

Primer caso confirmado de brucelosis humana por *Brucella melitensis*, una zoonosis presente en Colombia

Inés Marina Mondragón-Lenis¹, Juan Diego Vélez-Londoño², David Calle³,
Miryan Sánchez-Jiménez^{3,4}, Nora Cardona-Castro^{3,5,*}

Resumen

La brucelosis, principal zoonosis a nivel mundial tiene alta prevalencia en varios países de Latinoamérica. Se asocia con la exposición a ganado infectado por distintas especies del género *Brucella*. *B. melitensis* la más virulenta para el humano, causa con frecuencia complicaciones de predominio osteoarticular. En Colombia se cree que la infección por *B. melitensis* es una entidad ausente, a pesar de su plausibilidad biológica en nuestro contexto; sin embargo, son escasos los estudios sobre su ocurrencia y mínimo el índice de sospecha de la enfermedad, por lo cual creemos está subdiagnosticada. Presentamos el primer caso confirmado de brucelosis por *B. melitensis* en Colombia en una joven embarazada, con diagnóstico incidental, en quien el análisis retrospectivo de su cuadro clínico alertó sobre puntos clave que pueden impactar en el diagnóstico y tratamiento oportuno de la enfermedad. Se plantean preguntas de prevalencia real de esta entidad en Colombia.

Palabras clave: Brucelosis humana, *Brucella melitensis*, zoonosis, embarazo, Colombia.

First confirmed case of human brucellosis by *Brucella melitensis*, a zoonosis present in Colombia

Summary

Brucellosis, the principal zoonoses globally is highly prevalent in different countries of Latin America. It is associated with the exposition of livestock infected with different *Brucella* species, being *B. melitensis* the most virulent for humans, and frequently causing osteoarticular complications. In Colombia it is believed that *B. melitensis* infection is an absent entity, despite its biological plausibility in our context; however, there are few studies on its occurrence and a minimum index of suspicion of the disease, which is why we believe it is underdiagnosed. We present the first confirmed case of brucellosis by *B. melitensis* in Colombia diagnosed in a young pregnant patient, with an incidental diagnosis, in whom a retrospective analysis of her clinical outcome warned of key points that may impact on the diagnosis and timely treatment of the disease. We present several questions surrounding the real prevalence of this entity in Colombia.

Key words: Human brucellosis, *Brucella melitensis*, zoonoses, pregnancy, Colombia.

Introducción

La infección por bacterias del género *Brucella*, se adquiere principalmente por contacto directo o con fluidos derivados de animales domésticos y silvestres, entre ellos perros, cerdos, camellos, ganado vacuno, ovino, caprino¹. Es la zoonosis con mayor incidencia mundial, con más de 500.000 casos nuevos al año^{2,3}. Se considera controlada en muchos países endémicos, gracias a la vacunación obligatoria del ganado, la pasteurización y el mejoramiento de las condiciones sanita-

rias. México, Perú y Argentina son los países que aportan la mayoría de casos en Latinoamérica, y constituye una causa importante de morbilidad^{4,5}.

El género *Brucella* sobrevive largos periodos en leche y sus derivados, así como en el suelo, este hecho se debe a que muchos animales a pesar de estar infectados, no fallecen por esta condición^{4,6}. *B. melitensis* es la más invasiva y patogénica, causa infecciones asintomáticas, agudas o crónicas en humanos, con largos periodos de incubación^{1,7}. Ocurren tam-

1 Facultad de Ciencias de la Salud, ICESI, Residente III Medicina Interna. Cali, Colombia.

2 Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-8635-7267>

3 Instituto Colombiano de Medicina Tropical – Universidad CES. <https://orcid.org/0000-0002-1374-3669>

4 <https://orcid.org/0000-0001-6323-5518>

5 Facultad de Medicina Universidad CES. <https://orcid.org/0000-0002-4716-6636>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ncardona@ces.edu.co

Universidad CES Instituto Colombiano de Medicina Tropical. Cra 43 A # 52 Sur 99 Medellín Colombia

Recibido: 03/09/2019; Aceptado: 02/04/2020

Cómo citar este artículo: I.M. Mondragón-Lenis, et al. Primer caso confirmado de brucelosis humana por *Brucella melitensis*, una zoonosis presente en Colombia. Infectio 2020; 24(4): 259-261

bién casos fatales en <1%, estos generalmente en pacientes con curso crónico de la enfermedad, con diagnóstico tardío o tratamiento inadecuado⁶⁻⁸.

