

Brucelosis, la gran imitadora de las Enfermedades Infecciosas: Reporte de un Caso

Fernández Martínez Sergio Carlos, Palma Jiménez Imelda, Robledo González Mónica,
Díaz Aguilar Lucero, Ríos Díaz David

Unidad de Medicina Familiar Número 22. IMSS Teziutlán Puebla.

Resumen

La Brucelosis denominada también fiebre de Malta es una infección de importancia epidemiológica al ser la zoonosis bacteriana más frecuente a nivel mundial. En México la Brucelosis se encuentra sujeta a vigilancia epidemiológica, de notificación semanal, con mayor incidencia en la zona norte y noreste del país con más de 23 mil casos en la última década. Su etiología es de origen bacteriano perteneciente al género *Brucella* en el que se describen cuatro especies intracelulares facultativas, capaces de actuar como agentes patógenos para el ser humano y otros mamíferos. Su transmisión se lleva a cabo por ingesta de alimentos o contacto con materiales contaminados provenientes de animales enfermos. El desempeño laboral de personas en contacto con ganado y la ausencia de pasteurización en productos lácteos y sus derivados son considerados los principales factores de riesgo. La presentación clínica de Brucelosis suele ser inespecífica, por ello la anamnesis juega un papel clave en el diagnóstico de esta zoonosis, en conjunto con estudios de laboratorio; métodos serológicos, cultivos y pruebas moleculares. El tratamiento está basado en antibioticoterapia oral y/o parenteral, destacando su baja mortalidad. Sin embargo, con frecuencia se presenta falla terapéutica o recaídas con afección a la salud de la población y gastos importantes para el sector salud. Se presenta el caso clínico de un paciente de 21 años que cumple con criterios planteados para esta entidad nosológica destacando la importancia del diagnóstico y manejo oportuno de dicha enfermedad.

Abstract

Brucellosis, also known as Malta fever, is an infection of epidemiological importance as it is the most common bacterial zoonosis worldwide. In Mexico, brucellosis is subject to epidemiological surveillance, with weekly notification with the highest incidence in the north and northeast of the country with more than 23 thousand cases in the last decade. Its etiology is of bacterial origin belonging to the genus *Brucella* in which five facultative intracellular species are described, capable of acting as pathogens for humans and other mammals. Its transmission is carried out by ingestion of food or contact with contaminated materials from sick animals. The work performance of people in contact with livestock and the absence of pasteurization in dairy products and their derivatives are considered the main risk factors. The clinical presentation of brucellosis is usually nonspecific; therefore, the anamnesis plays a key role in the diagnosis of this zoonosis, in conjunction with laboratory studies; serological methods, cultures and molecular test. Treatment is based on oral and/or parenteral antibiotic therapy, highlighting its low mortality. However, treatment failure or relapses frequently occur, affecting the health of the population and significant expenses for the health sector. The clinical case of a 21-year-old patient who meets the criteria for this nosological entity is presented, highlighting the importance of timely diagnosis and management of said disease.

Palabras clave: Zoonosis, Brucelosis, *Brucella*, Infecciones bacterianas, Fiebre, Epidemiología.

Keywords: Zoonosis, Brucellosis, *Brucella*, Bacterial infections, Fever, Epidemiology.

1. INTRODUCCIÓN

La Brucelosis conocida también como *fiebre remitente*, *fiebre ondulante*, *fiebre mediterránea*, *fiebre maltesa*, *fiebre de Gibraltar*, *fiebre de Crimea*, *fiebre caprina* y *enfermedad de Bang* es una infección de etiología bacteriana, con antecedentes de inicio desde principios del pastoreo de cabras. Es considerada la zoonosis de mayor incidencia a nivel mundial con 500,000 nuevos casos al año. Cifras que se atribuyen a posible descuido

por autoridades sanitarias, al considerar, erradicada la enfermedad en diversos países alrededor del mundo. En Latinoamérica, países como México, Perú y Argentina reportan el mayor número de casos.

La Brucelosis es considerada un problema de salud pública, causada principalmente por 4 especies del género *Brucella*, transmitida por animales a través de secreciones o derivados alimenticios. Los animales enfermos no mueren a pesar de estar infectados, lo que ocasiona, la presencia del agente patógeno por largos periodos de tiempo en suelo, y derivados de productos de origen animal como la leche de mamíferos afectados por *Brucella spp.* (Bovinos, caprinos, porcinos, etc.) con periodos prolongados de incubación.

La sintomatología en pacientes infectados por *Brucella spp.*, engloba un amplio espectro predominando las siguientes manifestaciones clínicas por orden de frecuencia: fiebre aguda en un 95%, astenia en un 93% y cefalea en un 81% y otros síntomas constitucionales en un 65%. El diagnóstico de la zoonosis está basado en la clínica, al tener un diagnóstico presuntivo y confirmando la patología con pruebas serológicas, cultivos que permiten la identificación de la especie bacteriana y otras pruebas diagnósticas implementadas en diferentes países. Respecto al tratamiento se toman en cuenta determinados factores para la elección de antibioticoterapia que permita la mejora del paciente.

Resulta de suma importancia el seguimiento de casos de *Brucella* para garantizar el bienestar psicosocial y desarrollo socioeconómico de los miembros de la población, enfatizando en el control y detección animal de la enfermedad, promoviendo la prevención, diagnóstico y tratamiento en el individuo para garantizar la erradicación de la Brucelosis en territorio nacional e internacional.

2. CASO CLINICO

Se presenta el caso clínico de un paciente masculino de 21 años de edad originario y residente de Teziutlán, Puebla.

Antecedentes personales patológicos: Niega alergia a medicamentos, enfermedades crónico-degenerativas negadas, transfusiones negadas, hospitalizaciones previas negadas.

Antecedentes personales no patológicos: Habita en casa propia, de materiales perdurables, cuenta con los servicios básicos de urbanización, alimentación regular, refiere ingesta de alimentos lácteos de origen artesanal, inmunizaciones completas para la edad, niega convivencia con animales domésticos y de granja.

Motivo de Consulta: Masculino que acude a valoración médica por referir fiebre mayor de 38° C, así como pérdida de peso de un mes de evolución.

Interrogatorio: Refiere iniciar cuadro sintomático hace un mes, sin embargo, se agudizo en dos semanas previo a su ingreso, presentando fiebre mayor de 38°C con predominio vespertino, diaforesis nocturna, astenia, adinamia, cefalea tensional holocraneana, hiporexia, náusea y vómito, dolor abdominal y pérdida de peso de aproximadamente 7 kilogramos.

