Luís	14	16	17	11	8	9	8	5	4	0	2
Santa Fé	66	35	21	54	17	14	10	10	20	16	7
TOTAL	587	687	539	353	233	225	354	329	295	284	244

Table 1. Annual Cases of Human Brucellosis in Various Countries, According to Year.*

Country	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Peru	1691	NA	1,269	NA	1,072	372	991	NA
Portugal	866	1,409	816	683	500	381	206	139
Russia	656	461	NA	352	423	508	595	NA
Saudi Arabia	5997	15,933	5,781	NA	NA	NA	NA	NA
Spain	NA	878	1,520	1,519	1,104	887	886	596
Syria	NA	NA	NA	NA	6,487	4,500	NA	23,297
Tajikistan	257	NA	211	NA	851	752	1,071	1,471
Tunisia	490	291	206	355	NA	321	250	128
Turkey	9480	11,812	11,427	11,462	10,742	15,510	17,553	14,435
Turkmenistan	NA	496	NA	NA	264	246	NA	NA
United Kingdom	15	6	7	76	19	26	38	19
United States	112	98	79	82	87	136	125	93
Uzbekistan	707	459	494	480	NA	NA	408	NA

* Data are from the Office International des Epizooties and various national health ministries. These numbers are believed to be a massive underestimation of the true prevalence of the disease. NA denotes not available.

Pappas G., NEJM 2005.

Table 1. Annual Cases of Human Brucellosis in Various Countries, According to Year.*

Country	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Albania	NA	155	376	458	220	NA	NA	NA
Algeria	4356	3,434	2,232	2,223	NA	3,200	NA	2,766
Argentina	NA	676	NA	353	507	NA	296	325
Australia	38	41	45	52	27	NA	40	17
Azerbaijan	NA	624	494	582	654	660	519	407
Bosnia-Herzegovina	NA	NA	NA	NA	NA	7	NA	48
Colombia	53	42	82	42	NA	27	NA	238
Germany	23	25	18	21	27	25	35	27
Greece	NA	254	435	543	545	405	327	222
Iran	NA	NA	NA	17,168	NA	NA	NA	17,765
Israel	235	151	197	163	131	70	56	56
Italy	1896	1,681	1,461	1,324	1,067	923	813	520
Jordan	957	NA	684	432	288	275	219	159
Kyrgyzstan	NA	NA	NA	973	1,219	1,819	1,771	NA
Lebanon	192	429	136	184	NA	NA	NA	NA
Mexico	3362	3,387	3,550	2,719	2,171	3,013	2,851	3,008

Pappas G., NEJM 2005.

Brucelosis: Distribución en Argentina

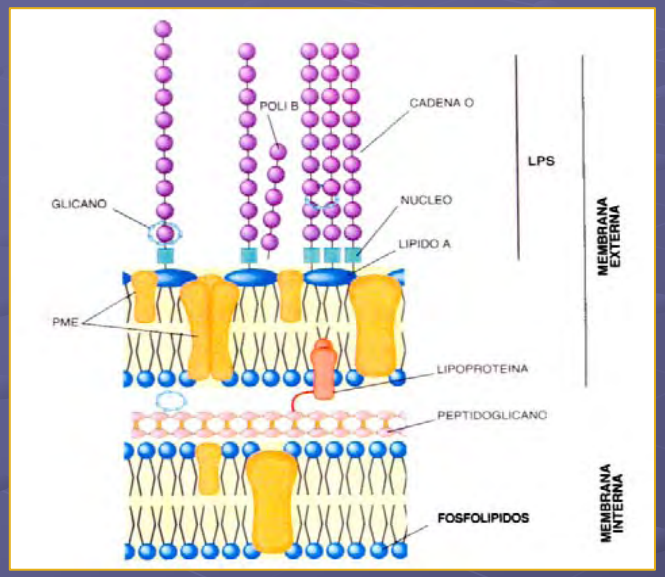
B. Melitensis **en las provincias del noroeste**

B. Suis y B. abortus **en la pampa húmeda y mesopotamia**

Brucelosis: causas de sub-diagnóstico

- No reconocimiento de la enfermedad
- Formas subclínicas
- Baja proporción de aislamientos bacterianos
- Limitaciones de las pruebas serológicas clásicas

