

Recomanacions per al control de la brucel·losi a Catalunya*

X. Ariza, E. Esteban†, A. Foz, R. Díaz, R. Mora, J. Ollé, A. Rodríguez-Torres i A. Segura

Introducció

La brucel·losi humana es coneix al nostre país també amb els noms de febre de Malta i, en ocasions, de febre ondulant i de melitocòccia. Tanmateix, l'expressió brucel·losi ofereix nombrosos avantatges i hi ha una marcada tendència a incrementar-ne l'ús, per la qual cosa utilitzarem exclusivament aquesta denominació.

La brucel·losi és una de les zoonosis més importants i més difoses a Catalunya. Cabres, ovelles i bòvids són els hosts naturals més freqüents de la brucel·la, en els quals es desenvolupa el seu cicle natural; només de forma ocasional passa a l'home, a partir del qual la infecció no es difon. En condicions habituals el contagi interhumà és excepcional.

Malgrat que la malaltia fou individualitzada fa més de cent anys, alguns dels seus aspectes no són coneguts en tots els detalls i encara ara romanen conceptes sobre ella que no corresponen a la realitat.

Quant a la seva etiologia, sabem amb certesa quines són les bacteries que la produeixen i llurs característiques. La clínica és bigarrada i amb freqüència és possible arribar al diagnòstic clínic de presumpció. No obstant això, a vegades és difícil una orientació precisa. Els mètodes emprats en el diagnòstic de laboratori són extraordinàriament útils; la demostració de la presència de brucel·les mitjançant el cultiu és definitiva: les proves serològiques, sovint molt útils, a vegades són d'interpretació difícil.

El tractament s'ha beneficiat, en gran manera, de l'ús dels antimicrobians actuals. Amb tot, algunes localitzacions (meningitis, endocarditis), les característiques dels pacients (nens, embarassades) i l'eventualitat de les recaigudes, continuen plantejant problemes terapèutics.

Com que és una malaltia que afecta sobretot els animals, l'epidemiologia de la brucel·losi humana està condicionada per les característiques de la brucel·losi animal, la qual cosa explica que molts metges no estiguin prou familiaritzats amb determinats aspectes de la malaltia.

L'objecte d'aquest informe és el de presentar, amb criteris eminentment pràctics, les opinions d'un grup de treball referides a les condicions actuals de la brucel·losi a Catalunya, amb una atenció especial als aspectes diagnòstics, terapèutics i profilàctics.

Epidemiologia

La brucel·losi humana pot ser produïda per quatre espècies del gènere *Brucella*: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* i *B. canis*. Al nostre país l'espècie més freqüentment responsable és *B. melitensis* amb un 98 % d'aïllaments, encara que pot trobar-se també *B. abortus* (1,12 %)¹·².

Moltes espècies animals poden ser reservori de la infecció, però del punt de vista sanitari el reservari més important és el bestiar. Cal destacar l'afectació econòmica, prou important, de la ramaderia ovina, caprina i bovina. Les pèrdues atribuïbles a la malaltia entre els animals són de l'ordre de 15.000 milions de pessetes anuals a Espanya³. A Catalunya podrien superar els 500 milions de pessetes l'any.

Hom estima que un 15 % del ramat boví i un percentatge una mica superior de la cabana ovina i de caprins estaria contaminada. Les espècies de *Brucella* que els afecten són, sobretot, *abortus* en els bòvids; encara que poden infectar-se també amb *B. melitensis* i, ocasionalment, amb *B. suis*, i *B. melitensis* la resta. Alguns ramats, en general explotacions familiars de dimensions reduïdes, podrien estar al marge de la vigilància veterinària.

En els animals infectats la manifestació més important és l'avortament i el fetus és el principal contaminador de brucel·les. Quan l'avortament no s'esdevé i la gestació culmina, els exsudats vaginals són el vehicle principal d'excrecció de brucel·la. Durant el període d'al·letament s'excreten per la llet. L'animal roman portador fins a una nova gestació. Els casos de brucel·losi animal inaparent constitueixen una font d'infecció important.