Exploración Física: Paciente masculino de edad aparente a la cronológica, ectomorfo, palidez de piel y mucosas. Somatometría: Peso: 65 kg, talla: 1.62 metros, IMC 24.8 Signos vitales: tensión arterial 120/60 mmHg, frecuencia cardíaca 78 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 20 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno del 98%, temperatura axilar de 37°C. Paciente consciente, reactivo, cooperador, cráneo normocéfalo, con pupilas

isocóricas normoreflexicas, cuello cilíndrico, sin megalias palpables, tórax simétrico con movimientos adecuados de amplexión y amplexación, ruidos cardiacos rítmicos y de buena intensidad, auscultación respiratoria murmullo vesicular sin presencia de estertores ni crepitantes; abdomen blando, no doloroso a la palpación, peristalsis normoaudible, sin datos de irritación peritoneal, extremidades integras sin datos de edema.

Estudios de laboratorio: Hemoglobina de 14 g/dl, hematocrito de 40%, volumen corpuscular medio 93 fL, plaquetas de 235 000 uL, leucocitos 14 000 cel/mm³ con predominio de neutrofilia de 75%. Rosa de Bengala Positivo dilución de 1:640. Se solicita pruebas de aglutinación confirmatorias de Brucelosis, los cuales reportan SAT Positivo 1:320 y 2-ME Positivo 1:80.

Tratamiento: Se inicia tratamiento en base a esquema A, con tetraciclina tabletas 500 mg vía oral cada 6 horas por 6 semanas, más estreptomina 1 gramo intramuscular cada 24 horas por 21 días. Es enviado al servicio de epidemiología de la unidad médica para reporte y notificación de caso.

3. BRUCELOSIS

La Brucelosis conocida también como *Fiebre de Malta*, *Fiebre Ondulante*, *Enfermedad de Bang* o *Fiebre del Mediterráneo*, etc., es una enfermedad infecciosa zoonótica que afecta al ser humano, causada por bacterias del género *Brucella* spp, cuyas especies patógenas más comunes son *Brucella mellitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*, y *Brucella canis*. Es una enfermedad zoonótica, por lo que se define como zoonosis, a una enfermedad que en condiciones naturales se transmite entre los animales vertebrados y el ser humano [1].

4. EPIDEMIOLOGÍA

La Brucelosis es una de las principales enfermedades zoonóticas con más de 500 mil casos reportados anualmente a nivel mundial con mayor incidencia en países en vías de desarrollo. En México se reportan casos en todas las entidades del país, con un acumulado de 23 mil casos en la última década. El 70.6% se concentra en los estados de Nuevo León, Coahuila, Guanajuato, Sinaloa, Jalisco, Michoacán, Chihuahua, Zacatecas, Puebla y San Luis Potosí con una tasa de incidencia de 2.43 por cada 100 000 habitantes (2015). El Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) reporta que cerca del 94.7% lo notifican las instituciones de salud pública del país (Secretaría de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social e Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado), siendo el grupo de 25 a 44 años la población más afectada, con un porcentaje de 40.7%, seguido de personas de 5 a 24 años con un 30.1%, y 26.8% correspondiente a personas entre 45 o más años [1].

En 2015 se observó que de 7,573 casos de Brucelosis registrados en el Sistema de Información de Salud (SIS) un 58.4% de los enfermos tuvo como fuente de infección el consumo de lacticios artesanales y un 31% se infectó por el consumo de leche bronca [2].

En el estado de Puebla, de acuerdo con datos de la secretaria de Agricultura y Desarrollo Rural (SAGARPA), se reporta al estado como zona de erradicación de Brucelosis con una prevalencia menor de 3%, incluyendo áreas donde ocurre la crianza de ganado para consumo de carne y producción de leche. Los municipios con mayor número de casos de la entidad federativa de acuerdo con reportes de casos en unidades de medicina familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social fueron: el municipio de Puebla, seguido de Amozoc de Mota, Izúcar

de Matamoros, San Andrés Cholula, San Pedro Cholula, Teziutlán, Ciudad Serdán, Cuautlancingo, Ixcaquixtla, San Martín Texmelucan, Santa Isabel, Tepeojuma y Xiutetelco [2].

Es importante recordar que esta enfermedad es de notificación obligatoria a nivel nacional por lo que el área de epidemiología tiene la obligación de llevar a cabo el reporte semanal mediante el formato de Estudio Epidemiológico de Caso (SUIVE-2-2004) semanal para su registro al Sistema de Información en Salud, incluyendo información de importancia como: unidad notificante, identificación del caso, datos clínicos, exámenes de laboratorio y gabinete, procedencia del caso, estudio de contactos, evolución y fuente identificada [3].

5. AGENTE CAUSAL

Brucella es un género de bacterias pertenecientes al filo *Proteobacteria*, clase *Alphaproteobacteria*, orden *Rhizobiales*, familia *Brucellaceae*, responsable de la Brucelosis, una enfermedad febril. Las especies del género *Brucella* son cocobacilos con un tamaño aproximado de 0.6-1.5 μm en forma únicas, rara vez en pares o cadenas. Son inmóviles y no formadoras de esporas, se adaptan al pH ácido, bajos niveles de oxígeno y de nutrientes. Pueden sobrevivir un tiempo prolongado en el agua, fetos abortados de animales infectados, así como el suelo, productos lácteos, la carne, el estiércol y el polvo (Tabla 1) [4].

El género *Brucella* spp es el responsable de ocasionar Brucelosis en el ser humano. Consta de ocho especies clásicas, designadas en función del huésped y características bioquímicas, como *B. melitensis* (cabra, oveja, camello), *B. abortus* (vacas, búfalos, alces, camellos, yaks), *B. suis* (cerdos, reno), *B. canis* (perros), *B. ovis* (oveja), *B. neotomae* (ratas del bosque del desierto), *B. pinnipediae* (foca/nutria), *B. cetaceae* (marsopa/ballena). La Brucelosis en humano está causada principalmente por cuatro especies que son *B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus* y *B. canis*., siendo *B. melitensis* la especie con mayor prevalencia a nivel mundial por ser la especie con mayor virulencia (Fig. 1) [5].

6. MECANISMO DE TRANSMISIÓN

La transmisión de *Brucellas* a los humanos típicamente se da a través del contacto con animales infectados o el consumo de leche sin pasteurizar y sin hervir, destacando como fuente de infección el consumo de queso fresco. En nuestro país dichas prácticas se encuentran aún vigentes entre la población, por ello no se ha logrado erradicar la fuente de transmisión. Dada esta dependencia a los reservorios animales, los veterinarios, agricultores, empleados de mataderos y empresas procesadoras de carne son la población hospedero más afectada [6].

La transmisión de persona a persona a través de transfusiones sanguíneas o trasplante de médula ósea, vía transplacentaria, vía sexual y mediante aerosoles ha sido poco descrita en literatura disponible. La vía más común para adquirir la infección en humanos es a través de la ingesta de productos lácteos contaminados y sus derivados. Si bien, se ha establecido que *Brucella* spp ingresa al organismo vía oral no se ha definido como una bacteria enteropatógena ya que comúnmente no causa diarrea [7].