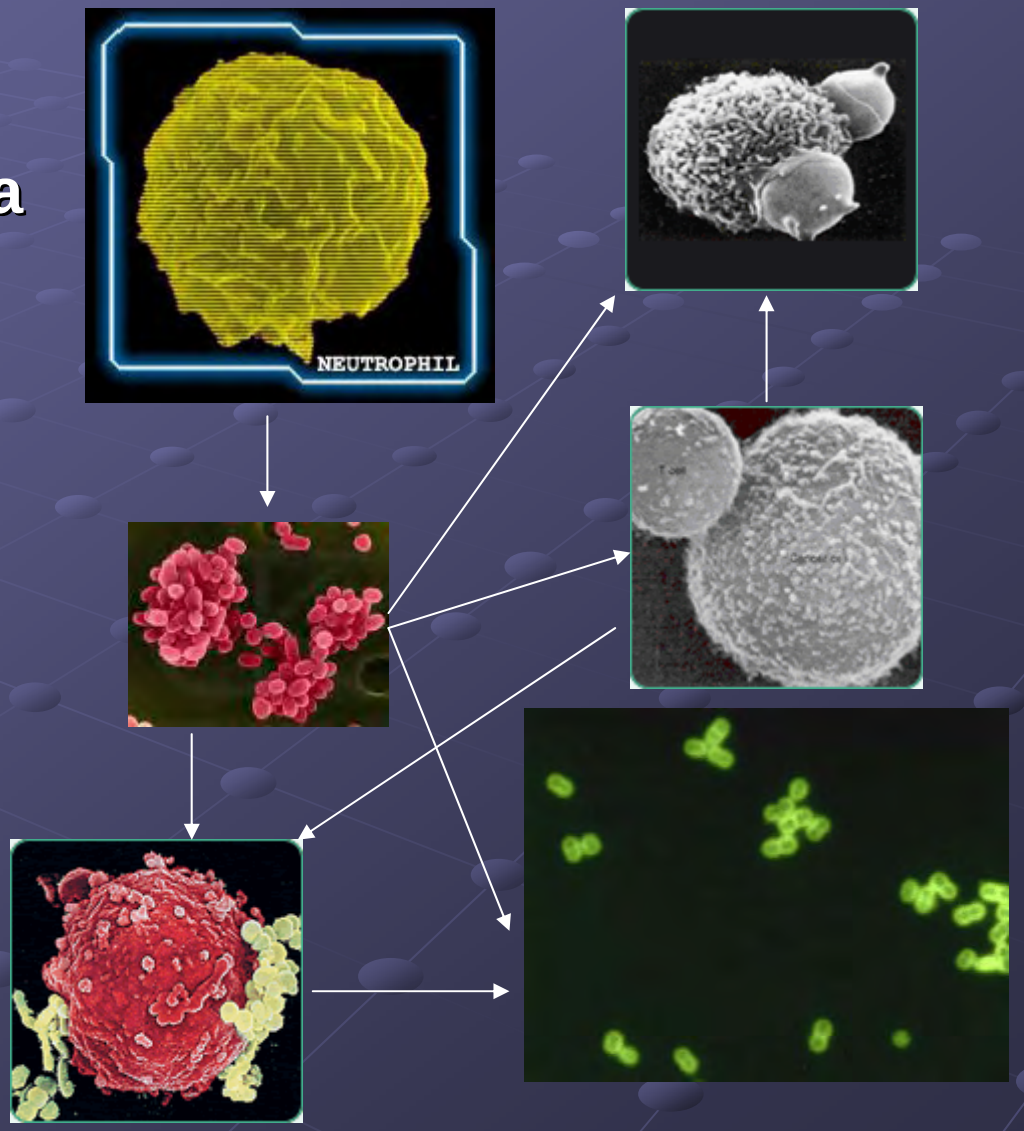
Microbiología



- ANTIGENOS
- Lipopolisacárido
- Proteínas

Respuesta Inmune contra *Brucella* spp.

- **Tanto la respuesta inmune celular como la humoral participan en la protección contra *Brucella* spp.**
- **Los anticuerpos colaboran pero no son suficientes para evitar la enfermedad.**



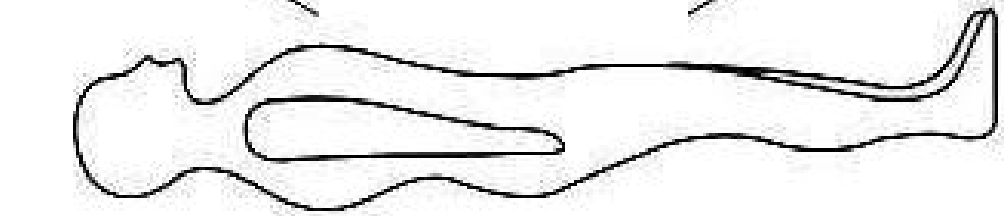
Historia natural

Historia y Examen físico

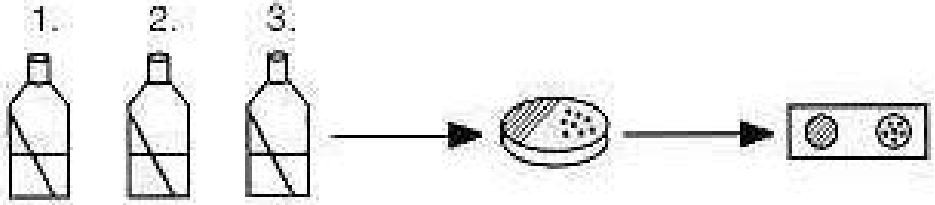
-Ocupación
-Ingesta de lácteos
-Viajes
-Síntomas
-Signos

Curso de la enfermedad

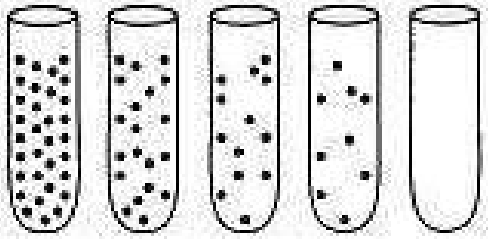
-Fiebre ondulante
-Artritis
-Hepatitis
-Hepatomegalia
-Esplenomegalia
-Compromiso neurológico



Laboratorio
Hemocultivos



Estudios Serológicos



Brucelosis: aspectos patológicos

Síntomas

Fiebre

Astenia

Mialgias

Artralgias

Sudores profusos

Cefalea

Signos

Hepatomegalia

Esplenomegalia

Adenopatías

Pérdida de peso

Focalizaciones OA, viscerales, S.N.C.

Síntomas clínicos

	*	**
Astenia	**95 %**	**60%**
Fiebre	**93 %**	**70 %**
Mialgia	**91 %**	**65 %**
Sudoración	**87 %**	**61 %**
Dolor articular y lumbar	**86 %**	**55 %**
Cefalea	**81 %**	**41 %**
Anorexia	**78 %**	**16 %**
Perdida de peso	**65 %**	**44 %**

*Adaptado de Madkour MM (2002)

** Wallach J.C (2000)

Signos clínicos

	*	**
Artritis	**40 %**	**21 %**
Linfadenopatía	**32 %**	**22 %**
Esplenomegalia	**25 %**	**22 %**
Palidez	**22 %**	
Orquiepididimitis	**21 %**	**3 %**
Hepatomegalia	**19 %**	**26 %**
Compromiso SNC	**4 %**	**<1 %**
Soplo cardíaco	3 %	

* Adaptado de Madkour MM (2002)

* * Wallach J.C (2000)

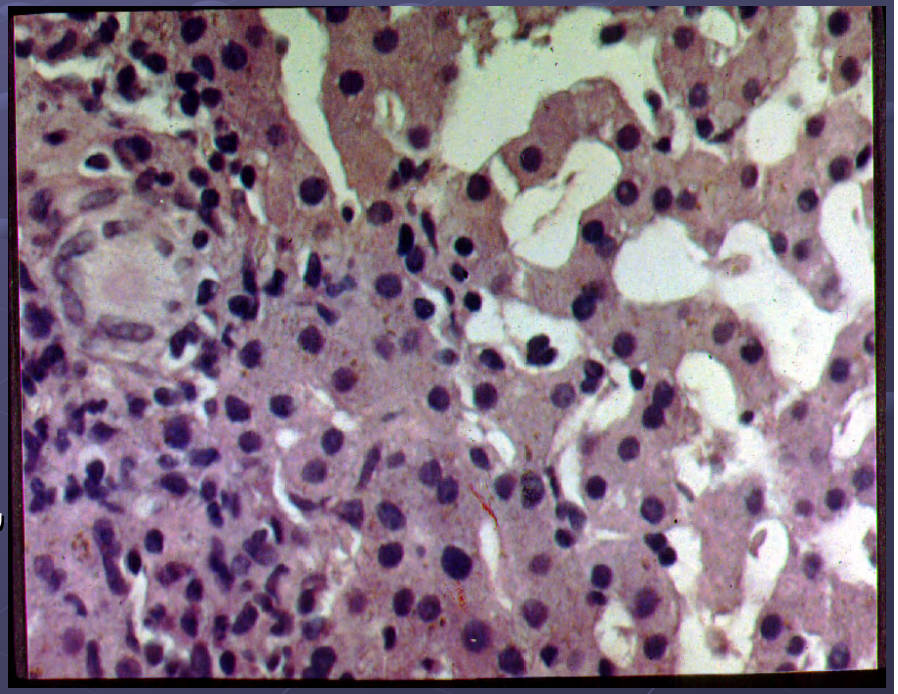
Evolución de la brucelosis

- **Curación**
- **Recaída**
- **Cronicidad**
- **Convalecencia**

Manifestaciones Focales

Aparato Digestivo

- Hepatitis difusas (granulomas)
- Abscesos en hígado y bazo (frecuentes en infecciones por *B. suis)*
- Es excepcional la cirrosis.
- Raras: colecistitis, pancreatitis, peritonitis b.e.