Les brucel·les sobreviuen entre dues i quatre setmanes al sol, a la roba bruta i als excrements líquids dels animals. També es mantenen bastant de temps a la carn refrigerada, encara que no es coneix prou bé aquest producte com a vehicle de transmissió. Tampoc no disposem de dades precises sobre la contagiositat de l'aigua de fonts contaminades per animals infectats que s'abeuren a les proximitats d'aquestes fonts.

Sessió del dia 9 de maig de 1985.

* Societat Catalana de Salut Pública. Societat Catalana de Malalties Infeccioses.

Ann Med (Barc) 1987; 73:10-16.

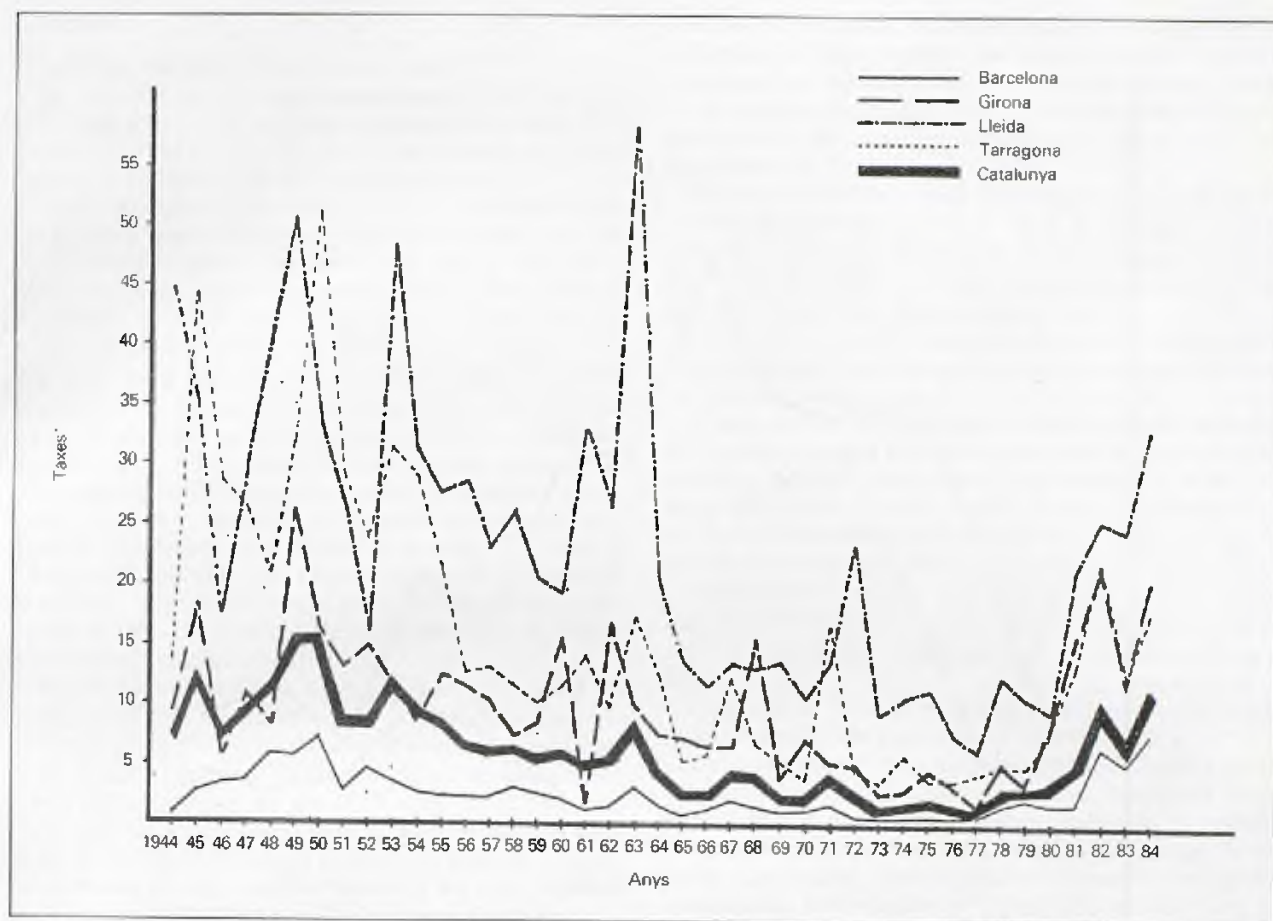


Fig. 1. Evolució de les taxes de brucel·losi a Catalunya per provincies. Anys 1944-1984. Font: Butlletí Epidemiològic de Catalunya, BEC VI: 1985: 29-32. (*) Les taxes estan calculades per 100.000 habitants (no estandarditzades).

Els orígens d'infecció més importants per a l'home són la llet i els derivats làctics contaminats, les despulles d'escorxador, les pells, els fems, etc. El contagi pot produir-se per ingestió, contacte, inoculació i inhalació.

Aproximadament el 70 % dels pacients s'infecta per via digestiva, mitjançant la ingesta de llet fresca de cabra, ovella o vaca, o dels seus derivats, principalment, formatge fresc i mató. La majoria dels malalts de les ciutats adquireixen així la malaltia.

El formatge fresc d'ovella i de cabra pot consumir-se en zones allunyades dels focus d'animals infectats, la qual cosa cal tenir present en establir una orientació diagnòstica adient.

La majoria dels pacients amb antecedents de contagi directe procedeixen d'àrees rurals i s'encomanen a l'atendre els animals en el moment de l'avortament. Els ramaders, pastors, treballadors d'escorxadors i veterinaris, constitueixen un grup de risc elevat. És difícil de determinar, però, si la transmissió en aquestes persones és per via conjuntival, respiratòria o cutània.

