



LINEAMIENTOS PARA LA ATENCIÓN CLÍNICA INTEGRAL DEL PACIENTE CON BRUCELOSIS EN COLOMBIA

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL
Dirección de Promoción y Prevención
Subdirección de Enfermedades Transmisibles
Grupo Gestión Integrada de Enfermedades Endemo-epidémicas

Septiembre de 2017



MINSALUD

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social

LUIS FERNANDO CORREA SERNA
Viceministro de Salud Pública y
Prestación de Servicios (E)

CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO
Viceministra de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL
Secretario General

ELKIN DE JESÚS OSORIO SALDARRIAGA
Director de Promoción y Prevención

DIEGO ALEJANDRO GARCÍA LONDOÑO
Subdirector Enfermedades Transmisibles (E)

MAURICIO JAVIER VERA SOTO
Coordinador Grupo Enfermedades
Endemo-epidémicas

ELABORACIÓN

EDUIN PACHÓN ABRIL

Médico Veterinario Zootecnista
Especialista en Epidemiología
Magíster en Salud Pública

FREDY LIZARAZO LOZANO

Médico Cirujano
Especialista en Epidemiología clínica

Colaboradores técnicos

Adolfo Vásquez Trujillo
Adriana María Gonzalez
Doracelly Hincapié
Elvis Piñeres Mejía
Fernando Vergara
Gabriel Jaime Parra Henao
Ivan Ruiz Monsalve
Jesus Ernesto Ochoa
José Alejandro Mojica
Laura Vásquez Jaramillo
Luis José Torres
Marian Margot Sanchez
Ricardo Andrés Caicedo

PRESENTACIÓN

El presente documento reúne un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, así como a seleccionar las opciones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas respecto de la Brucelosis.

Para la construcción del presente documento se siguió la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, la cual está orientada a obtener la mejor evidencia disponible para el manejo de los pacientes, teniendo en cuenta la realidad del territorio nacional y los principios de accesibilidad, calidad y eficiencia consagrados en el SGSSS de Colombia. Se consignó toda la información en un documento metodológico para su replicación y verificación.

Se espera que este lineamiento sea válido, reproducible, de fácil aplicación, con mensajes claros, sin ambigüedades y de origen multidisciplinario, la documentación es sólida y se han aplicado procesos de revisión sistemática de la evidencia científica explícita multidisciplinaria, producida a través de un proceso estructurado y sometida a evaluación crítica.

Carrera 13 No.32-76 - Código Postal 110311, Bogotá D.C

Teléfono:(57-1)3305000 - Línea gratuita: 018000952525 Fax: (57-1)3305050 - www.minsalud.gov.co

LINEAMIENTO DE ATENCIÓN INTEGRAL DEL PACIENTE CON BRUCELOSIS

Alcance y objetivos:

Este documento está dirigido a los profesionales de la salud de los niveles de atención de baja y alta complejidad, especialistas en todas las áreas de la salud, profesionales en vigilancia epidemiológica, administradores de los regímenes subsidiado y contributivo en Colombia, así como a personas que han padecido o padecen de esta enfermedad.

Su contenido está dirigido a generar información clara y concisa sobre los aspectos biológicos, clínicos, epidemiológicos y administrativos que faciliten la correcta detección de casos en las zonas de procedencia, mediante la toma de muestras, pruebas diagnósticas con los métodos estandarizados, la evaluación clínica completa, el tratamiento y seguimiento de los casos, que permitan enfrentar exitosamente brotes epidémicos en el territorio colombiano y las zonas de frontera.

Las recomendaciones del presente lineamiento deberán ser actualizadas en un tiempo no superior a dos años, en la medida que se disponga de información relevante o que modifique la dirección de las recomendaciones.

Introducción

La Brucelosis también llamada fiebre ondulante o fiebre de Malta, es en concepto de los expertos, la zoonosis de mayor presentación en el mundo (Dean, Crump, Greter, Schelling, & Zinsstag, 2012). Esta zoonosis se conoce también como enfermedad de Bang o fiebre del Mediterráneo, afecta a los humanos especialmente a los grupos económicamente activos, lo que puede generar impacto en la economía. Por la ausencia de métodos diagnósticos implementados en el país a través del sistema general de seguridad social, existe una gran posibilidad de llegar a la cronicidad y generar altos costos al sistema y gastos a los afectados para la recuperación de los enfermos; esto además conlleva a una baja en la productividad de los trabajadores por incapacidades y secuelas.

Está asociada al consumo de leche, queso fresco y otros derivados lácteos no pasteurizados; por contacto con productos, subproductos y desechos como tejidos o fluidos de animales enfermos y por inoculación de *Brucella* o inhalación del polvo de corrales o sitios de faenado; por lo tanto, atender animales enfermos o estar en contacto con el agente, manipular carne y vísceras de animales infectados y trabajar en laboratorios, se consideran actividades ocupacionales de alto riesgo.

La Enfermedad en el hombre se caracteriza por su extraordinario polimorfismo clínico, el período de incubación oscila en la mayoría de los casos entre 10 y 20 días, si bien algunas veces los síntomas aparecen tardíamente, inclusive tras un período de varios meses, tiene presentación ondulante y tendencia a presentar recaídas y evolucionar a la cronicidad, debido a la capacidad de supervivencia intracelular del microorganismo causal.