Ultrasonografía Abdominal

Calcificación esplénica

Manifestaciones Focales

- Sistema esquelético
- Compromiso O.A. ocurre en 20-60% de los casos.
- Lesiones descriptas : artritis, espondilitis, osteomielitis, tenosinovitis y bursitis.
- Sacroileítis es la complicación más frecuente.
- Suele afectar grandes articulaciones (cadera, rodilla, muñeca)

Sacroileítis

Artritis

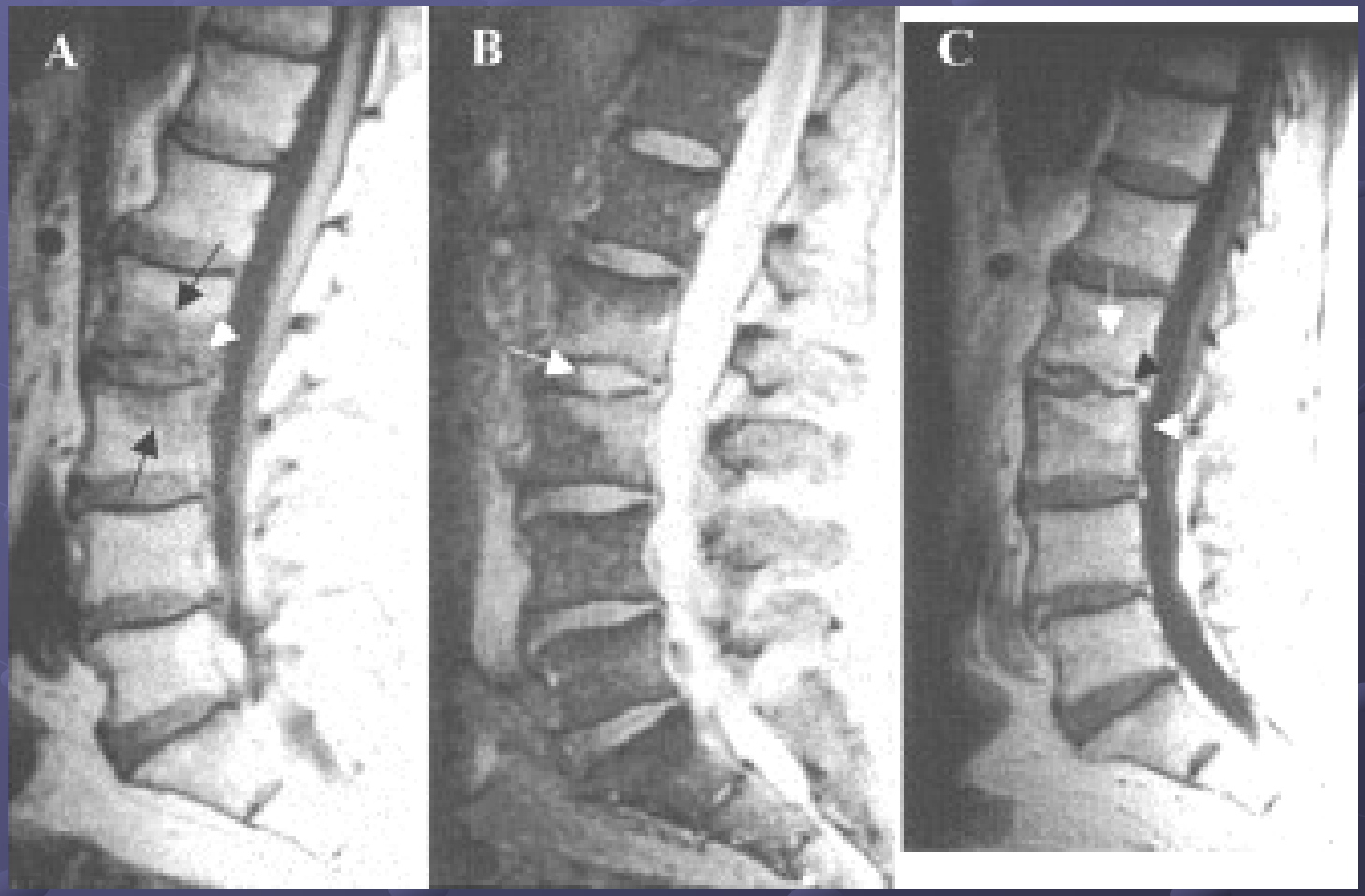
Cultivo positivo 20-50%

Complicaciones osteoarticulares

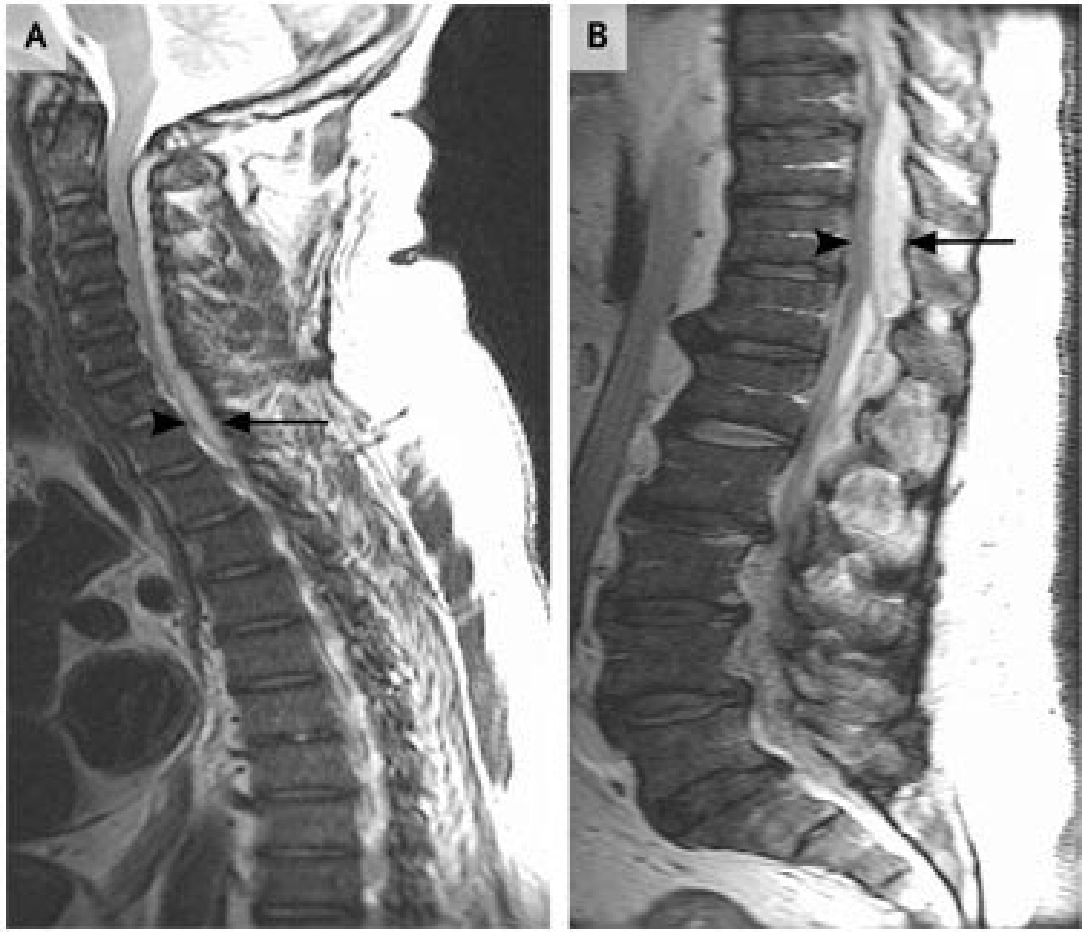
Artritis de rodilla

Severas lesiones en cóndilos, sinovial y cartílago

Espondilitis



