



ELSEVIER



Medicina e
Investigación

www.elsevier.es/rmi



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Brucelosis, una zoonosis frecuente



N.E. Álvarez-Hernández, M. Díaz-Flores* y M. Ortiz-Reynoso

Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México

Recibido el 10 de febrero de 2015; aceptado el 17 de febrero de 2015
Disponible en Internet el 17 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Brucelosis;
Zoonosis;
Fiebre de Malta;
Fiebre ondulante

Resumen La brucelosis una enfermedad zoonótica causada por bacterias del género *Brucella*. Es un ejemplo de la falta de interacción de los sectores de salud de las ramas pública y veterinaria. Este artículo revisa las generalidades de esta enfermedad y sus antecedentes, así como la estructura celular bacteriana, la fisiopatología y las vías de contagio.

© 2015 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Brucellosis;
Zoonosis;
Malta fever;
Undulant fever

Brucellosis: A common zoonoses

Abstract Brucellosis is a zoonotic disease caused by bacteria of the genus *Brucella*. It is also an example of the lack of interaction of the sectors of human and animal health. This article reviews the background and generalities of brucellosis, as well as the bacterial cell structure, pathophysiology, and routes of infection.

© 2015 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La brucelosis es una enfermedad zoonótica causada por bacterias del género *Brucella*. Es conocida también como «fiebre de Malta», «fiebre ondulante», «fiebre melitocócica» o «fiebre del Mediterráneo»^{1,2}.

Introducción

En 1968 la Organización Mundial de la Salud afirmó que la brucelosis era responsable de más enfermedades, miserias y pérdidas económicas que cualquier otra enfermedad animal conocida que afecte a los humanos³. Esta enfermedad ejemplifica la falta de interacción de los sectores de salud pública y veterinaria, haciendo de esta infección una de las zoonosis más frecuentes en el mundo⁴, con especial importancia en los países mediterráneos de Europa y África, el Oriente

* Autor para correspondencia. Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Colón Esq. Toluca, Toluca, Estado de México, México.

Correo electrónico: marfalda08@gmail.com (M. Díaz-Flores).

Medio, América Central y América del Sur, Asia Central, la India y México².

La brucelosis afecta a varias especies de mamíferos, incluido el hombre, aunque su principal blanco son los ganados bovino, equino, porcino, ovino y caprino, así como otras especies silvestres de relevancia económica. Es considerada una enfermedad ocupacional de personas que trabajan con animales infectados o sus tejidos, es decir, particularmente granjeros, veterinarios y trabajadores de mataderos^{2,5}.

La gran diversidad de animales que son portadores, así como los múltiples vectores que colaboran con su diseminación, complican las acciones de prevención; incluso en la actualidad no se cuenta con un panorama real de su prevalencia⁵. Además, los animales portadores están en íntimo contacto con el ser humano, lo que aumenta la relevancia y dimensión de este problema sanitario.

Además de las múltiples complicaciones en materia de salud en los individuos afectados, la brucelosis genera importantes pérdidas económicas en los países considerados como endémicos. El hecho de tener presente la importancia de este padecimiento permitiría un diagnóstico oportuno, así como la adecuada aplicación de medidas preventivas para disminuir los casos y contribuir de manera importante a la lucha contra la brucelosis⁶.

Antecedentes

El primer informe clínico sobre brucelosis es atribuido a Jeffery Allen Marston (1831-1911), quien en 1861 contrajo la enfermedad mientras trabajaba en el área del Mediterráneo y describió su propio caso 2 años después⁷. Sin embargo, el agente etiológico fue descubierto por David Bruce (1855-1931), quien en 1886 fue enviado a la isla de Malta a investigar la causa de un padecimiento febril que producía la muerte de los soldados. Un año después aisló del bazo de un soldado fallecido el microorganismo *Micrococcus melitensis*, posteriormente denominado *Brucella melitensis* (*B. melitensis*)^{6,8}. En las siguientes décadas se desencadenó el descubrimiento de varios microorganismos relacionados con este.