La infección también puede ocurrir a través de lesiones de la piel o de las membranas mucosas, inclusive por inhalación de polvo y/o aerosoles contaminados. Una dosis estimada de 10 a 100 microorganismos es suficiente para establecer una infección, siendo una de las enfermedades infecciosas adquiridas en el laboratorio con

mayor incidencia. Infecciones por *B. abortus* y *B. suis* suelen afectar a grupos ocupacionales (veterinarios, ganaderos y trabajadores de mataderos), mientras que *B. melitensis* es más frecuente en la comunidad (Fig. 2) [8].

7. FISIOPATOGENIA

Brucella posee mecanismos de evasión de la respuesta celular inmune lo que le permite ser una bacteria intracelular en macrófagos, monocitos y células epiteliales. Para la internalización la proteína bacteriana Hsp60 y el lipopolisacárido (LSP) son reconocidos por proteínas que se localizan en las balsas lipídicas de la membrana celular, una vez internalizada la bacteria, reside en vacuolas que contienen *Brucella* (BCV), estas a su vez interactúan con cuerpos multivesiculares (MVB), con orgánulos endocíticos tardíos y se fusionan parcialmente con lisosomas. Por último, los BCV interceptan los sitios de salida del retículo endoplasmático y se fusionan, formando un orgánulo que permitirá su replicación [9].

El tracto gastrointestinal es el tejido más expuesto en la infección por *Brucella* spp, ya que las bacterias se diseminan a través de este e inician la infección evadiendo la respuesta inmune local. Los agentes patógenos deben enfrentarse a la barrera química del estómago (pH), que es útil para degradar proteínas de los microorganismos durante su tránsito. Algunas bacterias como las pertenecientes al género *Brucella* spp., producen una enzima con actividad ureasa. La enzima hidroliza la urea, el amoníaco y el carbamato creando un ambiente básico en el medio. En la secuenciación del genoma de las especies *Brucella* spp., se encontraron dos operones de ureasa, determinando que la única especie que no produce ureasa es *B. ovis* misma que se transmite vía sexual en animales. Las sales biliares se secretan en el intestino delgado como conjugados con propiedades detergentes. Además de promover la dispersión y degradación enzimática de las grasas tienen un efecto sobre la membrana de algunas bacterias. Se ha descrito que *B. abortus*, *B. melitensis* y *B. suis* sintetizan una enzima que hidroliza las sales biliares, denominada coliglicina hidrolasa, codificada por el gen *chg*, siendo un factor de virulencia. El mecanismo a través del cual *Brucella* spp., se transloca desde la luz intestinal a los tejidos como hígado o bazo, no está bien definido. Se ha propuesto que el agente infeccioso es capaz de ingresar al hospedero a través de enterocitos especializados, llamados células M, los cuales se encuentran a lo largo del intestino delgado, localizados principalmente en las placas de Peyer (PP) pertenecientes al tejido linfoide asociado al intestino (GALT). Se ha descrito que la bacteria se localiza en estos tejidos desde una etapa temprana de la infección y hasta 21 días después (Fig. 3) [10].

La exposición oral es la principal vía de infección, sin embargo, la exposición a aerosoles es la fuente más común de Brucelosis adquirida ocupacionalmente, causada por la manipulación de secreciones contaminadas de animales enfermos o por contacto con cultivos de laboratorio y muestras de tejido infectado. La inhalación de aerosoles contaminados con *Brucella* spp., conduce a la colonización de órganos como ganglios linfáticos, bazo y el hígado. Las barreras epiteliales, moco, defensinas y lisozimas evitan la colonización y la entrada al tracto respiratorio. *Brucella* spp., invade las células epiteliales pulmonares y los macrófagos alveolares donde evita su degradación inhibiendo y modulando el tráfico endocítico, promoviendo la diseminación extrapulmonar de las bacterias dentro de los tejidos del huésped. La evidencia apunta que una vez que sucede la inoculación intratraqueal las bacterias se diseminan al bazo, drenando hacia los ganglios linfáticos cervicales, traqueobronquiales y mediastínicos [11].

Brucella spp, puede infectar líneas celulares como macrófagos, monocitos, células dendríticas, células epiteliales y linfocitos B. Durante la etapa grave de la enfermedad, con una duración aproximada de 2 semanas, las bacterias se multiplican rápidamente. Posteriormente en la etapa crónica, de 5 a 6 semanas, la

concentración bacteriana se estabiliza para luego disminuir lentamente. Aunque en órganos como el hígado, bazo y los ganglios linfáticos pueden permanecer después de 5 meses [9].

La virulencia de las bacterias pertenecientes a *Brucella* spp. está asociada a la capacidad de replicación intracelular fagocítica y no fagocítica destacando factores de virulencia como: los lipopolisacáridos constituidos por tres componentes principales: lípido A, núcleo y cadena lateral O (componente inmunodominante), los cuales exhiben una endotoxicidad baja debido al reconocimiento deficiente de macrófagos por lo que no inducen la producción de citocinas proinflamatorias, permitiendo se establezca la infección, desencadenando la cronicidad de la misma. Otro componente importante son los glucanos cíclicos (B-1,2-glucano cíclico) responsables de mantener la homeostasis frente a los cambios de osmolaridad. Además, presentan un sistema regulador compuesto por un sensor de histidina quinasa transmembrana (BvrS) y un regulador de respuesta citosólica (BvrR), esenciales para detectar cambios en el entorno fagosómico, necesarios para desactivar los genes de supervivencia extracelular y expresar genes necesarios para la invasión y la supervivencia intracelular. La supervivencia de *Brucella* está dada por la síntesis de superóxido dismutasas (SOD) mecanismo importante de defensa antioxidante que permite la replicación de las bacterias dentro de los fagocitos [9].

8. CUADRO CLINICO

La presentación clínica de Brucelosis suele ser heterogénea e inespecífica, sin diferencias significativas entre las manifestaciones clínicas presenten en casos de Brucelosis en niños y adultos. Investigaciones acerca del período de incubación de los microorganismos responsables de Brucelosis difieren en la información proporcionada, estimando entre 7 a 21 días o de 3 a 90 días para el desarrollo de la historia natural de la enfermedad. Una vez concluido dicho periodo, la Brucelosis es considerada como una enfermedad febril septicémica, en la cual, el hospedero desarrolla un cuadro clínico de inicio agudo, gradual, caracterizado por fiebre ondulante (de ocurrencia periódica, de predominio vespertino o nocturno), sin afección aparente durante varias semanas. La fiebre puede estar acompañada de cefalea, diaforesis profusa, escalofríos, artralgias, adinamia, linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, pérdida de peso y tos seca o productiva. La presencia de fiebre, diaforesis y algias constituyen la triada clásica de la Brucelosis aguda [10].