Carrera 13 No.32-76 - Código Postal 110311, Bogotá D.C

Teléfono:(57-1)3305000 - Línea gratuita: 018000952525 Fax: (57-1)3305050 - www.minsalud.gov.co

Epidemiología

En el género *Brucella* se reconocen actualmente nueve especies (Franco, Mulder, Gilman, Henk, & Smits, 2007), de las cuales seis¹, tienen la capacidad potencial de generar infección en los humanos: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. neotomae*, *B. ovis* y *B. canis*. (Acha & Szyfres, 2001), la enfermedad se presenta especialmente por tres de ellas:² *B. abortus*, *B. melitensis* y *B. suis*, que son las más patógenas (Organización Mundial de Sanidad Animal, 2016), a continuación se presenta un cuadro actualizado a 2016, con la clasificación taxonómica a partir de sus características de cultivo y serológicas:

Tabla 1. Clasificación taxonómica de las Brucellas

Familia	Genero	Especies	Biovariedades	Morfología colonial	Hospedador frecuente
<i>Brucellaceae</i>	<i>Brucella</i>	<i>B. melitensis</i>	1, 2, 3	Lisa	Ovejas y cabras
		<i>B. abortus</i>	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	Lisa	Bovinos y otros bóvidos
		<i>B. suis</i>	1, 2, 3, 4, 5	Lisa	Suidos y roedores
		<i>B. neotomae</i>		Lisa	Roedores
		<i>B. ovis</i>		Rugosa	ovejas
		<i>B. canis</i>		Rugosa	Perros

Adoptado de: De Alton et al. (1988), Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Brucelosis (1986), Whatmore (2009), y Whatmore et al. (2014).

A nivel mundial se presentan más de 500 000 nuevos casos al año. La prevalencia es de más de 10/100.000 habitantes en algunos países endémicos, aunque se presenta en casi todo el mundo, es hiperendémica en la Cuenca Mediterránea y la Península Arábiga, India, México y América Central y del Sur. Puede ser erradicada y así se ha hecho en Inglaterra, en muchos países del norte de Europa y en Australia, Nueva Zelanda y Canadá (Buzgan, y otros, 2010)

En Colombia actualmente no existe vigilancia regular del evento en humanos, en 2007 el Centro Panamericano de Zoonosis (CEPANZOL) presentó un análisis retrospectivo de aislamiento de *Brucella sp* entre 1968 y 2006 (Lucero, Ayala, Escobar, & NR, 2007) en países de Latinoamérica, el reporte para Colombia en ese periodo, fue de 91 casos: 13 (14,3%) en humanos, 69 (75,85) en vacas, 5 (5,5%) en cerdos, 3 (3,3%) en ovejas y 1 (1,1%) en cabras. Las especies aisladas correspondieron a 79 (86,8%) de *B. abortus* y 12 (13,2%) de *B. suis*.

Los estudios realizados en el país para brucelosis humana se han limitado a la determinación de prevalencias en personal de alto riesgo como trabajadores de mataderos. La forma inespecífica con que cursa la enfermedad, los problemas en la captación a nivel local y el bajo porcentaje de enfermos que acuden a los centros de salud o clínicas, conllevan a una subnotificación y subregistro de los casos que realmente ocurren en el país, por ende los estudios existentes sobre *Brucella* son esporádicos.

En el año 2003 se realizó un estudio en mataderos de municipios del departamento del Tolima utilizando una población de 187 trabajadores, las pruebas diagnósticas empleadas en la investigación fueron: rosa de bengala, fijación de complemento y ELISA, resultando en una prevalencia cercana al 4%, con positividad de la prueba de ELISA en cinco personas, lo que representa el 2,68% de prevalencia, en cuanto a la

¹ <http://www.the-icsp.org/subcoms/Brucella.htm>

prueba de fijación de complemento fue positiva en tres trabajadores, constituyendo el 1.61% de la prevalencia para el estudio.

Durante los meses de septiembre de 2004 a enero de 2005 se efectuó un estudio a 290 trabajadores en la cuenca lechera del departamento del Cauca, utilizando el método indirecto de técnica cualitativa de seroaglutinación y rosa de bengala, la positividad de esta prueba tuvo un test confirmatorio mediante ELISA competitiva. El resultado del test rosa de bengala arrojó seronegatividad en el 100% de las muestras analizadas, sin embargo este hallazgo no concuerda con estudios similares realizados en Colombia y Latinoamérica.

En el periodo comprendido entre los años 1996 y 2004 el ICA-Laboratorio CEISA Bogotá examinó 5363 muestras de sangre humanas de las cuales 653 (12,18%), fueron positivas a *Brucella*. En el año 2008 se han evaluado 323 muestras con una positividad de 24 (7,4%), para *B. abortus*, mediante las pruebas de rosa de bengala, fijación de complemento y Elisa competitiva.

Durante el año 2008 el Laboratorio Nacional de Diagnóstico Veterinario del ICA, analizó 1206 sueros, el 65,9% de sexo masculino y 34,1% de sexo femenino; de los que se identificaron como positivos 48 (60,4%) en hombres y 39,6% en mujeres mediante las pruebas de Rosa de Bengala, Elisa indirecta y Elisa competitiva.

Transmisión

Si bien la forma de infección más común se da por vía oral, mediante el consumo de alimentos, existen otras vías por las que el hombre puede infectarse:

1. Contacto: con animales infectados o con sus productos. La bacteria puede penetrar en el organismo a través de la piel traumatizada, de la mucosa nasal y de la conjuntiva.
2. Inhalación: descrito en trabajadores de la lana y de laboratorios clínicos, a partir de polvo procedente de excretas secas o de lana de animales infectados.
3. Inoculación: afecta fundamentalmente a veterinarios, matarifes y personal de laboratorio.

El periodo de incubación es variable y no existe un consenso al respecto, puede ir desde seis hasta 60 días; sin embargo, hay registros de periodos de varios meses (Organización Panamericana de la Salud, 2011).

Cuando las bacterias ingresan en el organismo, son fagocitadas por los neutrófilos y monocitos y transportadas por la vía hematogena a los sinusoides del hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos, donde se multiplican en los macrófagos. La aparición de la enfermedad depende de la capacidad del huésped para restringir esta multiplicación.

Las especies de *Brucella* son patógenas intracelulares facultativas, propiedad que las mantiene protegidas de la acción de los antibióticos y de los mecanismos dependientes de anticuerpos. Esta capacidad de supervivencia intracelular determina el curso ondulante de la enfermedad, su tendencia a presentar recaídas y evolucionar a formas crónicas.