En 1896 el médico danés Bernhard Lauritz F. Bang (1848-1932) descubrió la especie *Brucella abortus* (*B. abortus*) como el agente causal del aborto bovino⁶. En 1897, Matthew Louis Hughes (1867-1899) describió la enfermedad en una brillante monografía publicada en Londres con el título de *Mediterranean Malta or undulant fever*⁸. En 1905 Themistokles Zammit (1864-1935) documentó el papel que tenían las cabras y el consumo de sus productos como fuente de contagio para adquirir la enfermedad. En 1914 Jacob Traum (1882-1966) aisló de los fetos abortados de cerdos el microorganismo *Brucella suis* (*B. suis*). En 1920 la bacterióloga norteamericana Alice Catherine Evans (1881-1975) comprobó la semejanza de los microorganismos aislados por Bruce, Bang y Traum y sugirió designar a dicho agente con el nombre de *Brucella*, en honor a David Bruce⁶.

En la segunda mitad del siglo xx se siguieron descubriendo diferentes especies de *Brucella*. En 1956 se identificó *Brucella ovis* (*B. ovis*) en carneros, en 1957 se aisló *Brucella neotomae* (*B. neotomae*) y en 1968 *Brucella canis* (*B. canis*) en perros. En la actualidad continúan los estudios y se habla ya de diversas especies⁶.

La gravedad de la enfermedad causada por *Brucella*, así como la falta de vacunas adecuadas para su prevención, propició su uso como agente útil al bioterrorismo. En 1954 militares estadounidenses emplearon la especie *B. suis* como arma biológica. Afortunadamente los cambios en la política mundial hicieron que esta práctica se abandonara después de la convención sobre armas biológicas y tóxicas en 1972⁹.

En México las primeras descripciones sobre brucelosis se realizaron en 1905 y 1906 por los doctores Valenzuela y Carbajal. En 1921 el doctor Manuel Vergara describió casos de brucelosis en la ciudad de Puebla⁶. En 1923, se aisló e identificó *B. melitensis* por primera vez en nuestro país en un estudio clínico de 5 casos humanos de brucelosis, con lo cual se constató de forma inequívoca la existencia de brucelosis en México⁸, mientras que en 1924 se observó el primer caso en el Distrito Federal y en 1935 en el Estado de Jalisco¹⁰.

El primer laboratorio especializado en brucelosis fue fundado en 1937 por el doctor Maximiliano Ruiz Castañeda (1898-1992)¹⁰ y para 1938 la infección había alcanzado tal importancia que se organizó en el estado de Coahuila el Primer Congreso Nacional de la Brucelosis. El doctor Ruiz Castañeda realizó importantes aportaciones en el diagnóstico de la brucelosis; asimismo diseñó un medio de cultivo que por muchos años constituyó el mejor método para la identificación de la bacteria^{6,10}.

Características del género

Brucella es un género de pequeños bacilos gramnegativos, de 0.5-0.7 μm de diámetro por 0.5-1.5 μm de longitud, con predominio de formas cocobacilares cortas^{5,8}. Son inmóviles y aeróbicos estrictos, de crecimiento lento y no poseen cápsula ni forman esporas. De metabolismo oxidativo, utilizan nitratos como aceptores de electrones. Los bacilos son catalasa y oxidasa positivas, no afectan la gelatina ni modifican la leche, y en general, no fermentan azúcares⁵.

Con el estudio de las secuencias del genoma de algunas especies de *Brucella* se ha logrado observar la ausencia de genes que codifican para los diversos factores de virulencia como lo son la cápsula, fimbrias y toxinas. Sin embargo, estudios de este tipo han demostrado que poseen genes que codifican para componentes de flagelina. Se creía que estos microorganismos eran inmóviles, pero este estudio ha sido un tema de debate, considerando si dichos genes son funcionales o no. Lo cierto es que aún queda mucha investigación al respecto⁹.

Su genoma está constituido por 2 cromosomas circulares y carece de plásmidos⁴. Estudios cromosómicos de 4 biovariedades de *B. suis* sugieren que el género *Brucella* emerge de un ancestro común con un solo cromosoma, similar al del biotipo 3 de *B. suis*. La estructura génica de *B. suis* biotipo 1 es similar a la de *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. ovis* y *B. neotomae*; mientras que los biotipos 2 y 4 de *B. suis* difieren en el tamaño de sus 2 cromosomas con respecto a las otras biovariedades. Sin embargo, las bases genéticas de la virulencia de *Brucella* aún no han sido totalmente estudiadas¹¹.