A partir de la anamnesis se estima el periodo de tiempo que ha transcurrido desde el inicio de la sintomatología para poder identificar la etapa de la enfermedad, clasificándose en aguda, subaguda y crónica. En la Brucelosis aguda (periodo sintomático menor de 2 meses) el cual puede presentar cefalea, astenia, fiebre ondulante, mialgias y artralgias (60% en región lumbar), erupciones cutáneas papulonodulares en tronco y extremidades (5% de los casos), hepatomegalia y esplenomegalia (50-60% de los casos), diarrea, náuseas y vómito. En esta etapa es difícil identificar a la enfermedad, debido a que la presentación clínica no es propia de la misma y puede llegar a presentarse en diversas entidades patológicas, retrasando en numerosas ocasiones el tratamiento de la zoonosis. En la fase subaguda que va de 2 a 12 meses, se presentan manifestaciones inespecíficas. La Brucelosis crónica (periodo sintomático mayor de 12 meses) se caracteriza por períodos alternativos de remisiones y complicaciones (en el 15% de los casos) posterior al manejo terapéutico, 2 o 3 meses de ser concluido. La gravedad del cuadro clínico se encuentra en relación directa con la especie de *Brucella* spp., responsable de la infección y los factores específicos del ser humano que la padezca, *B. melitensis* es considerada la más invasiva provocando mayor severidad; *B. suis* suele ser muy invasiva desarrollando una enfermedad supurativa; *B. abortus* es la menos invasiva, causante de enfermedad moderada con autolimitación [11].

Las especies de *Brucella spp.*, puede invadir otros órganos representando aproximadamente un tercio de la población infectada. La localización puede ser: osteoarticular, respiratoria, genitourinaria, cardiovascular o con afección a sistema nervioso central y en algunos casos llegar a manifestar síndromes hematofagocíticos, desarrollados en la fase crónica de la infección con remisiones y complicaciones. Dentro de las afecciones osteoarticulares la más frecuente es la sacroilitis, o afecciones como sinovitis y bursitis (subdeltoridea), la afección a nivel vertebral es semejante a la osteomielitis por tuberculosis vertebral. Dentro de las complicaciones genitourinarias se encuentran la orquitis y la epididimitis. Es importante mencionar, que la infección durante el embarazo representa un factor de riesgo para presentar un aborto espontáneo. El daño a sistema nervioso central engloba desde síndromes meníngeos, encefálicos, hemiplejias-hemiparesias angiogénas, lesión aislada de pares craneales (II, V y VII), epilepsia parcial o generalizada, cuadros psiquiátricos, síndromes medulares y síndromes radiculoneuríticos. El compromiso pulmonar suele ser una localización rara en el curso de la infección, representado por tos, disnea leve, en ausencia de lesiones pulmonares evidentes por estudios radiológicos, conlleva al daño del parénquima, el cual se manifiesta como neumonía lobar con o sin exudado pleural, neumonía con patrón intersticial y nódulos pulmonares únicos o múltiples. Se han descrito también afecciones oculares, como uveítis, queratoconjuntivitis, iridociclitis, queratitis, coroiditis, neuritis óptica, endooftalmítis y cataratas. La afectación del sistema nervioso central y la endocarditis (con afección de la válvula aórtica con necesidad de reemplazo quirúrgico) son consideradas las complicaciones más graves de la enfermedad. Suelen ser frecuentes también los casos de reinfección en la Brucelosis de origen laboral debido a la continua exposición a la bacteria y a la escasa adherencia a las medidas preventivas [12].

9. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de Brucelosis requiere un enfoque integral englobando: historia clínica, exploración física y pruebas de laboratorio. Los estudios de laboratorio y gabinete de rutina no muestran datos específicos; habitualmente el conteo leucocitario es normal, aunque puede estar disminuido. Debido a lo inespecífico del espectro clínico, se debe complementar la sospecha nosológica con un diagnóstico microbiológico, empleando recursos disponibles para confirmar la infección. El cual se lleva a cabo en base a tres modalidades diferentes: serología, cultivo y pruebas de amplificación de ácidos nucleicos [1].

La anamnesis juega un papel determinante para un diagnóstico oportuno de Brucelosis. Se debe interrogar de manera adecuada al individuo con sospecha de infección por *Brucella spp.* acerca de viajes recientes, exposición animal (en especial a animales domésticos y de producción ganadera), consumo de alimentos de origen animal, derivados de productos lácteos (quesos artesanales, leche bronca), antecedentes ocupacionales (carniceros, ganaderos, empleados de rastros, veterinarios, laboratoristas, entre otros) y el tipo de vivienda en la que habita. La exposición al ganado aumenta considerablemente la probabilidad de padecer Brucelosis [1].

Los métodos de diagnóstico clásicos para un cuadro de Brucelosis han sido empleados a finales del siglo XIX, mediante pruebas serológicas, las cuales se realizan para la determinación de anticuerpos. Dichas pruebas se efectúan de forma presuntiva y confirmatoria. Se ejecutan después de la primera consulta, en la cual, se determina clínicamente la sospecha diagnóstica, antes de iniciar tratamiento farmacológico, y como pruebas de control a los 30, 90 y 180 días en que concluye el tratamiento [2].

EL diagnóstico de Brucelosis, se puede clasificar en métodos diagnósticos directos (cultivos, pruebas positivas de anticuerpos específicos contra *Brucella spp.*, biopsias de hígado, médula ósea o ganglios linfáticos, bazo. ELISA y PCR) e indirectos (Pruebas de aglutinación, Antígeno tamponado en placa o BPA, fijación de complemento, polarización de fluorescencia o FPA y Prueba de inmunodifusión en agar (conocida como IDAG)

destacando los métodos directos, los cuales se enfocan en la búsqueda del microorganismo, mientras que los métodos indirectos buscan anticuerpos [12].

La prueba de aglutinación con Antígeno Rosa de Bengala con una sensibilidad de 94% y una especificidad 100% es un método indirecto que emplea *B. abortus* inactivadas y teñidas para demostrar por medio de aglutinación la presencia de anticuerpos específicos en el suero del paciente sospechoso de infección por *Brucella* spp. Se puede emplear suero del paciente o líquido cefalorraquídeo, brindando un resultado cualitativo (positivo o negativo). Si el resultado es positivo deberá confirmarse mediante las pruebas de aglutinación estándar (SAT) y 2-Mercapto Etanol (2-ME). La prueba SAT demuestra la presencia de anticuerpos antibrucella por aglutinación, empleando bacterias inactivadas que permiten identificar la presencia de inmunoglobulinas. Las inmunoglobulinas permiten identificar la etapa de la enfermedad; IgM demuestra una infección en etapa inicial, mientras IgG demuestra una infección en etapa crónica. Por su parte la inmunoglobulina IgA demuestra una infección previa. Dicha prueba requiere una muestra de suero, plasma o líquido cefalorraquídeo empleando como antígeno una suspensión de *Brucella abortus* inactivada. Se considera un resultado positivo o negativo el informe correspondiente al título obtenido. Se determina como positivo con dilución igual o mayor a 1:80. Respecto a la prueba confirmatoria de aglutinación 2-ME, se lleva a cabo para demostrar la presencia de anticuerpos antibrucella por aglutinación en presencia de dicho reactivo. Tiene cierta similitud con la prueba de aglutinación descrita anteriormente. Sin embargo, al agregarse el 2-Mercapto Etanol se inactiva la IgM, la cual, de presentarse aglutinación, esta se deberá a la presencia de IgG, indicando una fase crónica de la enfermedad, considerando un resultado positivo con dilución igual o mayor a 1:20. (Tabla 1) [13].