Carrera 13 No.32-76 - Código Postal 110311, Bogotá D.C

Teléfono:(57-1)3305000 - Línea gratuita: 018000952525 Fax: (57-1)3305050 - www.minsalud.gov.co

Manifestaciones clínicas

Siguiendo su evolución natural, la infección presenta formas agudas y crónicas puede auto-limitarse en el intervalo de unos meses tras varias ondas febriles. Otras veces se establece una localización de la infección o el proceso no se resuelve espontáneamente y tiende a la recurrencia y a la cronicidad. Cierta número de pacientes sufren una infección por completo asintomática.

Los síntomas más frecuentes son fiebre, artralgias, mialgias, diaforesis de predominio nocturno no relacionada con la fiebre y malestar general, además, se puede presentar anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, vomito, dolor de cabeza, tos y dolor de garganta. Los hallazgos al examen físico son dolor a la movilización de articulaciones, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías y rash cutáneo, se puede presentar evidencia localizada en órganos específicos o sistemas dada por presencia de abscesos o supuración.

Las manifestaciones focales (Buzgan, y otros, 2010) de que se tiene reportes, son:

- Osteoarticular: (20%-85%) sacroileitis uni o bilateral, artritis periféricas, espondilitis o abscesos epidurales.
- Genitourinarias: (2%-20%) la manifestación más frecuente es la orquiepididimitis unilateral que se puede asociar a absceso testicular.
- Sistema nervioso central: (2%-5%) meningitis aguda o meningoencefalitis, aunque también se han descrito abscesos subdurales y epidurales, encefalitis, mielitis, trombosis de senos venosos e hidrocefalia.
- Cardíaca: (<2%) se afectan tanto válvulas sanas como previamente dañadas y la válvula aórtica con mayor frecuencia que la mitral. Suele producirse destrucción de las válvulas y ocasionalmente formarse abscesos. La endocarditis es la principal causa de muerte en pacientes con brucelosis.
- Afectación hepato-espleno-biliar: es frecuente la elevación de las enzimas hepáticas en los primeros estadios de la enfermedad, que se produce en el 30%-60% de los pacientes y el desarrollo de hepatomegalia en un porcentaje inferior. Menos frecuente son las hepatitis granulomatosa, colecistitis alitiásica, abscesos hepático o esplénicos, denominados brucelomas y que representan una forma crónica de la enfermedad
- Otras: incluyen abscesos en tiroides, neumonitis, derrame pleural, empiema, aborto, uveitis e infección de prótesis y marcapasos.

Se ha evidenciado alguna relación del cuadro clínico con la especie de *Brucella* responsable de la infección: *B. melitensis* tiene mayor virulencia y muestra predisposición al desarrollo de recaídas y evolución a la cronicidad, *B. suis* produce con frecuencia formas localizadas crónicas con necrosis y supuración mientras *B. abortus* se caracteriza por su menor invasividad, responsable de frecuentes formas asintomáticas y de fácil control terapéutico.

Carrera 13 No.32-76 - Código Postal 110311, Bogotá D.C

Teléfono:(57-1)3305000 - Línea gratuita: 018000952525 Fax: (57-1)3305050 - www.minsalud.gov.co

Diagnóstico

Como en la mayoría de las enfermedades infecciosas, la mejor manera de confirmar una infección por *Brucella spp* es la evidencia del agente infeccioso en material biológico o en material procedente del paciente sospechoso, sin embargo, este procedimiento generalmente solo es posible mediante el aislamiento de la *Brucella spp.*, la cual puede realizarse por cultivo “*in vitro*” de muestras de sangre generalmente, otras muestras utilizadas según la manifestación clínica puede ser médula ósea, líquido cefalorraquídeo, líquido articular, exudado purulento, entre otras.

Esta prueba en muchos países es la metodología “patrón de oro” o “estándar de referencia” debido a que los sistemas de salud cuentan con procedimientos normalizados para el diagnóstico de esta patología por medio de esta prueba. En el manual de bioseguridad para los laboratorios elaborado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se clasifica a los microorganismos del género *Brucella* en el Grupo de Riesgo III. La manipulación de los cultivos vivos o del material animal contaminado en el laboratorio es peligrosa y debe realizarse en un nivel de contención 3 o superior. (Referencia: Manual OIE 2012- 2016)

Si no es posible realizar un aislamiento del agente infeccioso debido a la falta de insumos u otra razón, es posible evidenciar la infección por medio de la detección de la respuesta inmunológica que desarrolla el paciente al ser estimulado por los antígenos de la *Brucella spp*. Para este proceso existen métodos inmunoserológicos que evidencian los anticuerpos específicos contra estos antígenos. La de mayor uso y la técnica utilizada actualmente como estándar de referencia e donde se realiza la vigilancia por laboratorio debido a su facilidad y su alta sensibilidad es la aglutinación en porta o también llamada “Rosa de bengala”, es una técnica donde se enfrenta antígeno de *Brucella spp*. Adicionando colorante Rosa de Bengala contra el suero del paciente, si en el suero existen anticuerpos contra la bacteria ésta fase aglutinará y se verá fácilmente en el microscopio.

A partir de un cuadro clínico compatible con síntomas como artralgia, fiebre, sudoración, escalofríos, dolor de cabeza y malestar se deberá realizar tamización con la prueba de mayor sensibilidad. Turan y colaboradores (Buzgan, y otros, 2010), utilizaron Rosa de Bengala en un estudio con 1280 pacientes.

La técnica de Rosa de Bengala es una prueba de tamización y por tanto es necesario realizar una prueba complementaria para confirmar la infección por *Brucella spp*. Si bien es una prueba de fácil aplicación e interpretación, es necesario contar con ejercicios de verificación donde se pueda originar evidencia acerca del desempeño en pacientes locales, donde los falsos negativos pueden deberse a infecciones tempranas y pacientes con restricción en su sistema inmune y los falsos positivos a reacciones cruzadas con agentes genéticamente similares.