D'altres mecanismes de contagi, com ara les transfusions o la via materno-fetal, són molt poc freqüents. No hi ha dades concloents que demostrin el contagi sexual. Finalment, una altra forma d'adquisició s'esdevé als laboratoris on es manipulen cultius de brucel·les. La infecció accidental per aerosols s'ha confirmat plenament.

El predomini d'una o altra via de transmissió depèn de les circumstàncies de cada pacient. La residència (ru-

ral o urbana) o l'ocupació d'aquest té gran importància.

El període d'incubació és molt variable. Generalment dura entre 5 i 30 dies. En la majoria dels casos oscil·la entre els 10 i 20 dies encara que pot perllongar-se fins a uns mesos.

La presentació de casos de brucel·losi pot ser esporàdica o en brots epidèmics, generalment limitats. Catalunya mostra una situació endèmica amb una menor incidència que la del conjunt de l'Estat espanyol, encara que la distribució geogràfica és molt irregular. En tractar-se d'una malaltia de declaració obligatòria pot estimar-se l'evolució de la incidència a partir de les taxes de notificació. D'ençà l'any 1944, el nombre de casos de brucel·losi comunicats a Catalunya presenten un màxim corresponent al 1950, data des de la qual hi ha una disminució persistent fins el 1977, llevat dels anys 1953 i 1963. Des del 1977 s'observa un increment progressiu, de manera que el nombre màxim de notificacions durant tot el període pertoca al 1984. Cal considerar que aquest augment reflecteix, ni que sigui parcialment, l'ampliació de la cobertura de la declaració que té lloc a partir de l'any 1981 (fig. 1).

La taxa de notificació de brucel·losi a Catalunya fou de 11,06 per 100.000 habitants durant el 1984, el que vol dir 659 declaracions. Tanmateix, les taxes provincials mostren valors molt dispersos. La més baixa és la de Barcelona, amb 7,87, seguida per Tarragona i Girona, amb 17,56 i 19,92, respectivament. La més elevada és la