El cultivo es el estándar de oro para diagnóstico de *Brucella* spp., y tipificación de las bacterias. Se obtiene mediante la muestra de sangre, médula ósea, líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial o ganglios linfáticos. El medio sugerido para cultivar a *Brucella* spp. es Ruiz- Castañeda. Mientras que para ganglios linfáticos se recomienda incubar la muestra en solución salina estéril durante 6 semanas, posterior a ello se deberá sembrar, seleccionando alguno de los siguientes medios de cultivo: agar sangre o agar soya tripticasa (TSA) o agar MacConkey durante 4-5 días, logrando la identificación y tipificación de la especie. Esta prueba es poco utilizada debido a las exigencias nutricionales que presentan las bacterias de *Brucella* spp ya que se dificulta el crecimiento bacteriano. En los últimos 40 años la tecnología ha evolucionado y con ello los medios para cultivar las especies del género *Brucella* spp. Actualmente se encuentran disponibles en el mercado instrumentos automatizados que remplazan de manera gradual a los métodos manuales monofásicos utilizados para cultivar a *Brucella* spp. De ellos se han evaluado de forma conjunta tres: VITAL (bioMérieux), BACTEC (Becton-Dickinson) y BACT/ALERT (Organon Teknika), resultando ser el sistema BACTEC el más eficaz (sensibilidad 97.6%, especificidad 93.4%), capaz de detectar la presencia del microorganismo tras 3 a 5 días de incubación. El enfoque diagnóstico actual se basa en determinar la actividad metabólica de microorganismos bacterianos o mediante la detección de una concentración creciente de CO₂ con una reducción del contenido de oxígeno en los viales de hemocultivo por encima del nivel del líquido, acortando el periodo de incubación pero a pesar de contar con la disposición de sistemas de hemocultivo avanzados, no es posible emplearlos de manera global en zonas endémicas de Brucelosis debido a que en varias de las regiones resulta de difícil acceso contar con dichos métodos diagnósticos [12].

Otro de los métodos diagnósticos disponibles en la actualidad es la prueba de Coombs antibrucella, la cual, detecta anticuerpos aglutinantes y no aglutinantes, principalmente IgG. Consiste en llevar a cabo diluciones seriadas. Se solicita principalmente en pacientes con Brucelosis crónica y en recaídas de la infección, en se quienes suelen presentar un título de 1:80 o mayor (entre mayor tiempo, mayor título). Sin embargo, pocos laboratorios lo emplean por no contar con herramientas técnicas y la experiencia para llevar a cabo el método diagnóstico a pesar de mostrar mayor sensibilidad y especificidad [12].

Además de los medios recomendados clásicamente para efectuar el diagnóstico de Brucelosis, se han incorporado métodos de diagnóstico microbiológico con validez internacional como Reacción en Cadena de la Polimerasa e IgM, IgG con sensibilidad de 94% y especificidad de 96%, ELISA C LPS con sensibilidad del 99% y especificidad del 100% [10].

10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La Brucelosis es una infección capaz de afectar cualquier órgano del cuerpo humano por ello es importante considerar diferentes entidades patológicas como diagnósticos diferenciales entre las cuales podemos mencionar la fiebre tifoidea, malaria, tuberculosis, linfoma, dengue, leptospirosis, enfermedades reumáticas (Tabla 2) [13].

11. TRATAMIENTO

La Brucelosis, es una enfermedad que rara vez conduce a la muerte y responde bien a diversas estrategias terapéuticas. La monoterapia con agentes como oxitetraciclina, rifampicina o doxiciclina, causan una alta recaída (9-25%); el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol o ciprofloxacino provoca una recaída entre el 30% y el 83% de los casos. El objetivo del tratamiento es prevenir la recaída de la enfermedad y evitar complicaciones permitiendo una recuperación pronta del paciente infectado. La combinación de dos antibióticos, es el tratamiento ideal para el abordaje terapéutico de la Brucelosis. Actualmente se utilizan las combinaciones, como las fluoroquinolonas o cotrimoxazol con rifampicina, doxiciclina-estreptomicina y doxiciclina-rifampicina, con tasas de recaída reportadas de 7.4% y 4.8% respecto al empleo de este esquema terapéutico. No hay evidencia clara sobre la superioridad de la terapia de triple fármaco con doxiciclina, rifampicina y aminoglucósido. Sin embargo, investigaciones sugieren la terapia triple durante ocho semanas en casos complicados (con espondilitis o artritis), se recomienda el empleo de terapia con doxiciclina y aminoglucósidos en casos crónicos o agudos no complicados [4].

En México, el tratamiento de la Brucelosis tiene como objetivo: acortar el periodo sintomático, reducir las complicaciones y prevenir las recidivas. El tratamiento está basado en el uso de antimicrobianos, el cual es registrado en el formato oficial “Tarjeta de Registro y Control de Caso de Brucelosis” (SIS-SS-26-P), a través de esquemas: Esquema A: De primera elección en adultos con función renal normal, mujeres no embarazadas ni en lactancia: Tetraciclina más Estreptomicina por 21 días; Esquema B: Indicado en menores de 8 años, mujeres embarazadas (después del primer trimestre) y ancianos. Adultos y niños: Rifampicina más Trimetoprim con Sulfametoxazol por 21 días; Esquema C: En casos que exista fracaso con la administración de los esquemas A y B, o en los que la enfermedad presenta curso prolongado. Adultos y niños: Doxiciclina más Rifampicina por seis semanas; existen otros esquemas terapéuticos los cuales no se encuentran incluidos en la norma vigente (Tabla 2) [12].

12. PREVENCIÓN

En general no se recomienda la profilaxis con antibióticos para la exposición a especies endémicas de *Brucella spp.* La prevención se logra mediante el uso de protección adecuada en personal expuesto o que trabaja con animales infectados. Es importante la cocción adecuada de productos cárnicos y la pasteurización de los

productos lácteos. Se cuentan con vacunas disponibles para animales, sin embargo, no existe una vacuna humana para prevenir la infección por *Brucella* [14].