Posteriormente, a las muestras positivas se deberá aplicar pruebas de detección de anticuerpos específicos, como las técnicas de “*Enzyme Linked-ImmunoSorbent Assay*” (ELISA) las cuales en su mayoría son configuradas por casas farmacéuticas y distribuidas comercialmente en Colombia. Es importante tener en cuenta que estas técnicas inmunoserológicas difieren entre sí, en el fundamento de la prueba, los antígenos y anti-anticuerpos utilizados y la forma de evidenciar la reacción (Tabla 4). Es necesario tener en cuenta diferentes aspectos técnicos y operativos para seleccionar la técnica que permita una mayor proporción de pacientes adecuadamente diagnosticados y una menor proporción de pacientes infectados no detectados.

Carrera 13 No.32-76 - Código Postal 110311, Bogotá D.C

Teléfono:(57-1)3305000 - Línea gratuita: 018000952525 Fax: (57-1)3305050 - www.minsalud.gov.co

Tratamiento

Si bien no hay reporte de resistencia a antibióticos, la *Brucella* tiende a ubicarse al interior de las células, lo que hace más difícil la terapia antimicrobiana (Rodríguez Zapata & Solera Santos, 2014) y lograr la erradicación intracelular del microorganismo. A la hora de recomendar un antibiótico, debe considerarse la actividad in vitro, la adecuada penetración intracelular y una actividad significativa en este medio intracelular.

Dado que ningún antibiótico por sí solo logra la erradicación de la bacteria en el organismo infectado, por las consideraciones anteriores, la monoterapia no es una buena elección y por ello se deben utilizar combinaciones que presenten efecto sinérgico o aditivo, administrados durante varias semanas para reducir en lo posible la aparición de recaídas (Solera J, 1997).

El tratamiento etiológico debe ir dirigido a disminuir la frecuencia en intensidad de los síntomas, prevenir recaídas y evitar complicaciones. (Skalsky, y otros). A este respecto, los mejores resultados se obtienen mediante la combinación de doxiciclina más rifampicina, doxiciclina más estreptomina, quinolonas más rifampicina o doxiciclina más gentamicina. (Yousefi-Nooraie, Mortaz-Hejri, Mehrani, & Sadeghipour, 2012) Cuidado especial merece el uso de la rifampicina, dado el potencial aumento de la resistencia al tratamiento de la tuberculosis.

Uno de los principales problemas del tratamiento antibiótico de la Brucelosis son las altas tasas de recaídas, los mejores resultados frente a este tema se encuentran en una combinación de Doxiciclina mas estreptomina (Skalsky, y otros)

A partir de resultados de diferentes trabajos (Hamid Hashemi, y otros, 2012) (Skalsky, y otros) (Yousefi-Nooraie, Mortaz-Hejri, Mehrani, & Sadeghipour, 2012), se encuentra un esquema de tratamiento recomendado, en el marco del actual lineamiento se tomó el tratamiento recomendado por el CDC de Atlanta.

Brucelosis en niños

Las manifestaciones clínicas en este grupo etario, son frecuentemente ambiguas. Se debe sospechar de Brucelosis cuando se presenta fiebre prolongada con compromiso articular y organomegalia.

Los principales síntomas son fiebre, anorexia, fatiga y artralgia. En menor proporción, sudoración, pérdida de peso, dolor abdominal, vómito, dolor de cabeza, dolor de garganta y tos. Los hallazgos de clínicos tienen que ver con artritis, esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatía y rash. Las articulaciones más afectadas son la cadera, las rodillas, codo, muñeca y la articulación sacroiliaca.

Las pruebas de laboratorio, por su parte, muestran anemia, leucopenia y trombocitopenia. (Fatemeh, Shahbazjehad, Pourakbari, Mahmoudi, & Mamishi, 2013).

En menores de ocho años se debe evitar las tetraciclinas por el riesgo de tinción dental. El régimen recomendado es de Rifampicina mas Trimetoprim-Sulfametoxazol durante ocho semanas más Gentamicina (5mg/kg/dia) En evaluación de este régimen mediante un estudio multicentrico, no se presentaron recaídas ni fallas terapéuticas (Logan, Jacobs, McAuley, Weinstein, & Anderson, 2011).

Carrera 13 No.32-76 - Código Postal 110311, Bogotá D.C

Teléfono:(57-1)3305000 - Línea gratuita: 018000952525 Fax: (57-1)3305050 - www.minsalud.gov.co

Definición de caso

Caso sospechoso: Toda persona con fiebre de comienzo agudo o insidioso con uno o más de los siguientes signos y síntomas: diaforesis nocturna, osteoartralgias, dolor de cabeza, mialgias, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías. Además, nexa epidemiológico como: consumo de productos derivados lácteos no pasteurizados, contacto con secreciones o productos (principalmente ocupacional) de animales de producción ganadera y perros presuntamente infectados, y exposición en laboratorios.

Caso Probable: Paciente que cumpla la descripción de casos sospechoso y además cuente con resultado de Rosa de Bengala positivo.

Caso Confirmado: Paciente que cumpla la descripción de caso probable y además cuente con resultado positivo de ELISA competitiva específica, cultivo o pruebas moleculares PCR para Brucella positivos.