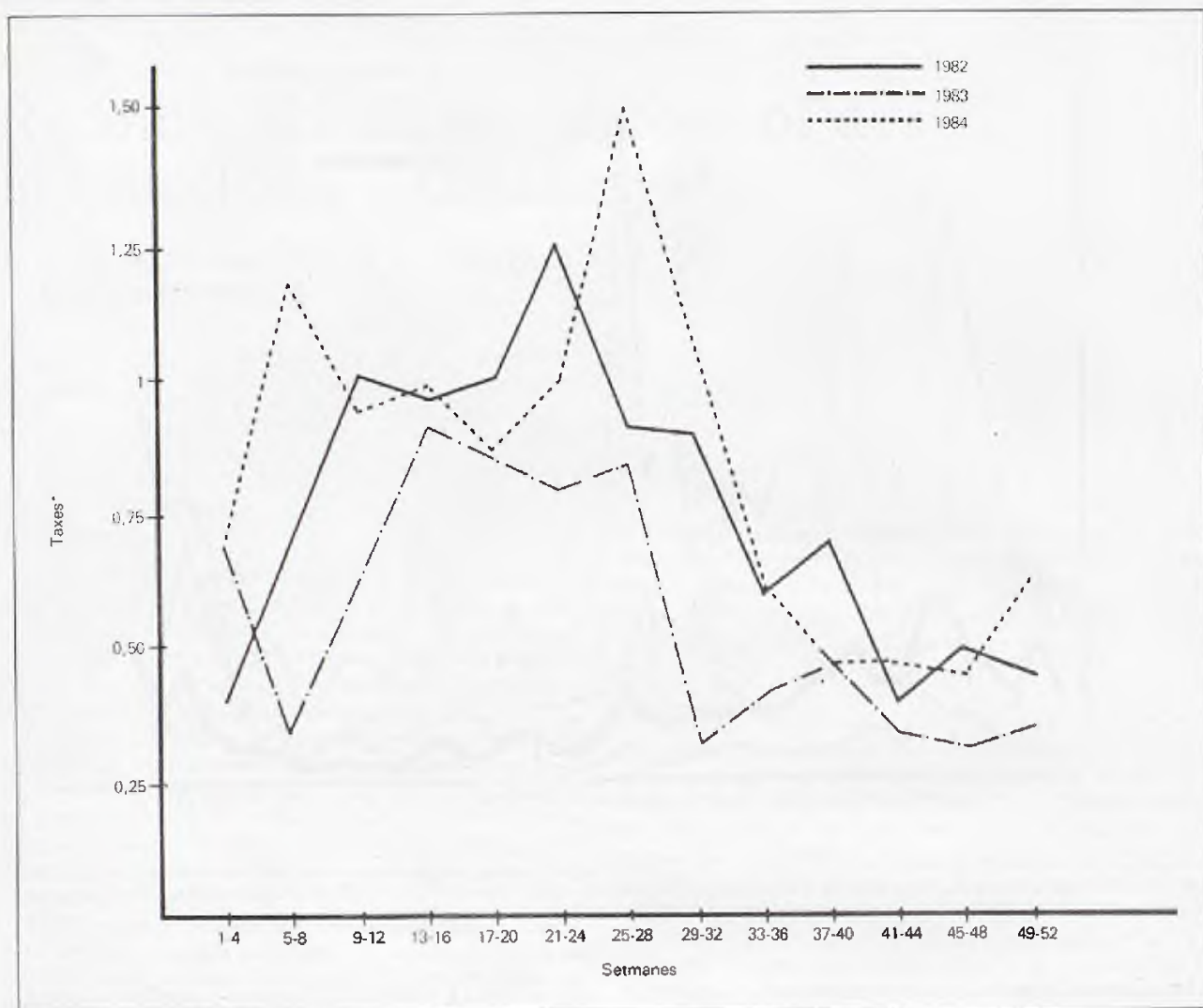


Fig. 2. Evolució de les taxes de notificació de brucel·losi a Catalunya, per grups de quatrissetmanes. Anys 1982-1984. Font: BEC: VI 1985; 29-32. (*) Les taxes estan calculades per 100.000 habitants (no estandarditzades).

de Lleida, amb 31,8 la qual supera la mitjana espanyola. El nombre total de notificacions enregistrades aquell any a tot l'Estat fou de 8.698, amb una taxa de 22,33 per 100.000 habitants.