La Organización Mundial de la Salud recomienda la vacunación del ganado bovino, caprino y ovino en zonas de alta prevalencia, la realización de pruebas serológicas o de otro tipo, y los sacrificios de animales en zonas de baja prevalencia. En países en los cuales no es posible realizar estas acciones, recomienda la prevención de la infección en humanos a través de la sensibilización, las medidas de inocuidad alimentaria, la higiene ocupacional y la seguridad de los laboratorios. Las medidas de prevención, se destaca la importancia de la pasteurización de la leche para el consumo directo y para la producción de derivados como el queso. Por último, se debe considerar parte fundamental de la prevención de Brucelosis llevar a cabo medidas de protección para la manipulación y eliminación correctas de la placenta, cadáveres de animales y los órganos internos de animales portadores del agente patógeno que provoca la antropozoonosis [15].

En México, el control de la Brucelosis, a través del SENASICA (Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria), donde se cuenta con la Campaña Nacional contra la Brucelosis en los Animales, la cual tiene como objetivo lograr controlar y erradicar en el territorio nacional la Brucelosis en los bovinos, caprinos y ovinos, en las zonas de baja de prevalencia. Para ello, se realizan diferentes acciones estratégicas, como el sacrificio de animales positivos, vacunación de los hatos infectados y constatación de hatos y rebaños libres. En las zonas de mediana y alta prevalencia, la principal estrategia es la vacunación masiva. Datos disponibles en el portal de información de la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural, refieren a los estados de Baja California Sur y Sonora como estados libres de Brucelosis causadas por especies lisas. El 28.99% del territorio mexicano se encuentra en fase de erradicación, mencionando dentro de este porcentaje al estado de Campeche, Colima, Guerrero, Nayarit, Quintana Roo y Yucatán [16].

13. DISCUSIÓN

Se presenta el caso de un paciente adulto de 21 años con un cuadro febril de origen desconocido. Caracterizado por fiebre de tipo ondulante con predominio vespertino y pérdida de peso de aproximadamente 7 kg. Como antecedentes de importancia refiere la ingesta de alimentos derivados de lácteos, específicamente queso artesanal, carente de proceso de pasteurización. Al examen físico no se encuentran datos de relevancia clínica que hagan sospechar de alguna entidad patológica en particular.

México es un país en vías de desarrollo con un sistema de salud que en diversas ocasiones no cuenta con recursos paraclínicos que apoyen la detección de enfermedades en la población, por tal motivo, el interrogatorio se debe llevar a cabo correctamente para obtener la mayor información posible. La anamnesis realizada al paciente, nos arroja datos que dirigen de manera acertada un probable diagnóstico, planteando la sospecha diagnóstica de una infección ocasionada probablemente por *Brucella* spp. Teziutlán, lugar de residencia del caso analizado, es un municipio del territorio poblano, considerado según reportes epidemiológicos como zona endémica de Brucelosis, ya que la población centra sus actividades en el comercio, actividades agropecuarias y la industria. Los auxiliares diagnósticos empleados en este caso son las pruebas de aglutinación, ante la sospecha diagnóstica de un cuadro de Brucelosis humana, con resultados de rosa de Bengala de 1:640, SAT positivo 1:320 y 2-ME Positivo 1:80. El abordaje terapéutico del caso clínico está basado en la “Tarjeta de Registro y Control de Caso de Brucelosis” (SIS-SS-26-P) disponible en el Manual para la Vigilancia Epidemiológica de la Brucelosis en México, se manejó a través del esquema de tratamiento A. Gracias a la notificación de forma inmediata al servicio de Epidemiología de la unidad tratante (U.M.F. No. 22), se llevó a cabo la vigilancia médica a lo largo del tratamiento de la infección. El paciente fue contactado periódicamente

reportando resultados de métodos diagnósticos para asegurar mejoría clínica. Las pruebas diagnósticas finales a los 180 días, reportan SAT Positivo 1:20 y 2-ME negativo, títulos que nos indican la resolución del caso abordado. El diagnóstico oportuno, el manejo terapéutico y la vigilancia médica estrecha disminuyen la probabilidad del desarrollo de recaídas y posibles complicaciones graves de la infección zoonótica. Es importante dar las pautas de alarma de recaída para que el paciente acuda de manera oportuna a la consulta médica, ante la menor sospecha.

14. CONCLUSIÓN

La Brucelosis en humanos es un problema de salud pública, el cual genera costos económicos tanto al sector salud como a la población económicamente activa. Sigue siendo una de las principales zoonosis de gran importancia epidemiológica, la cual se ha tratado de erradicar. Sin embargo, la población perteneciente a las regiones rurales y suburbanas son las más expuestas por cuestiones culturales y económicas, lo que conlleva que no se realicen de manera correcta las medidas preventivas. Es fundamental que los médicos del primer nivel de atención médica identifiquen de manera oportuna a través de la anamnesis, información que oriente hacia un diagnóstico certero y se complemente con pruebas serológicas, que, en nuestro medio, las pruebas de aglutinación siguen siendo una parte importante para la confirmación de esta entidad nosológica. Actualmente existen pruebas de laboratorio con mayor sensibilidad y especificidad, sin embargo, son de menor accesibilidad para la población por costos económicos. Por consiguiente es fundamental otorgar un tratamiento oportuno para evitar recaídas de la enfermedad o complicaciones que puedan poner en riesgo la calidad de vida de los pacientes. Así mismo, implementar campañas de prevención, debido a que nos encontramos dentro de las regiones con alto índice de casos dentro del estado de Puebla, atribuidos a las actividades económicas que se llevan a cabo, principalmente la ganadería y venta de derivados lácteos, los cuales, no se someten a procesos de pasteurización.

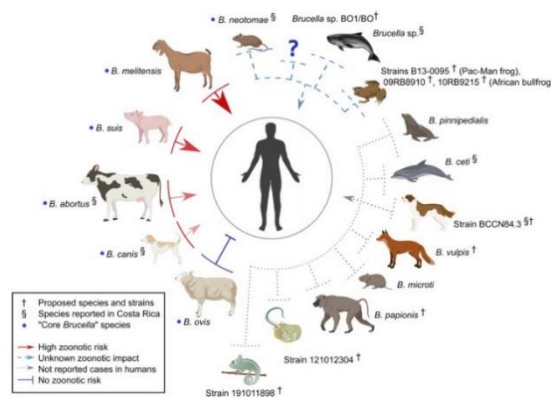


Figura 1. Potencial zoonótico de las distintas especies de *Brucella*. Fuente: Suárez-Esquivel, M., y cols. Et al (2020). *Brucella Genomics: Macro and Micro Evolution*. International journal of molecular sciences, 21 (20), 7749. <https://doi.org/10.3390/ijms21207749>