Recomendaciones de manejo

Realice una historia clínica completa

- Motivo de consulta
- Anamnesis
- Antecedentes
 - Énfasis en epidemiológicos: Consumo de derivados lácteos sin pasteurizar, trabaja con animales o puede haber estado en contacto con el agente, con la cepa vacunal, manipulación de carne o vísceras de animales infectados y trabajar en laboratorios,
- Examen físico completo
 - Signos y síntomas: fiebre, artralgias, mialgias, diaforesis de predominio nocturno no relacionada con la fiebre y malestar general. dolor a la movilización de articulaciones, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías y rash cutáneo.
 - Verificar afectación de un sistema específico, principalmente osteoarticular, genitourinario y Sistema nervioso Central

Si después de realizar estos pasos se considera un caso sospechoso de brucelosis se debe:

- ❖ Realizar un esquema paraclínico de diagnóstico.
 - Prueba inmunoserológica, Rosa de Bengala como prueba inicial
 - Prueba de ELISA competitiva de antígenos específicos para brucelosis
 - PCR en muestras de sangre total, líquidos estériles o tejidos, en nivel complementario recordando que requiere disponibilidad de laboratorio de biología molecular y personal entrenado.

Carrera 13 No.32-76 - Código Postal 110311, Bogotá D.C

Teléfono:(57-1)3305000 - Línea gratuita: 018000952525 Fax: (57-1)3305050 - www.minsalud.gov.co

- Cultivo “*in vitro*” de muestras de sangre total en medio Ruiz Castañeda (bifásico), según la manifestación clínica puede ser médula ósea, líquido cefalorraquídeo, líquido articular, exudado purulento, entre otras. La realización de esta prueba está en función de la disponibilidad.
- Desde la sospecha clínica, se debe realizar la notificación del caso.
- En caso de que el nexo epidemiológico sea por canino infectado se debe:
 - Tomar prueba 2ME-PARP con el objetivo de detectar anticuerpos contra *Brucella canis*.

Tratamiento

- ❖ Si los esquemas diagnósticos resultan positivos se debe iniciar manejo farmacológico pero antes se deben tomar paraclínicos: recomendación fuerte a favor calidad de la evidencia alta.
 - Cuadro hemático
 - Creatinina - BUN
 - Pruebas de función hepática (ASAT, ALAT, BILIRRUBINAS)
 - Si se dispone de y si se cuenta con gamma glutil transferasa y electrolitos séricos tomarlos.

De lo anterior se debe tomar lo que se tenga disponibilidad en primer nivel o sino remitir muestra (no se remite el paciente se toma la muestra y se envía para su análisis) a un nivel superior, luego se debe iniciar manejo.

Pacientes mayores de ocho años:

- ❖ Usar Rifampicina (10-20 mg/kg día) mas Doxiciclina o tetraciclina (2-4 mg/kg /día) (100-200 mg/día) durante seis semanas. Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte a favor.
- ❖ En caso de falla terapéutica usar Rifampicina (10-20 mg/kg día) mas Doxiciclina o tetraciclina (2-4 mg/kg /día) (100-200, mg/día) durante 16-24 semanas más Gentamicina (5mg/kg/día) o Estreptomina (un gramo día) durante dos semanas. Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte a favor.
- ❖ En caso de falla terapéutica remitir a un tercer nivel donde descartaran otras posible comorbilidades e iniciaran Ofloxacin 800 mg/día.
 - En pacientes adultos mayores o pacientes con hepatopatías o nefropatías se deben ajustar las dosis con función renal y hepática.

Pacientes menores de 8 años:

- ❖ Usar Rifampicina (10-20 mg/kg día) mas Trimetoprim-Sulfametoxazol (6-10 mg/kg/día) durante ocho semanas. Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte a favor.

Carrera 13 No.32-76 - Código Postal 110311, Bogotá D.C

Teléfono:(57-1)3305000 - Línea gratuita: 018000952525 Fax: (57-1)3305050 - www.minsalud.gov.co

- ❖ En caso de falla terapéutica o daño de órgano blanco, usar Rifampicina (10-20 mg/kg día) más Trimetoprim-Sulfametoxazol (6-10 mg/kg/día) durante 16-24 semanas más Gentamicina (5mg/kg/día) durante dos semanas. Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte a favor.
 - Evite uso de tetraciclinas en niños pues afecta los procesos de dentición.

Pacientes gestantes:

- ❖ Evaluar el caso según necesidad por parte de un equipo médico integral.