Especies de *Brucella*

Hasta ahora se afirma que el género *Brucella* está compuesto por 10 especies en base a sus características antigénicas

Tabla 1 Especies de *Brucella*, hospedadores conocidos y biovariedades

Especie	Hospedadores conocidos	Biovariedades
<i>B. melitensis</i>	Cabras, bovinos, ovinos, cánidos, hombre	1-3
<i>B. abortus</i>	Bovinos, cánidos, hombre	1-9
<i>B. suis</i>	Cerdos, cánidos, hombre	1-5
<i>B. canis</i>	Cánidos, hombre	
<i>B. ovis</i>	Ovinos	
<i>B. neotomae</i>	Roedores	
<i>B. ceti</i>	Delfines, marsopas, ballenas	
<i>B. pinnipedialis</i>	Focas	
<i>B. microti</i>	Zorros rojos, roedores de campo	
<i>B. inopinata</i>	Desconocido	

Fuentes: Secretaría de Salud²; Castro et al⁵.

y su hospedador: *B. abortus*, *B. canis*, *Brucella ceti*, *B. melitensis*, *Brucella microti*, *B. neotomae*, *B. ovis*, *Brucella pinnipedialis*, *B. suis* y *Brucella inopinata* (*B. inopinata*)².

Se ha planteado también que el género *Brucellae* posee una sola especie y que las ya mencionadas son biovariedades, sin embargo esto aún es materia de debate y en la actualidad se consideran estas diferentes especies⁶.

Las especies *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* y *B. canis* son conocidas por su capacidad de infectar al hombre⁵; sin embargo, los agentes que con mayor frecuencia causan la brucelosis humana son *B. mellitensis* (98%) y *B. abortus* (2%)².

De acuerdo a las características de las colonias de *Brucella* en medio sólido, estas especies pueden ser lisas (S) (como *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* y *B. neotomae*) o rugosas (R) (como *B. ovis* y *B. canis*). Este aspecto de las colonias es debido a la expresión del lipopolisacárido (LPS) en la superficie de cada especie: LPS-S en las lisas y LPS-R en las rugosas; aunque pueden llevarse a cabo mutaciones que afecten a la expresión del LPS⁵. Las cepas lisas infectan por lo general a las hembras, mientras que las especies rugosas lo hacen con los machos¹⁰. En general, las cepas lisas son las más virulentas, su ultraestructura es similar a la de algunas enterobacterias, como *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella landau*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Escherichia coli*, entre otras, difiriendo de estas en su membrana externa⁵.

También se ha establecido la existencia de diferentes biovariedades en algunas de las especies de *Brucella*, estas biovariedades se deben a la estructura que presenta la membrana externa en cada una de ellas. La tabla 1 muestra las biovariedades de *Brucella*.

A partir del año 2000 se han logrado describir las últimas 4 especies, de las cuales la más reciente es *B. inopinata*, aislada en el año 2009 a partir de una infección de implante mamario en una paciente de 71 años¹².

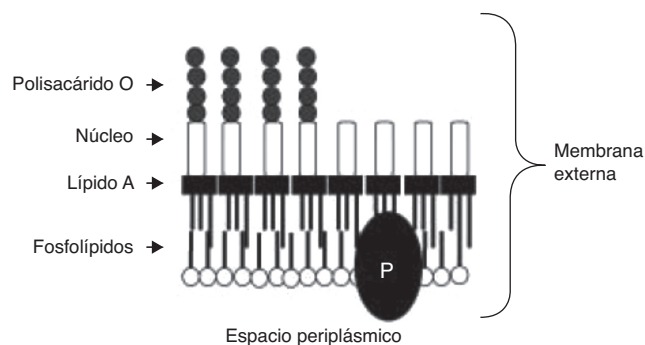


Figura 1 Membrana externa de la pared celular de *Brucella*. P: proteínas.

Fuente: Castro et al.⁵

Estructura de *Brucella*

Membrana externa

La membrana externa de *Brucella* es rica en fosfatidilcolina y su componente más estudiado es el LPS conocido también como endotoxina. Este está constituido por 3 regiones: lípido A, oligosacárido intermedio (núcleo), y polisacárido O o cadena O⁵. La figura 1 muestra la estructura de la membrana externa de *Brucella*.