Las muestras idóneas para aislar la bacteria son sangre y médula ósea⁹⁻¹¹. La sensibilidad del hemocultivo en fases agudas es 80-90%, versus 30-70% en fases crónicas, esto debido a la naturaleza intracelular de la bacteria y a que la bacteriemia se presenta en fases tempranas.

Los hemocultivos pueden resultar positivos después de los cinco días de incubación, pasados los cuales, es de rutina en los laboratorios que se descarte la muestra, lo que impide el diagnóstico por aislamiento de la bacteria⁹⁻¹¹. El aislamiento de la bacteria en hemocultivos permite la identificación de género, sin embargo, en el caso de los sistemas automatizados y el método de identificación MALDI-TOF presentan limitaciones en la identificación de la especie, reportando *Bruceella* spp o probabilidades no adecuadas para la confirmación del aislado. Es por esto que los métodos moleculares como la PCR que identifica el DNA específico de especie, se hace útil para la confirmación, la cual tiene una sensibilidad y especificidad del 100%^{12,13}.

La seroaglutinación con Rosa de Bengala, es una prueba de tamizaje con sensibilidad del 91% en fase aguda y 75% en fase crónica⁹. Una prueba de Rosa de Bengala positiva debe ser confirmada, sin embargo, las pruebas de aglutinación confirmatorias están diseñadas para la identificación de IgG e IgM contra *B. abortus*⁹. Es esta la causa de que no se reporten casos de *B. melitensis* cuando solo se dispone de estas pruebas serológicas para el diagnóstico.

En Colombia se realizan hemocultivos y seroaglutinación con Rosa de Bengala, con prevalencias reportadas entre 0,14-10,4% en casos en que *B. abortus* es la causa atribuida. La infección por *B. melitensis* se considera ausente¹⁴⁻¹⁶; sin embargo, ésta afirmación es retada por la evidencia presentada con este caso clínico.

Presentación del caso

Paciente indígena de 17 años, gestante de 33 semanas, ama de casa, originaria de la zona rural de El Tambo, Cauca, con un solo control prenatal a las 30 semanas y sin antecedentes personales. Consultó el 31 de enero del 2019, por dolor pélvico y fiebre, con urocultivo positivo para *E. coli*; se inició manejo con ceftriaxona y maduración pulmonar. Se remitió a la Fundación Valle del Lili donde ingresó en fase latente del trabajo de parto, con aumento de la proteína C reactiva, anemia, trombocitopenia leves e hiperbilirrubinemia indirecta. Durante su evolución se tornó hipotensa, con sufrimiento fetal, por lo cual se adicionó metronidazol y se realizó cesárea urgente, que dio lugar a un neonato masculino de 2705 gramos, con Apgar 6-8. En el posoperatorio inmediato, la paciente presentó edema pulmonar que respondió al tratamiento diurético. No se documentó fiebre durante su estadía; fue dada de alta tras 7