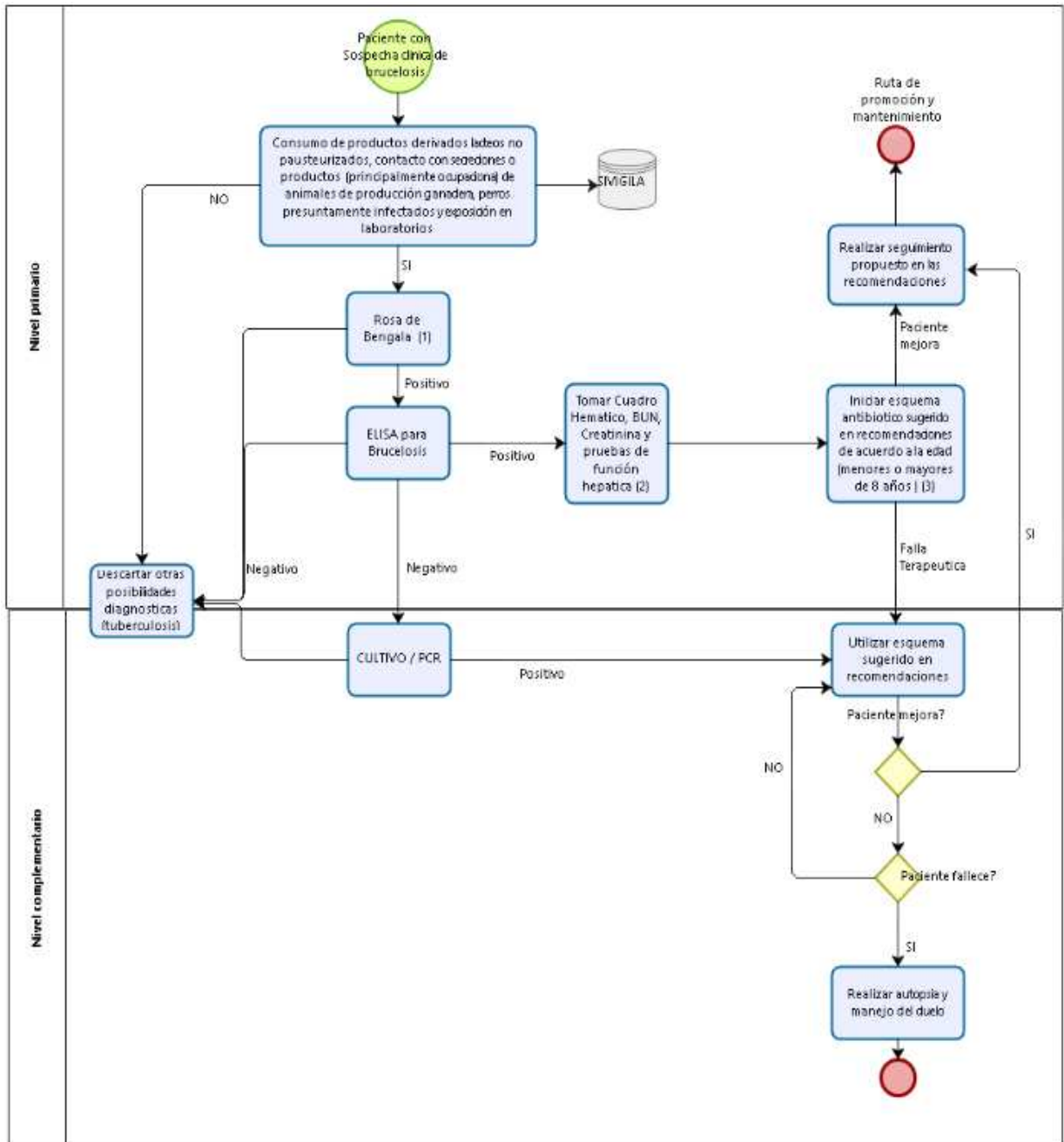
Seguimiento

- ❖ Debe realizarse seguimiento cada mes durante el tratamiento. Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte a favor
 - Realizar historia clínica completa
 - Realizar toma de paraclínicos de control el primer mes, al tercer mes del tratamiento y al finalizar el tratamiento.
 - Cuadro Hemático
 - Creatinina – BUN
 - ASAT, ALAT Y BILIRRUBINAS
 - Si se cuenta con gamma glutil transferasa y electrolitos séricos tomarlos
 - Examen físico exhaustivo con énfasis en posible afectación de órganos del paciente.
 - Controlar posibles efectos adversos del tratamiento instaurado, de llegar a presentarse diligenciar los formatos establecidos y reportar el caso
 - Según el proceso de evolución del paciente y la evaluación médica adecuada de ser necesario se realizara remisión inmediata a valoración por especialista.
- ❖ Se continuara con seguimiento a los 45 días pos tratamiento y luego cada seis meses hasta completar 1 año de seguimiento. Calidad de la evidencia alta, recomendación fuerte a favor.

Carrera 13 No.32-76 - Código Postal 110311, Bogotá D.C

Teléfono:(57-1)3305000 - Línea gratuita: 018000952525 Fax: (57-1)3305050 - www.minsalud.gov.co

Anexo1. Algoritmo de diagnóstico y manejo



(1) En caso de que el nexa epidemiológico sea por canino infectado se debe tomar prueba 2ME-PARP con el objetivo de detectar anticuerpos contra *Brucella canis*.

(2) Si se dispone o se cuenta con gamma glutil transferasa y electrolitos séricos, tomarlos.

(3) En pacientes adultos mayores o pacientes con hepatopatías o nefropatías se deben ajustar las dosis con función renal y hepática. Evite uso de tetraciclinas en niños pues afecta los procesos de dentición y en gestantes evaluar el caso según necesidad por parte de un equipo médico integral.

Carrera 13 No.32-76 - Código Postal 110311, Bogotá D.C

Teléfono:(57-1)3305000 - Línea gratuita: 018000952525 Fax: (57-1)3305050 - www.minsalud.gov.co

Anexo 2. Códigos Únicos de prestación de Servicios - CUPS

CÓDIGO	PROCEDIMIENTO	COBERTURA
90.1.2.03	Brucella cultivo	Cubierta
90.6.0.10	Brucella abortus anticuerpos Ig G Semiautomatizada o Automatizada	No Cubierta
90.6.0.11	Brucella abortus anticuerpos Ig M semiautomatizada o automatizado	No Cubierta
90.6.0.12	Brucella spp anticuerpos semiautomatizado	No Cubierta
90.6.0.13	Brucella spp anticuerpos manual (Rosa de Bengala)	No Cubierta
90.2.2.07	Hemograma I (hemoglobina hematocrito y leucograma) manual	Cubierta
90.2.2.08	Hemograma II (Hemoglobina hematocrito recuento de eritrocitos índices eritrocitarios leucograma recuento de plaquetas e índices plaquetarios) semiautomatizado	Cubierta
90.2.2.09	hemograma III (hemoglobina hematocrito recuento de eritrocitos índices eritrocitarios leucograma recuento de plaquetas índices plaquetarios y morfología electrónica) automatizado	Cubierta
90.2.2.10	Hemograma IV (hemoglobina hematocrito recuento de eritrocitos índices eritrocitarios leucograma recuento de plaquetas índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma) automatizado	Cubierta
90.3.8.22	Creatina	Cubierta
90.3.8.56	Nitrógeno Ureico	Cubierta
90.3.8.66	Transaminasa Glutámico-Pirúvica [Alanino Amino Transferasa]	Cubierta
90.3.8.67	Transaminasa Glutámico Oxalacética [Aspartato Amino Transferasa]	Cubierta
90.3.8.09	Bilirrubinas total y directa	Cubierta
89.0.2.01	Consulta de Primera vez por Medicina General	Cubierta