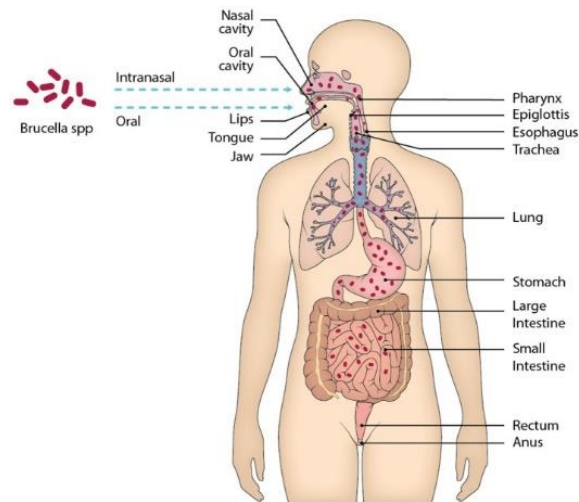


Figura 2. Vías de entrada de *Brucella* spp. al organismo y principales órganos que invade. Fuente: López-Santiago, R., et al. (2019). Immune Response to Mucosal *Brucella* Infection. Front Immunol; 10: 1759. Doi: 10.3389/fimmu.2019.01759

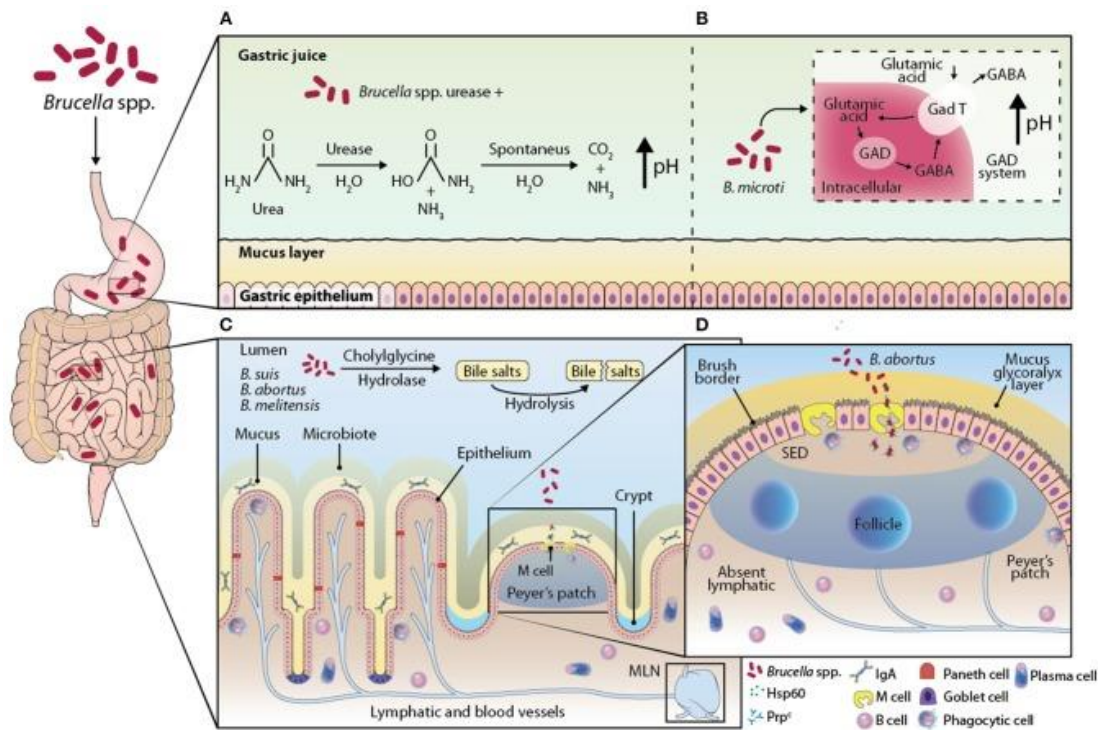


Figura 3. Modelo de patogenia de *Brucella* spp. a nivel del tracto gastrointestinal. (A). *Brucella* spp. produce una enzima con actividad ureasa, la cual hidroliza la urea, el amoníaco y carbamato lo cual crea un ambiente básico al aumentar el pH. (B). Se ha descrito que *B. microti* a través del sistema GAD convierte el ácido glutámico en GABA para alcalinizar el medio extracelular en este caso el pH del estómago. (C). Las cepas *B. suis*, *B. abortus* y *B. melitensis*, poseen la enzima coliglicina hidrolasa capaz de catalizar la hidrólisis de sales biliares inhibiendo su actividad microbicida. (D). La barrera física presente en el tracto gastrointestinal, conformada por células epiteliales del intestino, denominados células M, los cuales son enterocitos especializados localizados por encima de la cúpula subepitelial (SED) en la región epitelial asociada al folículo, estos expresan en su lado apical la proteína príónica celular (Prpc), esta proteína actúa como receptor, siendo uno de sus ligandos la proteína Hsp60, secretada por *B. abortus* a través del sistema secreción tipo IV. Fuente: López-Santiago, R., et al. (2019). Immune Response to Mucosal *Brucella* Infection. Front Immunol; 10: 1759. Doi: 10.3389/fimmu.2019.01759

Material Contaminado	Tiempo de supervivencia
Suelo y estiércol	80 días
Polvo	15-40 días
Leche a temperatura ambiente	2-4 días
Fluidos y secreciones en verano	10-30 minutos
Lanas de depósito	110 días
Agua a 37°C y pH 7.5	Menos de 1 día
Agua a 8°C y pH 6.5	Más de 57 días
Fetos mantenidos en la sombra	6-8 meses
Descarga vaginal mantenida en hielo	7 meses
Manteca a 8°C	1-2 meses
Cuero manchado con excremento	21 días
Paja	29 días
Grasa de ordeño	9 días
Heces bovinas	1-100 días
Tierra húmeda a temperatura ambiente	66 días
Tierra desecada a temperatura ambiente	4 días
Material fecal húmeda y con frío	240 días
Helados	4 meses
Secreciones posparto de animales	1-2 meses

Tabla 1. Supervivencia de *Brucella* en el medio ambiente. Fuente: Álvarez-Hernández, NE., et al. (2015). Brucelosis, una zoonosis frecuente. Medicina e Investigación; 3 (2): 129-133.

Rosa de Bengala	PRUBA		Resultado	Interpretación
	SAT	2-ME		
Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Positivo	Negativo	Negativo	Indeterminado	Memoria inmunológica
Positivo	Menor 1:80	Negativo	Indeterminado	Paciente saliente de la infección Infección en curso
Positivo	Igual o mayor 1:80	Negativo	Positivo	Positivo
Positivo	1:20	1:20	Positivo	Positivo
Positivo	Igual o mayor 1:80	1:20 o mayor	Positivo	Positivo

Tabla 2. Resultado e interpretación de las pruebas serológicas para el diagnóstico oportuno de Brucelosis. Fuente: CENAPRECE (2015). Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con Brucelosis. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. México.