El lípido A contiene glucosamina y diaminoglucosa, en sus grupos amino e hidroxilos presenta sustituciones por ácidos grasos variando así la longitud de su cadena. El núcleo contiene glucosa, manosa y ácido 3 deoxi-D-mano-2 octulosónico, no contiene heptosas ni fosfatos. El núcleo del LPS-S contiene también quinovosamina, no así el núcleo del LPS-R. El polisacárido O es la porción más distal, puede estar ausente o muy disminuido en las especies rugosas; es un homopolímero lineal compuesto por n-residuos de N-formil perosamina (4,6 dideoxi-4-formamido- α -D-manopiranosilo). La unión entre estos residuos puede ser de 2 tipos: α 1-2 o α 1-3, esto es lo que permite la diferenciación entre 2 configuraciones alternativas: la A y la M, responsables en la determinación de las biovariedades de algunas especies y que se establecen a partir de la alternancia de las uniones entre residuos en el PSO⁵.

Se conoce además que esta bacteria contiene otro polisacárido denominado hapteno nativo, químicamente idéntico a la cadena O pero que no está unido al núcleo. Además se ha descrito un tercer polisacárido conocido como poli B y que para algunos autores es químicamente equivalente al hapteno nativo⁵.

Las proteínas de membrana externa están asociadas estrechamente con los LPS, poseen gran importancia debido a su alta especificidad en comparación con otras especies de bacterias, siendo así de gran utilidad para el diagnóstico serológico e incluso para la fabricación de vacunas^{5,6}.

Dentro de estas proteínas de la membrana externa se encuentran las denominadas proteínas mayores, que se clasifican en 3 grupos de acuerdo a sus pesos moleculares:

- Grupo 1 (89-94 kDa)
- Grupo 2 (36-38 kDa)
- Grupo 3 (25-27 y 31-34 kDa)

Tabla 2 Supervivencia de *Brucella* en el medio ambiente

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 min
Lanas de depósitos	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

Fuente: Castro et al.⁵

Estas proteínas se encuentran expuestas en la membrana externa, son menos accesibles en las cepas lisas que en las rugosas debido al impedimento estérico ocasionado por las cadenas O del LPS de las primeras⁵.

Con el uso de anticuerpos monoclonales se han identificado otras proteínas de membrana menos abundantes, llamadas proteínas menores, siendo algunas de ellas lipoproteínas⁵.

Estructura interna

Las proteínas citoplasmáticas de *Brucella* son específicas del género y la mayoría son compartidas por todas las especies. Algunas de estas proteínas son de interés diagnóstico, como por ejemplo:

- La glucoproteína A2 termorresistente, de 17 kDa, involucrada en la síntesis de riboflavina y que aparece en la fase activa de la infección.
- La proteína periplásmica BP26.

Estas proteínas forman parte de un antígeno denominado CP, empleado en pruebas de ELISA y como instrumento en las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada^{5,6}.

Fisiopatología

Transmisión

Los animales pueden infectarse porque tienen la costumbre de lamer las membranas fetales, fetos abortados, crías

Tabla 3 Transmisión de la brucelosis en el ser humano

Vía de infección	Vía de entrada	Fuente de infección	Población en riesgo
Oral	Mucosa digestiva	Leche y sus derivados lácteos no pasteurizados	Población en general
Contacto directo	Piel erosionada, conjuntivas, mucosa nasal	Productos animales contaminados, como tejidos (placenta), heces, secreciones vaginales, etc.	Trabajadores en contacto con los animales infectados o sus productos
Respiratoria	Mucosa nasal	Aerosoles en laboratorios con muestras contaminadas, vacunas vivas, aerosoles en establos, lana, etc.	Personal de laboratorio, trabajadores de lana, personal de establos, etc.
Parenteral	Inoculación accidental, transfusión sanguínea	Vacunas vivas, material biológico contaminado, etc.	Personal de laboratorio, veterinarios, población en general

Fuente: Castro et al.⁵

recién nacidas y órganos genitales de otras hembras infectadas; esto propicia que de manera accidental el personal a cargo de los rebaños se contagie¹⁰. Sin embargo, las principales formas de transmisión de *Brucella* al ser humano son la ingestión de productos de origen animal no pasteurizados como leche, quesos, mantequilla y helados^{2,5}, la ingestión de carne cruda y vísceras¹³, además de la manipulación y contacto directo con animales infectados o por la inhalación de partículas⁶.