Fuente: Resolución 1132 de 2017

Carrera 13 No.32-76 - Código Postal 110311, Bogotá D.C

Teléfono:(57-1)3305000 - Línea gratuita: 018000952525 Fax: (57-1)3305050 - www.minsalud.gov.co

Anexo 3. Códigos ATC

Código ATC*	PRINCIPIO ACTIVO	COBERTURA
JO1AA02	Doxiciclina	Incluye todas las concentraciones y formas farmacéuticas, salvo formas farmacéuticas que modifican la liberación del principio activo
JO4AB02	Rifampicina	Incluye todas las concentraciones y formas farmacéuticas consideradas necesarias por el ministerio de salud y protección social para cada programa
JO1GA01	Estreptomicina (sulfato)	Incluye todas las concentraciones y formas farmacéuticas consideradas necesarias por el ministerio de salud y protección social para cada programa
JO1GB03, SO1AA11	Gentamicina (sulfato)	Incluye todas las concentraciones y formas farmacéuticas, salvo formas farmacéuticas de administración tópica
JO1EE01	Trimetoprim + Sulfametoxazol	Incluye todas las concentraciones y formas farmacéuticas

Tomado del anexo 1 de la Resolución 6408 de 2016

* *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*

Carrera 13 No.32-76 - Código Postal 110311, Bogotá D.C

Teléfono:(57-1)3305000 - Línea gratuita: 018000952525 Fax: (57-1)3305050 - www.minsalud.gov.co

BIBLIOGRAFÍA

- Barua A, Kumar A, Thavaselvam D, Mangalgi S, Prakash A, Tiwari S, Arora S, Sathyaseelan K. Isolation & characterization of *Brucella melitensis* isolated from patients suspected for human brucellosis in India. *Indian J Med Res.* 2016 May;143(5):652-8. doi: 10.4103/0971-5916.187115. PubMed PMID: 27488010; PubMed Central PMCID: PMC4989840.
- Zhang HL, Mnzava KW, Mitchell ST, Melubo ML, Kibona TJ, Cleaveland S, Kazwala RR, Crump JA, Sharp JP, Halliday JE. Mixed Methods Survey of Zoonotic Disease Awareness and Practice among Animal and Human Healthcare Providers in Moshi, Tanzania. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016 Mar 4;10(3):e0004476. doi: 10.1371/journal.pntd.0004476. PubMed PMID: 26943334; PubMed Central PMCID: PMC4778930.
- Vered O, Simon-Tuval T, Yagupsky P, Malul M, Cicurel A, Davidovitch N. The Price of a Neglected Zoonosis: Case-Control Study to Estimate Healthcare Utilization Costs of Human Brucellosis. *PLoS One.* 2015 Dec 15;10(12):e0145086. doi: 10.1371/journal.pone.0145086. PubMed PMID: 26669738; PubMed Central PMCID: PMC4687650.
- Arabestani MR, Rastiany S, Kazemi S, Mousavi SM. Conventional, molecular methods and biomarkers molecules in detection of septicemia. *Adv Biomed Res.* 2015 Jun 4;4:120. doi: 10.4103/2277-9175.158027. Review. PubMed PMID: 26261822; PubMed Central PMCID: PMC4513309.
- Kawano-Dourado L, Peirera DA, Kawassaki Ade M, Dolhnikoff M, Silva MV, Kairalla RA. Lymphadenopathy and fever in a chef during a stay in Europe. *J Bras Pneumol.* 2015 Mar-Apr;41(2):191-5. doi: 10.1590/S1806-37132015000004412. Review. English, Portuguese. PubMed PMID: 25909155; PubMed Central PMCID: PMC4428857.
- Sohrabi M, Mohabati Mobarez A, Khoramabadi N, Hosseini Doust R, Behmanesh M. Efficient diagnosis and treatment follow-up of human brucellosis by a novel quantitative TaqMan real-time PCR assay: a human clinical survey. *J Clin Microbiol.* 2014 Dec;52(12):4239-43. doi: 10.1128/JCM.01819-14. PubMed PMID: 25275001; PubMed Central PMCID: PMC4313293.
- Zolzaya B, Selenge T, Narangarav T, Gantsetseg D, Erdenechimeg D, Zinsstag J, Schelling E. Representative seroprevalences of human and livestock brucellosis in two Mongolian provinces. *Ecohealth.* 2014 Sep;11(3):356-71. doi: 10.1007/s10393-014-0962-7. PubMed PMID: 25012215; PubMed Central PMCID: PMC4111879.
- Díez JG, Coelho AC. An evaluation of cattle farmers' knowledge of bovine brucellosis in northeast Portugal. *J Infect Public Health.* 2013 Oct;6(5):363-9. doi: 10.1016/j.jiph.2013.04.008. PubMed PMID: 23999332.
- Fanni F, Shahbaznejad L, Pourakbari B, Mahmoudi S, Mamishi S. Clinical manifestations, laboratory findings, and therapeutic regimen in hospitalized children with brucellosis in an Iranian Referral Children Medical Centre. *J Health Popul Nutr.* 2013 Jun;31(2):218-22. PubMed PMID: 23930340; PubMed Central PMCID: PMC3702343.

Carrera 13 No.32-76 - Código Postal 110311, Bogotá D.C

Teléfono:(57-1)3305000 - Línea gratuita: 018000952525 Fax: (57-1)3305050 - www.minsalud.gov.co

Shetty RK, Madken M, Naha K, Vivek G. Successful management of native-valve Brucella endocarditis with medical therapy alone. *BMJ Case Rep.* 2013 Jun 21;2013. pii: bcr2013200086. doi: 10.1136/bcr-2013-200086. PubMed PMID: 23813523; PubMed Central PMCID: PMC3703083.

Karsen H, Tekin Koruk S, Duygu F, Yapici K, Kati M. Review of 17 cases of neurobrucellosis: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Arch Iran Med.* 2012 Aug;15(8):491-4. doi: 012158/AIM.0010. PubMed PMID: 22827786.