La letalitat atribuïble a la brucel·losi pot estimar-se mitjançant l'estudi de la mortalitat comunicada a les butlletes estadístiques de defunció. Durant el quinquenni 1975-79 aquesta letalitat fou del 0,63 % a Catalunya. La mortalitat pertoca a homes més grans de 55 anys. La mort gairebé sempre és el resultat d'una endocarditis.

La informació disponible sobre la morbiditat per edat, sexe i professió és encara parcial i migrada. No obstant això, pot acceptar-se que es produeix més freqüentment en els homes (unes quatre vegades superior a l'afectació de les dones) i en l'edat adulta.

També s'observa un predomini estacional marcat, segurament relacionat amb les característiques de la infecció en els animals, de forma que la notificació de casos mostra un augment gradual fins a juny-juliol per arribar al mínim durant l'hivern (fig. 2).

Hem esmentat el caràcter de malaltia de declaració obligatòria de la brucel·losi. La sospita d'un nou cas de

malaltia ha de ser comunicada a l'autoritat sanitària mitjançant notificació individualitzada. En cas de brot epidèmic cal declarar-ho urgentment. La millora de la qualitat de la informació haurà de servir per augmentar el coneixement de l'epidemiologia de la malaltia i, per això, per establir un control efectiu que redueixi les xifres d'incidència i de complicacions a nivells més acceptables sanitàriament.

A Catalunya, el Departament d'Agricultura, Ramaderia i Pesca du a terme programes de sanejament ramader que inclouen la vacunació massiva de les femelles joves amb l'ús de vacunes *B. abortus* B-19 per a vaques i *B. melitensis* Rev-1 per a ovelles i cabres. No obstant això, la magnitud de la brucel·losi animal i humana és, encara, excessiva. El problema dels animals no controlats i la persistència de la venda ambulat de productes làctics exigeix l'adopció d'un programa coordinat d'activitats per aconseguir la disminució del nombre d'afectats i, eventualment, l'eradicació de la malaltia humana.

En determinades circumstàncies la brucel·losi és una malaltia professional i com a tal és reconeguda per la legislació sobre patologia laboral.

Clínica

Manifestacions generals

La malaltia es caracteritza pel seu polimorfisme, el curs, amb freqüència ondulant, i la possibilitat que afecti qualsevol òrgan del cos. No hi ha una presentació clínica pròpia de cadascuna de les espècies de *Brucella*.

No és infreqüent que deixada a la seva evolució natural guareixi espontàniament després d'algunes ones febrils. Altres vegades s'estableix una localització de la infecció que pot adquirir un protagonisme clínic notable. Finalment, el procés pot no resoldre's espontàniament i tendir a la recurrència i a la cronicació.

L'inici de la malaltia difereix d'uns casos a d'altres. Habitualment és sobtat, amb febre alta, en general ben tolerada, calfreds, sudació profusa, cefalea, cruiximent i artromiàlgies. Altres pacients comencen de manera més dissimulada, amb febrícula, astènia i artràlgies erràtiques. El primer símptoma, a vegades, pot ser una localització visceral o osteoarticular, sense febre. L'exposició d'aquestes situacions com a formes clíniques diferents no té una utilitat especial perquè totes elles indiquen activitat de la infecció i no condicionen, per elles mateixes, una resposta terapèutica diferent.

El patró clínic observat depèn, en cert grau, del medi social de l'afectat. Als nuclis urbans, el 75 % del malalts van al metge entre els 8 i els 30 dies d'evolució, amb febre quasi sempre contínua. El quadre clàssic de febre ondulant s'aprecia només en un 20 % dels casos. Al medi rural, amb un desenvolupament menor dels serveis sanitaris, la sol·licitud d'atenció mèdica pot endarrerir-se, de manera que és més freqüent observar un curs ondulant de la malaltia i la presència de formes insidioses.

La denominació de brucel·losi crònica s'ha aplicat amb certa confusió a diverses situacions clíniques. En ocasions es refereix a la llarga evolució de la malaltia (més de 6 mesos), mentre que en altres casos sol expressar una simptomatologia especialment insidiosa o inespecífica i, fins i tot, s'usa per anomenar les formes localitzades osteoarticulares o viscerales. En qualsevol cas, més important que parlar de brucel·losi aguda o crònica és intentar d'esbrinar si hi ha malaltia activa i, per tant, tributària de tractament antibiòtic. És fonamental, però, determinar si hi ha eventuais localitzacions de la infecció perquè aquestes poden implicar un curs clínic i una terapèutica específica.