Imaging Findings in a Patient with a Panspinal Epidural Abscess

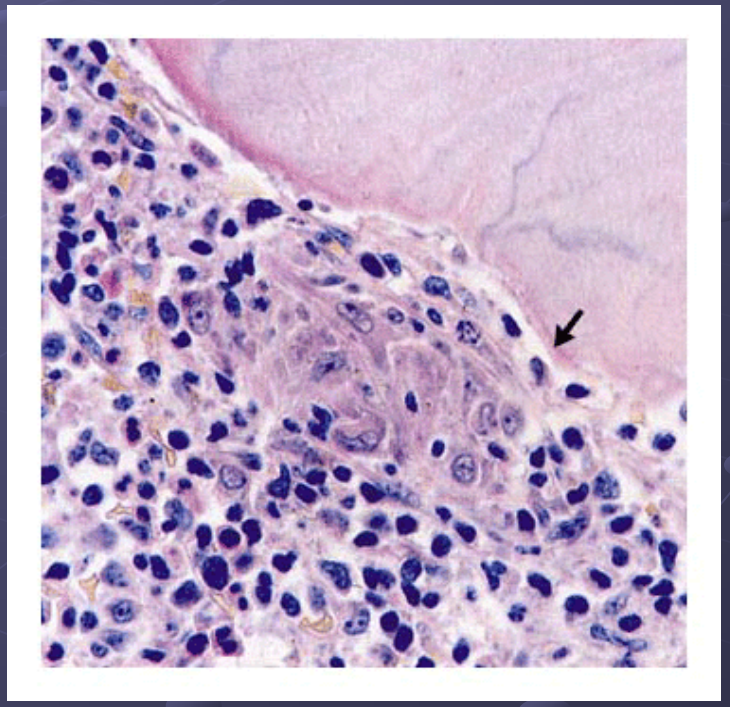


Darouiche R. N Engl J Med 2006;355:2012-2020

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Manifestaciones Hematológicas

- Anemia, leucopenia, plaquetopenia y coagulopatías.
- Granulomas de médula ósea: frecuencia > a 75% de los casos, pero son pequeños y de difícil identificación



Manifestaciones Focales

Neurobrucelosis

- Meningoencefalits
- Absceso cerebral
- Mielitis
- Neuritis
- Depresión, Psicosis

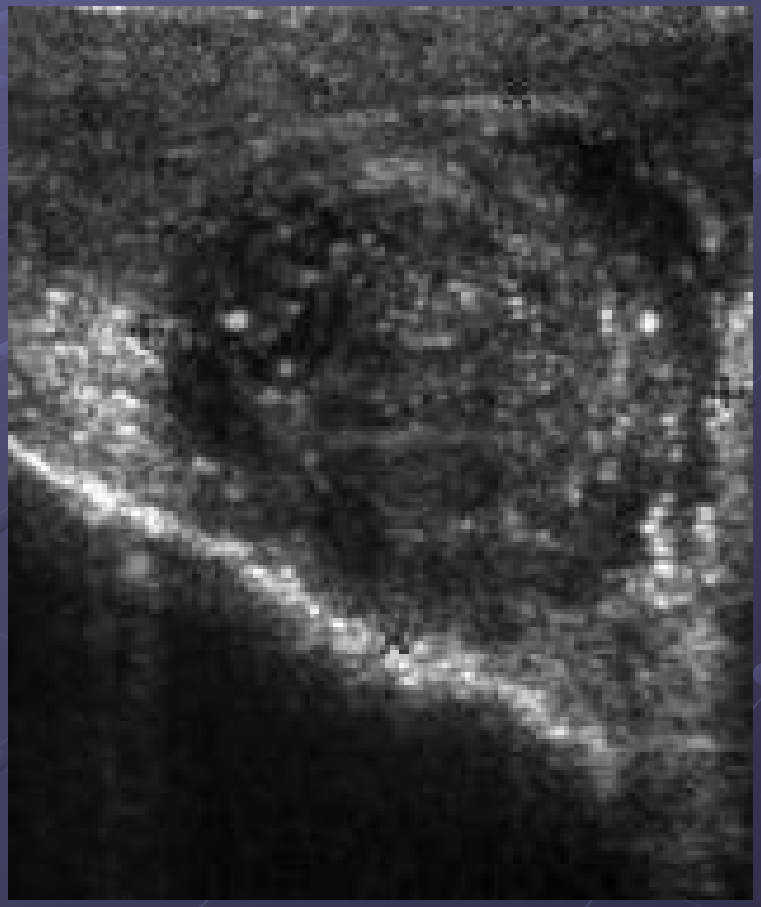
Ocurren en 2-10% de los casos.
L.C.R. alterado
Cultivo poco sensible.
Calcificaciones y/o abscesos