Karagiannis I, Mellou K, Gkolfinopoulou K, Dougas G, Theocharopoulos G, Vourvidis D, Ellinas D, Sotolidou M, Papadimitriou T, Vorou R. Outbreak investigation of brucellosis in Thassos, Greece, 2008. *Euro Surveill.* 2012 Mar 15;17(11). pii: 20116. PubMed PMID: 22449868.

Gemechu MY, Gill JP, Arora AK, Ghatak S, Singh DK. Polymerase chain reaction (PCR) assay for rapid diagnosis and its role in prevention of human brucellosis in Punjab, India. *Int J Prev Med.* 2011 Jul;2(3):170-7. PubMed PMID: 21811660; PubMed Central PMCID: PMC3143531.

Ceran N, Turkoglu R, Erdem I, Inan A, Engin D, Tireli H, Goktas P. Neurobrucellosis: clinical, diagnostic, therapeutic features and outcome. Unusual clinical presentations in an endemic region. *Braz J Infect Dis.* 2011 Jan-Feb;15(1):52-9. PubMed PMID: 21412590.

Akhvlediani T, Clark DV, Chubabria G, Zenaishvili O, Hepburn MJ. The changing pattern of human brucellosis: clinical manifestations, epidemiology, and treatment outcomes over three decades in Georgia. *BMC Infect Dis.* 2010 Dec 9;10:346. doi: 10.1186/1471-2334-10-346. PubMed PMID: 21143881; PubMed Central PMCID: PMC3004911.

Gul HC, Erdem H, Bek S. Overview of neurobrucellosis: a pooled analysis of 187 cases. *Int J Infect Dis.* 2009 Nov;13(6):e339-43. doi: 10.1016/j.ijid.2009.02.015. Review. PubMed PMID: 19428283.

Cay S, Cagirci G, Maden O, Balbay Y, Aydogdu S. Brucella endocarditis – a registry study. *Kardiol Pol.* 2009 Mar;67(3):274-80. PubMed PMID: 19378233.

Al-Majali AM, Talafha AQ, Ababneh MM, Ababneh MM. Seroprevalence and risk factors for bovine brucellosis in Jordan. *J Vet Sci.* 2009 Mar;10(1):61-5. PubMed PMID: 19255525; PubMed Central PMCID: PMC2801095.

Gul HC, Erdem H, Gorenek L, Ozdag MF, Kalpakci Y, Avci IY, Besirbellioglu BA, Eyigun CP. Management of neurobrucellosis: an assessment of 11 cases. *Intern Med.* 2008;47(11):995-1001. PubMed PMID: 18520109.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC).. Laboratory-acquired brucellosis--Indiana and Minnesota, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008 Jan 18;57(2):39-42. PubMed PMID: 18199967.

Lim HS, Min YS, Lee HS. [Investigation of a series of brucellosis cases in Gyeongsangbuk-do during 2003-2004]. *J Prev Med Public Health.* 2005 Nov;38(4):482-8. Korean. PubMed PMID: 16358836.

Carrera 13 No.32-76 - Código Postal 110311, Bogotá D.C

Teléfono:(57-1)3305000 - Línea gratuita: 018000952525 Fax: (57-1)3305050 - www.minsalud.gov.co

Affi S, Earhart K, Azab MA, Youssef FG, El Sakka H, Wasfy M, Mansour H, El Oun S, Rakha M, Mahoney F. Hospital-based surveillance for acute febrile illness in Egypt: a focus on community-acquired bloodstream infections. *Am J Trop Med Hyg.* 2005 Aug;73(2):392-9. PubMed PMID: 16103611.

Kyebambe PS. Acute brucella meningomyeloencephalo-spondylosis in a teenage male. *Afr Health Sci.* 2005 Mar;5(1):69-72. PubMed PMID: 15843135; PubMed Central PMCID: PMC1831902.

Lober WB, Trigg LJ, Karras BT, Bliss D, Ciliberti J, Stewart L, Duchin JS. Syndromic surveillance using automated collection of computerized discharge diagnoses. *J Urban Health.* 2003 Jun;80(2 Suppl 1):i97-106. PubMed PMID: 12791784; PubMed Central PMCID: PMC3456541.

Urriaga M, Irisarri F, Zabala A. [Diseases of Compulsory Notification (DCN) in Navarra. 2002]. *An Sist Sanit Navar.* 2003 Jan-Apr;26(1):99-108. Spanish. PubMed PMID: 12759714.

Lang R, Shasha B, Rubinstein E. Therapy of experimental murine brucellosis with streptomycin alone and in combination with ciprofloxacin, doxycycline, and rifampin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 Nov;37(11):2333-6. PubMed PMID: 8285615; PubMed Central PMCID: PMC192388.

Staszkievicz J, Lewis CM, Colville J, Zervos M, Band J. Outbreak of *Brucella melitensis* among microbiology laboratory workers in a community hospital. *J Clin Microbiol.* 1991 Feb;29(2):287-90. PubMed PMID: 2007637; PubMed Central PMCID: PMC269755.

Zimmerman SJ, Gillikin S, Sofat N, Bartholomew WR, Amsterdam D. Case report and seeded blood culture study of *Brucella* bacteremia. *J Clin Microbiol.* 1990 Sep;28(9):2139-41. PubMed PMID: 2121795; PubMed Central PMCID: PMC268124.

Ariza J, Gudiol F, Pallarés R, Rufi G, Fernández-Viladrich P. Comparative trial of rifampin-doxycycline versus tetracycline-streptomycin in the therapy of human brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985 Oct;28(4):548-51. PubMed PMID: 4073878; PubMed Central PMCID: PMC180303.

Carrera 13 No.32-76 - Código Postal 110311, Bogotá D.C

Teléfono:(57-1)3305000 - Línea gratuita: 018000952525 Fax: (57-1)3305050 - www.minsalud.gov.co