Formes localitzades

El progrés sanitari i l'antibiòteràpia han determinat una substancial disminució de la freqüència i també de les característiques de les diverses localitzacions de la brucel·losi. És probable que al medi rural pugui romanre un percentatge superior de les complicacions clàssiques.

Les formes localitzades són menys freqüents en els nens, en els quals la malaltia sol ser més benigna⁵.

Les localitzacions poden presentar-se en qualsevol fase de la malaltia, soles o acompanyades d'altres símptomes generals i sovint associades entre elles.

Entre les afectacions de l'aparell locomotor, la freqüència de les quals difereix àmpliament segons les diverses estadístiques⁶⁻⁸, llevat de les artromiàlgies erràtiques i de la inflamació dels teixits tous periarticulars. Al nostre país la sacroileïtis és avui dia la més freqüent (una mica

més del 10 %); afecta predominantment la població jove i provoca moltes vegades un quadre clínic enganyós. L'espondilitis (aproximadament més del 5 % dels casos) és, al contrari, típica dels malalts més grans de 50 anys⁹ i produeix un dolor persistent amb una notable impotència funcional.

La neurobrucel·losi, molt esmentada als tractats tradicionals, actualment és rara (1 %) i es manifesta sovint com una meningitis d'evolució variable, amb encefalitis concomitant o sense, o bé com un abscess epidural conseqüència, en general, d'una espondilitis.

Una tercera part dels pacients té tos, de vegades amb una expectoració discreta, però sovint amb una radiografia toràcica normal.

Menys del 10 % dels malalts tenen diarrea. Més del 60 % presenten una hepatomegalia tova que pot coexistir amb una alteració inespecífica i poc intensa de la bioquímica hepàtica. La meitat desenvolupa esplenomegalia i un 25 % adenopaties múltiples. Prop del 8 % dels barons té orquitis, sense que acostumi a deixar seqüeles.

Probablement, el risc d'avortament de la dona embarassada amb brucel·losi no és més gran que el que pertoca a d'altres infeccions bacterianes amb bacterièmia i febre.

Prop del 6 % dels pacients pateixen un exantema màculo-papular de predomini a les extremitats.

L'endocarditis és la localització més significativa per la seva gravetat. Hom estima que la seva freqüència és de l'ordre del 2 % entre els malalts hospitalitzats. És responsable de la majoria de les defuncions. El seu curs és en molts casos agut, amb sèpsia difícilment controlable, inestabilitat hemodinàmica i embòlies perifèriques; la majoria de vegades cal un recanvi valvular en la fase activa de la infecció.

Diagnòstic

El diagnòstic de la brucel·losi humana ha de basar-se, sempre que sigui possible, en els resultats obtinguts amb els mètodes de laboratori. A les comarques on la brucel·losi és endèmica els metges coneixen prou bé la malaltia i estableixen diagnòstics de presumpció molt valuosos, confirmats gairebé sempre pels mètodes de laboratori.

Els mètodes diagnòstics es basen en l'aïllament del germen i/o en la demostració d'una resposta immunològica específica. Malgrat que en la patogènia i l'evolució de la brucel·losi pot demostrar-se una resposta immunològica de tipus humoral i cel·lular, només té aplicació pràctica amb finalitat diagnòstica la demostració d'una resposta humoral, és a dir, les proves serològiques.

Demostració de l'agent etiològic

El mètode més útil és l'hemocultiu¹⁰⁻¹¹. En ocasions pot aïllar-se la brucel·la a partir del líquid cefalo-raquidi, del líquid articular, del pus d'abscessos i, menys vegades, de l'orina, dels esputs, etc. Les brucel·les requereixen medis de cultiu especials i, com que el seu creixement és lent, cal indicar la nostra sospita al microbiòleg per tal que mantingui els cultius en observació durant 5 o 6 setmanes abans de donar-los per negatius. Mentre que la tècnica de l'hemocultiu i dels cultius a partir de líquid cefalo-raquidi, articular, pus i medul·la és senzilla, l'aïllament a partir de productes habitualment contaminats requereix tècniques especialitzades.