días de antibioticoterapia. Una semana después fue contactada por presentar dos hemocultivos positivos para cocobacilos Gram negativos, a las 69 horas de incubación. Los cultivos de la placenta fueron negativos tras 72 horas de incubación. En ese momento la paciente se encontraba lactando, asintomática y sin alteraciones al examen físico, sólo con trombocitosis leve. Nuevos hemocultivos resultaron positivos para el mismo microorganismo a los tres días de incubación. La identificación preliminar por el MALDI-TOF era consistente con una *Bruceella* spp, confirmándose posteriormente que se trataba de una *B. melitensis* con PCR en tiempo real específica de especie¹³. Al interrogatorio, afirma que en su lugar de origen había cabras y ovejas, y consumía quesos y yogures hechos de vacas cercanas, así como curíes de forma intermitente. Se inició manejo con ciprofloxacina y rifampicina por 6 semanas. La paciente regresó a controles 4 meses después, relató suspender tratamiento tras 4 semanas de manejo; presentó cuadro febril posterior, refirió dolor lumbar persistente. Se sospecha artritis, espondilitis como complicación de la brucelosis.

La paciente firma consentimiento informado para uso académico de este caso.

Discusión

El agente etiológico más frecuente de la brucelosis humana es *B. melitensis*, sin embargo, en Colombia se reporta por *B. abortus*, además, se cree que por *B. melitensis* no ocurre¹⁴⁻¹⁷. Sin embargo, su presencia es esperable, dada la cercanía a países con prevalencia significativa, la presencia de poblaciones con problemas de sanidad y la existencia de distintos hospederos naturales, que en el caso de las cabras, tienen el mismo origen en países colonizados por el imperio español, territorios con prevalencia de *B. melitensis* conocida^{2,4,5}.

En el país actualmente hay dos formas básicas de llegar al diagnóstico: pensando en brucelosis dentro de los diagnósticos diferenciales, o encontrando a la bacteria incidentalmente en hemocultivos tomados durante el abordaje del paciente; este segundo escenario es el principal, ya que se considera que no hay *B. melitensis* en Colombia y por ende los médicos no están entrenados para solicitar las pruebas pertinentes. En el caso de esta paciente, los hemocultivos fueron positivos tras 69 horas de incubación por BACTEC FX®. Es importante anotar que, a pesar de que tradicionalmente se ha establecido al medio de Castañeda como el ideal para el cultivo de *Bruceella* spp, la bacteria puede tardarse hasta 30 días para ser detectada. Los medios utilizados de en cultivos radiométricos son adecuados y crece más rápidamente ≤ 4 días¹⁸. En áreas en donde los sistemas de hemocultivos automatizados están disponibles, es prudente que sean incubados por un tiempo mayor, de 5 hasta 10 días¹⁰⁻¹³.

La brucelosis en el embarazo puede causar infección intrauterina, pérdidas fetales y bajo peso al nacer¹⁹, por lo cual no se descarta la infección como causa del parto prematuro en esta paciente.

Por último, sabemos que 5-15% de pacientes presentarán cuadros recurrentes¹, y potencialmente 10-30% desarrollarán una brucelosis crónica^{7,20}, 50% de ellos con complicaciones principalmente músculo esqueléticas^{1,7}.

Conclusión

La brucelosis humana es una entidad presente en Colombia, en este momento subdiagnosticada. El caso presentado fue detectado incidentalmente por el reporte de la bacteria en hemocultivos, lo que sugiere modificaciones en el índice de sospecha, enfoque clínico y microbiológico de los pacientes a riesgo, así como disponibilidad de pruebas serológicas y moleculares que faciliten su diagnóstico. Es necesario además, realizar estudios adicionales que aclaren la incidencia y la prevalencia reales de la enfermedad en nuestro país.

Responsabilidades éticas

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos que permitan identificar al paciente.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. El consentimiento informado reposa en poder de los autores.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener ninguna relación financiera o personal que pudieran dar lugar a conflictos de interés.