Manifestaciones Focales

Tracto Urogenital

- Orquiepididimitis ocurre en 6-20% de los casos.
- El aborto y el compromiso renal son infrecuentes

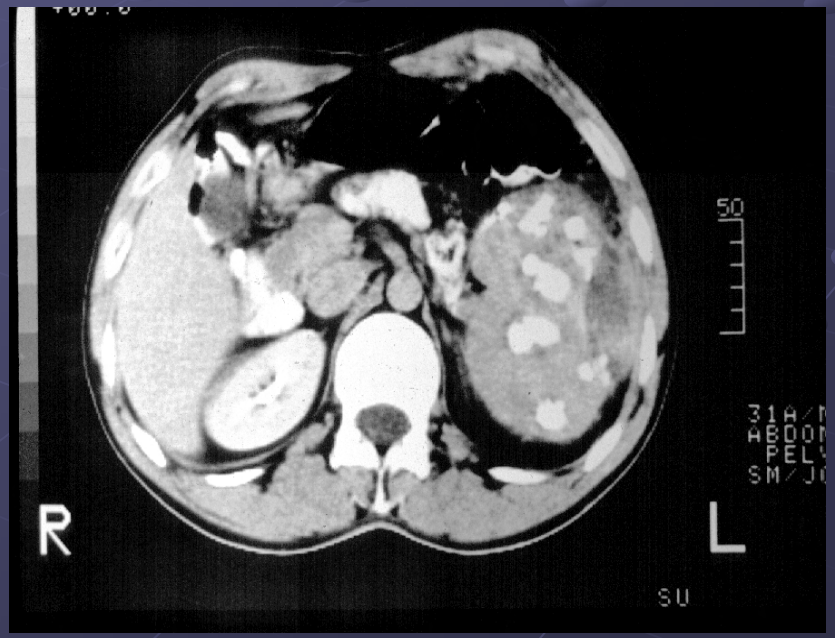
Ultrasonografía urológica



Epididimitis

Manifestaciones Focales infrecuentes

- Endocarditis < de 2% de los casos, pero frecuentemente mortal.
- Absceso esplénico
- Dermatológicas, oculares



EL LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA BRUCELOSIS HUMANA

BACTERIOLÓGICOS
PRUEBA DE CERTEZA

SEROLÓGICOS
EVIDENCIA INDIRECTA

BIOLOGÍA MOLECULAR
EVIDENCIA DIRECTA

Hemocultivos

- Deben obtenerse entre 3 y 6 muestras de 5cc de sangre cada 30 minutos.
- Inocular en medios líquidos preferentemente enriquecidos e incubar por lo menos un mes.
- Si las condiciones clínicas del paciente lo permiten la obtención de muestras pueden completarse en 24 horas o más.
- Están indicados si hay sospecha clínica de bacteriemia y / o cuando se detectan altos títulos de aglutininas séricas

Utilidad de los Hemocultivos

- Confirman el diagnóstico tanto de las primo infecciones como de las recaídas
- En infecciones por *B. melitensis* su sensibilidad diagnóstica oscila de 70 –90%
- En las infecciones por *B. abortus* el porcentaje de aislamientos es menor (alrededor del 20% de los casos)
- En las formas asintomáticas de *B. melitensis* pueden ser positivos hasta en un 30% de los pacientes

Medio bifásico Prof. Maximiliano Ruiz Castañeda

Resultados Bacteriológicos (200 casos)

- Positivos 38%
- Negativos 62%

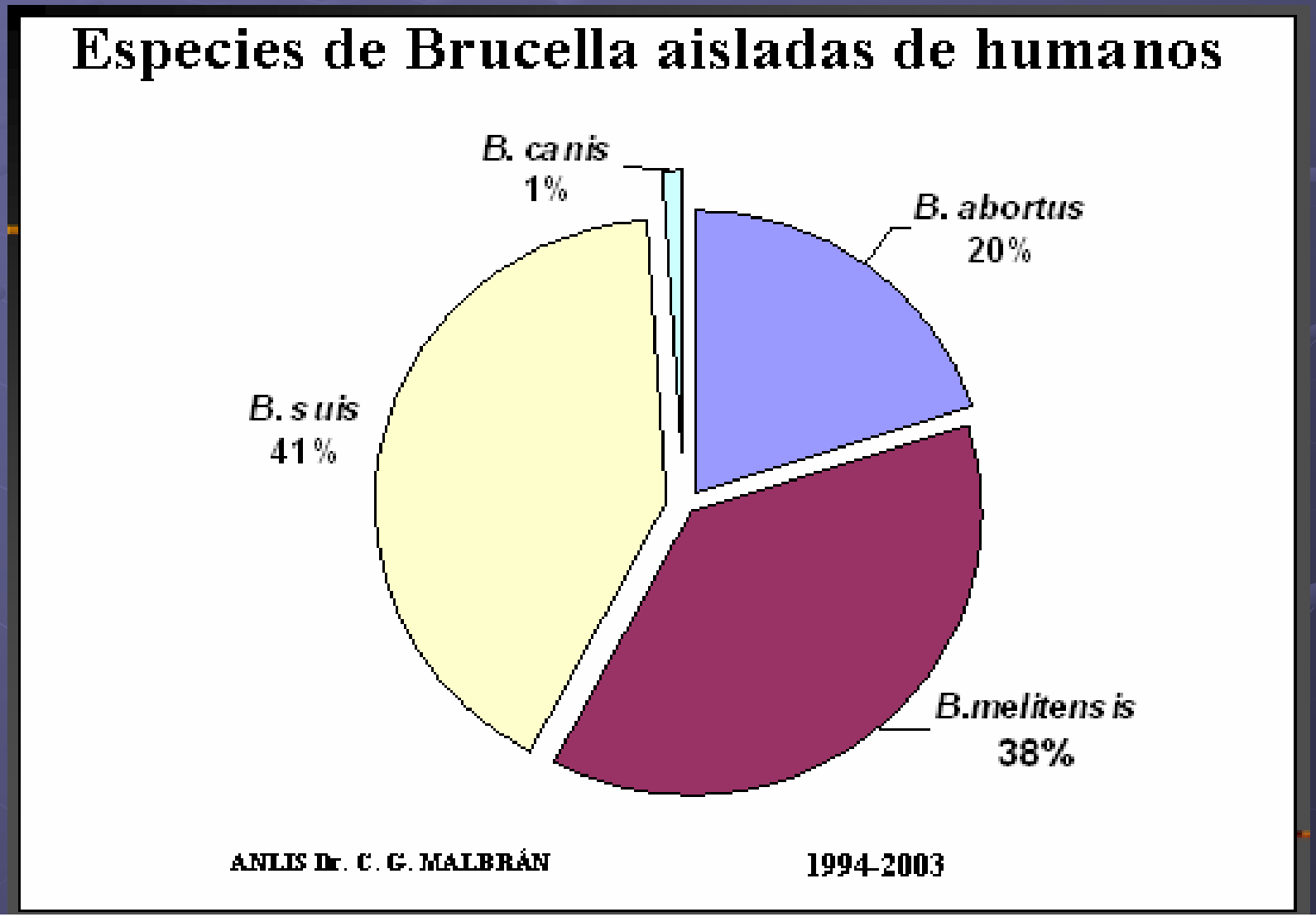
Tipificación

B. Suis 53%

B. Melitensis 33%

B. Abortus 14%

Aislamientos Argentina (ANLIS)