La población que presenta mayor riesgo de infección son los trabajadores de mataderos, veterinarios, ganaderos y trabajadores de laboratorios⁶, pues los animales infectados excretan gran cantidad de bacterias junto con los tejidos y productos de abortos en la leche y, en menor medida, en las secreciones genitales. De esta forma se produce también la contaminación significativa del suelo, los corrales, la paja de las camas y el agua de arroyos, canales, pozos, etc. *Brucella* es capaz de sobrevivir en el medio ambiente por períodos relativamente largos⁵. La tabla 2 muestra la supervivencia de *Brucella* en el medio ambiente.

Aunque no se ha demostrado la infección entre seres humanos y además no se conocen por completo todos los

reservorios de *Brucella*⁶, se ha hablado ya de algunos casos reportados de transmisión de persona a persona, así como de la transmisión por leche materna y sexual. Sin embargo, es más significativa su transmisión por transfusiones sanguíneas, donación de órganos o trasplante de tejidos¹³.

Las vías de contagio son: mucosas, heridas en la piel y la vía digestiva, puede incluso entrar por las vías respiratorias mediante aerosoles². La tabla 3 muestra las vías de transmisión de *Brucella*.

Comentario final

Es importante que el sector salud tenga presente la importancia de esta enfermedad, para que los médicos puedan recibir capacitación sobre su prevención, diagnóstico y tratamiento. Con estas medidas se podrán realizar diagnósticos oportunos y diseñar campañas para la adecuada aplicación de medidas preventivas, lo que podría reducir en la disminución de los casos reportados de este padecimiento.

Financiación

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Secretaría de Salud (2012), Norma Oficial Mexicana NOM-022-SSA2-2012, para la prevención y el control de la brucelosis en el ser humano, Diario Oficial de la Federación.
2. Secretaría de Salud. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de la brucelosis. Dirección General de Epidemiología. 2012.
3. Sbriglio JL, Sbriglio H, Sainz S. Brucelosis: una patología generalmente subdiagnosticada en humanos y que impacta negativamente en la producción pecuaria y desarrollo de nuestros países [en línea]. Bioanálisis [consultado 15 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.revistabioanalisis.com/arxius/notas/Nota3.13.pdf>
4. Flores-Castro R. La situación actual de las zoonosis más frecuentes en el mundo. Gac Méd Méx. 2010;146:423-9.
5. Castro HA, González SR, Prat MI. Brucelosis: una revisión práctica. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2005;39:203-16.
6. Vega-López CA, Ariza-Adraca R, Rodríguez-Weber FL. Brucelosis. Una infección vigente. Acta Med. 2008;6:158-65.
7. Report on fever (Malta). Army Medical Department Reports 1861 [en línea] [consultado 15 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.maltaramc.com/regsurg/m/marstonja.html>
8. Hernández R. Brucelosis. Rev Med UV. 2002;2:35-38.
9. Cluter SJ, Whatmore AM, Commander NJ. Brucellosis: New aspects of an old disease. J Appl Microbiol. 2005;98:1270-81.
10. Padrón-Tello O, Martínez-Herrera D, Peniche-Cardena A, et al. Historia de la brucelosis. Revista de Ciencia y Tecnología de la UV. 2001; 24 [en línea] [consultado 16 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.uv.mx/cienciahombre/revistae/vol24num2/articulos/brucelosis/>
11. Aréstegui MB, Gualtieri SC, Domínguez J, et al. El género *Brucella* y su interacción con el sistema mononuclear fagocítico. Vet Méx. 2001;32:131-9.
12. Scholz HC, Nöckler K, Göllner C, et al. *Brucella inopinata* sp. nov., isolated from a breast implant infection. Int J Syst Evol Micr. 2010;60:801-8.
13. Fernández-Camacho E, Gómez-Villalobos F. Brucelosis: revisión bibliográfica. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2009;67(590):399-404.