Financiación. Los autores

Agradecimientos

- Instituto Colombiano de Medicina Tropical – Universidad CES, Medellín, Colombia.
- Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Referencias

1. Cem Gul H, Erdem H. Brucellosis (*Brucella* species). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th Edition. Elsevier. 2015.
2. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos E. The new global map of human brucellosis. The Lancet Infectious Diseases. 2006;6(2):91-99.
3. Franco M, Mulder M, Gilman R, Smits H. Human brucellosis. The Lancet Infectious Diseases. 2007;7(12):775-786.
4. Lucero N, Ayala S, Escobar G, Jacob N. Brucella isolated in humans and animals in Latin America from 1968 to 2006. Epidemiology and Infection. 2007;136(4):496-503.
5. Guzmán-Hernández R, Contreras-Rodríguez A, Ávila-Calderón E, Morales-García M. Brucellosis: zoonosis de importancia en México. Revista chilena de infectología. 2016;33(6):656-662.
6. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. New England Journal of Medicine. 2005;352(22):2325-2336.
7. Dean A, Crump L, Greter H, Hattendorf J, Schelling E, Zinsstag J. Clinical Manifestations of Human Brucellosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2012;6(12): e1929.
8. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero J, Corbel M, Falagas M et al. Perspectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century: The Ioannina Recommendations. PLoS Medicine. 2007;4(12):e317.
9. Al Dahouk S, Nöckler K. Implications of laboratory diagnosis on brucellosis therapy. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2011;9(7):833-845.

10. Yagupsky P. Detection of brucellae in blood cultures. J. Clin. Microbiol. 37(11), 3437-3442 (1999).
11. Gaviria-Ruiz MM & Cardona-Castro NM. Evaluation and Comparison of Different Blood Culture Techniques for Bacteriological Isolation of Salmonella typhi and Brucella abortus Journal of Clinical Microbiology, Apr. 1995, p. 868-871 Vol. 33, No. 4
12. Sánchez-Jiménez MM, Cardona-Castro N. Diseño y evaluación de una prueba de PCR para detección de *Brucella* spp. y *Brucella abortus*. Rev CES Med Zootec. 2013; Vol 8 (2): 73-82.
13. Navarro E, Segura JC, Castaño MJ, Solera J. Use of real-time quantitative polymerase chain reaction to monitor the evolution of *Brucella melitensis* DNA load during therapy and post-therapy follow-up in patients with brucellosis. Clin. Infect. Dis. 42(9), 1266-1273 (2006).
14. López Guarnizo P. Estudio descriptivo de la presentación de brucelosis humana en Colombia desde 2000 hasta 2012. Rev Med Vet. 2014;(28):67-79.
15. Moscoso J, Ramirez N, Cortés S, Méndez W. Identificación de *Brucella* spp. como causante de enfermedad zoonótica en estudiantes de Medicina Veterinaria de la Universidad de Ciencias Ambientales y Aplicadas (U.D.C.A). Biociencias, 2017 (3): 77 – 85.
16. Instituto Colombiano Agropecuario, Ministerio de Agricultura. Informe Sanidad Animal 2015. Disponible en: <https://www.ica.gov.co/getattachment/4d163775-d3d8-47ab-92ba-fa5a0140bfdc/2015.aspx>.
17. Tique, V.; Daza, E., Álvarez, J.; Mattar, S. Seroprevalencia de *Brucella abortus* y ocurrencia de *Brucella melitensis* en caprinos y ovinos de Cesar y Sucre. Rev. U.D.C.A Act. & Div. Cient. 13 (2) 133-139, 2010.
18. Baysallar M, Aydogan H, Kilic A, Kucukkaraaslan A, Senses Z, Doganci L. Evaluation of the BacT/ALERT and BACTEC 9240 automated blood culture systems for growth time of *Brucella* species in a Turkish tertiary hospital. Med. Sci. Monit. 12(7), BR235-BR238 (2006).
19. Inan A, Erdem H, Elaldi N, Gulsun S, Karahocagil M, Pekok A et al. Brucellosis in pregnancy: results of multicenter ID-IRI study. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2019;38(7):1261-1268.
20. Morales-García M R, García-Méndez N, Regalado-Jacobo S D, López-Merino A, Contreras-Rodríguez A. Clinical, serological and polymerase chain reaction follow-up of a family with brucellosis. Rev Chilena Infectol 2014; 31 (4): 425-33.