SEROLOGÍA

MÉTODOS CLÁSICOS

- HUDDLESON
- ROSA DE BENGALA
- AGLUT. TUBO (STA)
- 2ME
- FIJACIÓN COMPLEM
- COOMBS

NUEVOS MÉTODOS

- BPA
- ELISA INDIRECTO
- C-ELISA
- DIPSTICK
- BRUCELLACAPT
- FPA

Serología Convencional

- Aglutinación placa o tubo > / = 1:160
- Rosa de Bengala positiva
- 2 Mercaptoetanol positiva
- Fijación de Complemento >/ = 1:20
- Prueba de Coomb´s > >/ = 1:320

SEROLOGÍA

Comparación de distintas pruebas serológicas

Pruebas clásicas (%)

Pacientes	Huddl.	Wright	2-ME	F.C.
Agudos	96	91	86	89
Crónicos	57	41	62	55

SEROLOGÍA

PROBLEMAS PRUEBAS ANTI-LPS

- Falso positivo por reactividad cruzada
- Reactividad persistente post recuperación
- Positividad en personas sanas expuestas
- Falso negativo en infección por cepas rugosas
- Falta de estandarización de los antígenos

SEROLOGÍA

ANTICUERPOS ANTI-PROTEÍNAS

CITOSÓLICAS: EN GENERAL COMPARTIDAS
FÁCIL OBTENCIÓN
SOLUBLES

OMPs: EN GENERAL COMPARTIDAS
FOLDING COMPLICADO
PROBLEMAS DE SOLUBILIDAD

SEROLOGÍA

ELISA INDIRECTO ANTÍGENO CP

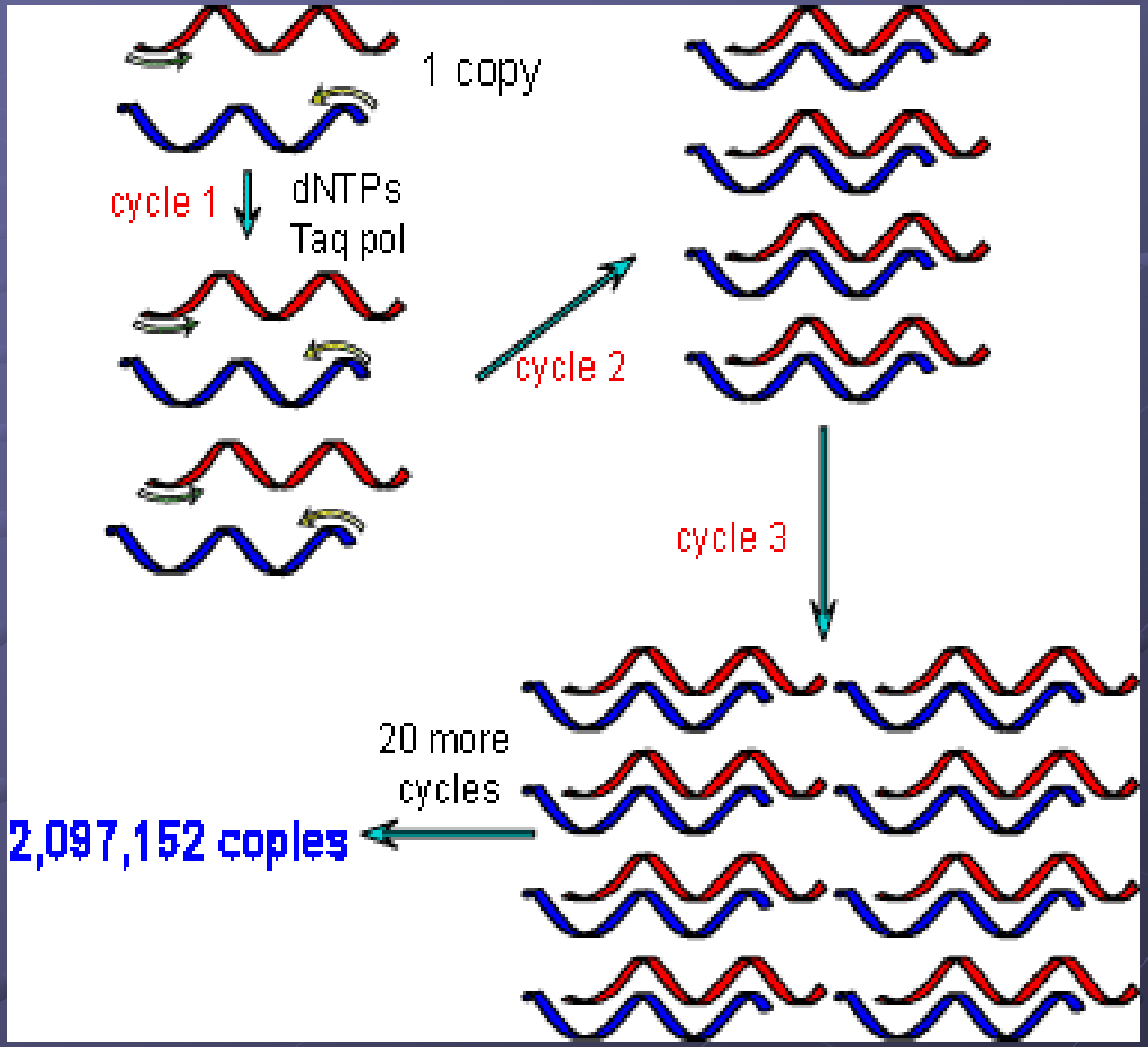
Comparación con distintas pruebas serológicas

	Pruebas clásicas (%)				ELISA (%)	
Pacientes	Huddl.	Wright	2-ME	FC	IgG a-LPS	CP
Agudos	96	91	86	89	100	87
Crónicos	57	41	62	55	95	86

TECNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)
(amplificación de DNA bacteriano)

PCR en el diagnóstico de Brucelosis



PCR en el diagnóstico de Brucelosis

- Aplicable a la tipificación bacteriológica y al análisis de muestras clínicas.