Fiebre tifoidea	Presencia de fiebre alta (40°C-41°C) persistente, fundamentalmente vespertina, constipación y bradicardia relativa. No se presenta trombocitopenia
Malaria	Presencia de fiebre que puede llegar a los 41°C, intermitente, con escalofríos y sudoración luego de la cual la temperatura baja rápidamente. Anorexia, nauseas, cefalea, mialgas. Hemograma normal o con trombocitopenia y/o anemia hemolítica. Bilirrubina elevada. Eritrosedimentación normal o moderadamente elevada. Hepatoesplenomegalia.
Tuberculosis	Antecedente epidemiológico, presencia de sudoración nocturna y pérdida de peso. En formas pulmonares, tos seca o productiva. En formas extrapulmonares los síntomas dependerán de su localización.
Linfoma	Presencia de adenopatías superficiales indoloras que generalmente son cervicales, supraclaviculares, axilares o inguinales, fiebre y sudoración nocturna, astenia, pérdida de peso y prurito generalizado.
Dengue	Síndrome febril acompañado de cefalea, dolor retroorbitario, mialgias, dolor abdominal, artralgias, erupción cutánea y manifestaciones hemorrágicas. Hemoconcentración. Presencia de trombocitopenia y leucopenia.
Leptospirosis	Presencia de ictericia (alteración hepatorenal) sin esplenomegalia. Leucocitosis con neutrofilia. Eritrosedimentación elevada. Puede o no haber trombocitopenia.
Enfermedades reumatológicas	Las distintas patologías reumatológicas tienen manifestaciones sistémicas entre las que se encuentran: fiebre prolongada, pérdida de peso, poliadenopatias, tos, dolor torácico, hemoptisis, disfonía, pérdida de fuerza, lesiones oculares.

Tabla 3. Diagnostico diferencia de la Brucelosis. Moral, M., y cols. (2013) Enfermedades infecciosas Brucelosis. Guía para el equipo de Salud. Ministerio de Salud, Argentina. Edición 12.

Esquema	Medicamentos	Dosificación
A	Tetraciclina, tabletas o comprimidos	Tetraciclina 500 mg cada 6 horas por 21 días
	Estreptomina, frasco ampola de 1 g. solución inyectable	Estreptomina 1 g intramuscular cada 24 horas por 21 días
B	Rifampicina tabletas, comprimidos o capsulas 300 mg	Adultos: 300 mg cada 8 horas por 21 días Niños: 20 mg/kg/día dividido en tres dosis por 21 días
	Trimetoprim con Sulfametoxazol tabletas o comprimidos de 80/400 mg. Suspensión 40/80 mg en 5 ml	Adultos: 160/800 mg cada 12 horas por 21 días Niños: 8/40 mg/kg/día dividido en dos dosis por 21 días
C	Doxiciclina, tabletas o capsulas de 100 mg	Adultos: Doxiciclina 200 mg cada 24 horas por 6 semanas Niños: Doxiciclina 4-5 mg/kg/día por 6 semanas dividido en 3 dosis
	Rifampicina tabletas, comprimidos o capsulas 300 mg	Adultos: 600-900 mg cada 24 horas por 6 semanas Niños: 20 mg/kg/día dividido en tres dosis por 6 semanas
Primer esquema alternativo	Ciprofloxacino capsulas o tabletas de 250 mg	Ciprofloxacino 1500 por día dividido en dos dosis, 750 mg cada 12 horas por 45 días
	Rifampicina tabletas, comprimidos o capsulas 300 mg	Rifampicina 300 mg cada 8 horas por 45 días.
Segundo esquema alternativo	Levofloxacino tabletas de 500 y 750 mg	Levofloxacino 1500 mg cada 24 horas por 45 días
	Rifampicina tabletas, comprimidos o capsulas 300 mg	Rifampicina 300 mg cada 8 horas por 45 días

Tabla 4. Esquema de tratamiento para Brucelosis. Fuente: CENAPRECE (2015). Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con Brucelosis. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. México.

REFERENCIAS

- [1] Secretaría de Salud (2015). Manual para la Vigilancia Epidemiológica de la Brucelosis. México.
- [2] Castillo-Sánchez, J. (2018). Seroepidemiología y factores de riesgo de la Brucelosis humana en Comunidades rurales y urbanas del estado de Puebla. BUAP, México.
- [3] DOF. NORMA Oficial Mexicana NOM-022-SSA2-2012, Para la prevención y control de la Brucelosis en el ser humano. México.
- [4] Głowacka, P., et al. (2018). Brucella - Virulence Factors, Pathogenesis and Treatment. Polish journal of microbiology, 67(2), 151-161. <https://doi.org/10.21307/pjm-2018-029>
- [5] Guerrero-Casagualpa, RL., et al (2020). Causas, síntomas y tratamiento de los pacientes contagiados por Brucelosis. Recimundo; 4 (4): 382-391. [https://doi.org/10.26820/recimundo/4.\(4\).octubre.2020.382.391](https://doi.org/10.26820/recimundo/4.(4).octubre.2020.382.391)
- [6] Dadar, M., et al. (2019). Human Brucellosis caused by raw dairy products: A review on the occurrence, major risk factors and prevention. Int J Food Microbiol; 292: 39-47. DOI:10.1016/j.ijfoodmicro.2018.12.009
- [7] Tuon, F., Gondolfo, R., & Cerchiari N., et al (2017). Human-to-human transmission of *Brucella* –a systematic review. Tropical Medicine and International Health; 22 (5): 539-546. DOI:10.1111/tmi.12856
- [8] Ramírez-González, ED., et al. (2019). Prediction of Structure and Molecular Interaction with DNA of BvrR, a Virulence-Associated Regulatory Protein of *Brucella*. Molecules; 24 (17): 3137. Doi: 10.3390/molecules24173137
- [9] López-Santiago, R., et al. (2019). Immune Response to Mucosal *Brucella* Infection. Front Immunol; 10: 1759. Doi: 10.3389/fimmu.2019.01759
- [10] González JC., et al (2017). Síndrome febril desconocido, alta probabilidad de Brucelosis, reporte de un caso. Revista Cuarzo Fundación Universitaria, Juan N. Corpas; 23(1): 39-4. <https://doi.org/10.26752/cuarzo.v23.n1.227>
- [11] Yagupsky, P., Morata, P., & Colmenero, J. D. (2019). Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis. Clinical microbiology reviews, 33(1), e00073-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00073-19>
- [12] CENAPRECE (2015). Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con Brucelosis. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. México
- [13] Diagnóstico diferencial de la Brucelosis. Moral, M., y cols. (2013) Enfermedades infecciosas Brucelosis. Guía para el equipo de Salud. Ministerio de Salud, Argentina. Edición 12.
- [14] Hayoun, M., Muco, E., & Shorman M. (2021). Brucellosis. In: StatPearls. Treasure Islan: Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441831/>
- [15] OMS (2020). Brucellosis. Organización Mundial de la Salud. Sitio web: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/brucellosis>
- [16] SENASICA (2021). Situación actual del control de la Brucelosis en México. Secretaria de Agricultura y Desarrollo Rural, México. Sitio web: <https://www.gob.mx/senasica/documentos/situacion-actual-del-control-de-la-Brucelosis-en-mexico>

Correo autor: sergio.fernandezm@imss.gob.mx