- A pesar de ser pruebas más sensibles que las tradicionales, aun no han sido bien estandarizados.

- El desafío es simplificar los procedimientos para los laboratorios no especializados y cuantificar la carga de ADN bacteriano con fines pronósticos.

Navarro et al., Expert. Rev. Mol. Diagn. 2004

Tratamiento de la Brucelosis

- Antibióticoterapia
- Sintomáticos
- Quirúrgico de las focalizaciones

Antibioticoterapia

- Doxiciclina 200 mg / día VO 42 d.
  + Estreptomicina 1g /día IM 21 d.
  gentamicina 3-5 mg/kg./día IM 10 d.

- Doxiciclina 200 mg / día VO 42 d.
  + Rifampicina 900 mg / día VO 42d.

Tratamiento de la Brucelosis en situaciones especiales

- Niños
- Embarazadas
- Formas complicadas

Prevención

- Programas de saneamiento del ganado
- Educación para la salud en áreas endémicas
- Medidas de Higiene y Seguridad en el Trabajo
- Control Sanitario en las fronteras

Erradicación de la brucelosis

Erradicación en animales → Erradicación en humanos

↓

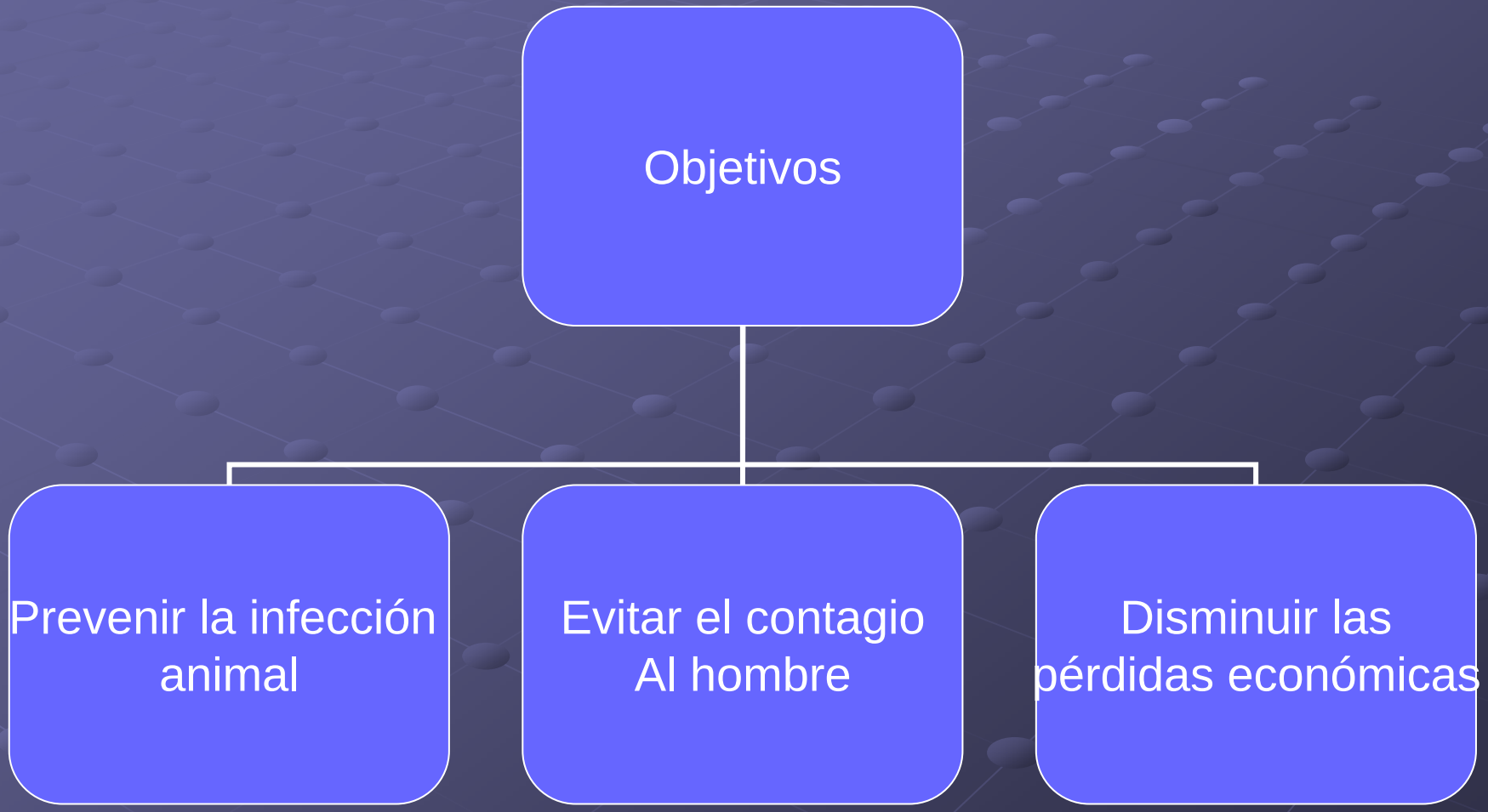
Vacunación → Prevención en animales

\+

Detección (decomiso) → Prevención en humanos

Detección en humanos → Tratamiento

Vacunación con B. melitensis Rev. 1

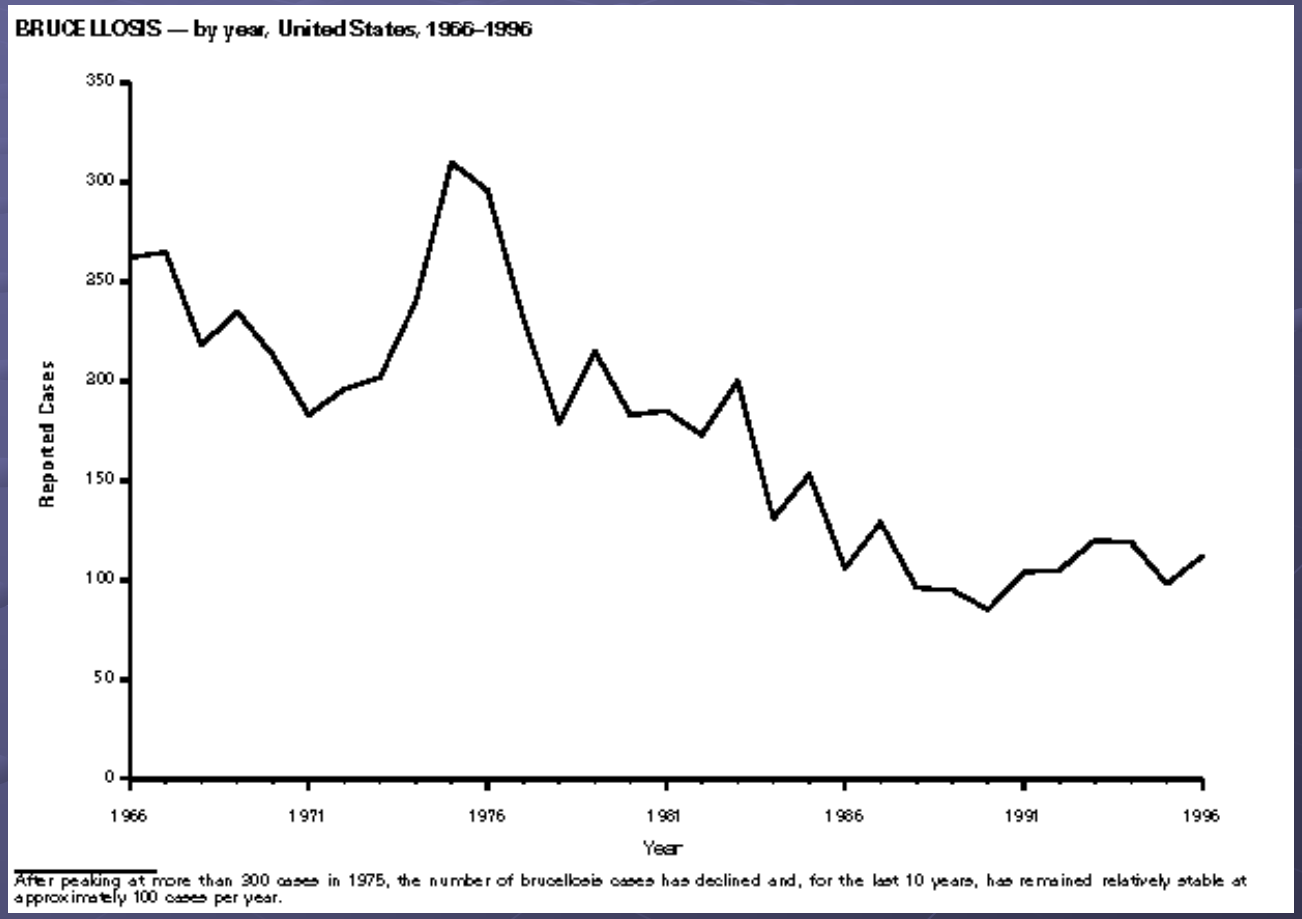


B. melitensis Rev. 1
Patogenicidad para el humano

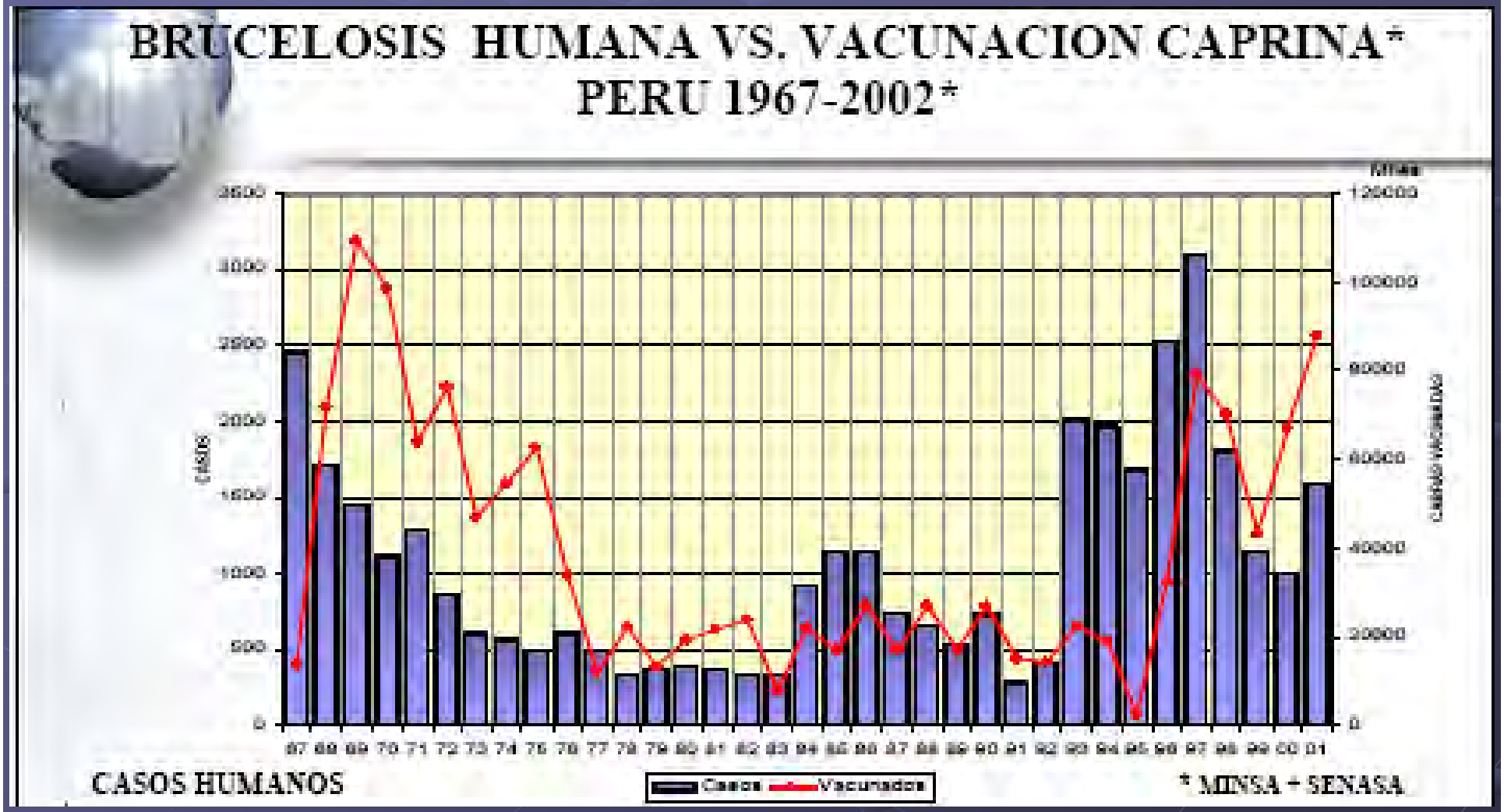
- 1992: Blasco y Díaz: comunican infecciones con cultivo positivo en veterinarios que sufrieron inoculación accidental.

- 1987: Ollé Goig y Soler describen la infección en empleados de un laboratorio donde se elaboraba la vacuna

Epidemiología: efectos de un programa de control



From Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States, 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1996; 45:26

Efectos del Programa de Saneamiento Animal

At: *Dr. Alfredo Guillén*