L'hemocultiu pot ser positiu en qualsevol moment de la malaltia. Naturalment, la probabilitat d'obtenir un resultat positiu és més alta a la fase aguda, durant períodes febrils quan encara no s'ha instaurat un tractament antibiòtic; en aquestes condicions un hemocultiu practicat correctament i, si és possible, repetit en dos moments diferents el mateix dia i sembrant cada vegada dos flascons, pot ser positiu en un 90 % dels malalts.

El mètode més utilitzat és el de Ruiz Castañeda. A la gran majoria dels casos es demostra la positivitat entre el setè i el vint-i-unè dia després de la sembra de la sang. Fóra convenient que els metges estiguessin capacitats per obtenir una mostra adequada de sang per a l'hemocultiu. Per això, és imprescindible seguir unes normes estrictes en la presa de la sang: desinfecció amb tintura de iode i a continuació amb alcohol de la zona que s'ha de punxar i punció immediata amb material d'un sol ús (agulla i xeringa) i sembra directa en el flascó prèvia desinfecció, també amb iode i alcohol, del disc de goma del tap. Al comerç hi ha models diversos de flascons, amb sistemes diferents de tancament; cal, òbviament, adaptar-s'hi. Hi ha dispositius amb els quals la sang passa directament al medi de cultiu. Els metges interessats a conèixer bé aquests detalls convé que demanin a un bacteriòleg clínic que els ho mostri.

La identificació de la brucel·la aïllada, genèricament la pot aconseguir qualsevol laboratori. En canvi, la identificació de l'espècie i de la biovarietat és difícil i pertoca a centres especialitzats. Convé no oblidar que la manipulació dels cultius de *Brucella* és perillosa fins al punt que les infeccions bacterianes més freqüentment adquirides al laboratori són les brucel·losis.

Mètodes serològics

Els mètodes serològics^{10,12} són els més emprats al nostre país. Pot ser convenient recórrer-hi fins i tot als malalts diagnosticats mitjançant l'hemocultiu.

Per obtenir la mostra de sang per a les proves serològiques cal utilitzar material estèril. No cal que el pacient estigui dejú, però és aconsellable. És indiferent el moment de la presa. No cal afegir cap anticoagulant.

El mètode serològic més emprat és l'aglutinació. Hi ha moltes variants d'aquesta, de les quals l'aglutinació en tub i la prova del rosa de Bengala (aglutinació en placa) són les més utilitzades.

És indiferent l'espècie de *Brucella* que s'hagi fet servir per obtenir l'antigen (suspensió aglutinant) perquè la *B. melitensis*, la *B. abortus* i la *B. suis* tenen els mateixos antígens de superfície i així, per exemple, a Espanya s'utilitzen molt les suspensions antigèniques de *B. abortus* per al diagnòstic de les brucel·losis humanes, les quals són causades, gairebé sempre, per *B. melitensis*. No és justificat, doncs, emprar suspensions específiques d'espècie a les aglutinacions.

La tècnica de la seroaglutinació és simple, assequible a tots els laboratoris i les suspensions antigèniques comercials són, gairebé sempre, d'una qualitat excel·lent. La reacció de fixació de complement requereix una tècnica molt més complexa i, si es vol treballar de manera estandaritzada, no és a l'abast de qualsevol laboratori. La prova de Coombs anti-*Brucella* ocupa una posició intermèdia quant a la seva complexitat tècnica.

La prova del rosa de Bengala, prova d'aglutinació en placa de lectura ràpida, és d'un valor considerable. Prac-

ticada amb un antigen de garantia, mantingut en condicions adequades i manipulat amb tots els ets i uts, aquesta prova és extraordinàriament sensible i específica.

El valor de l'aglutinació és considerable i, els títols més elevats s'observen en els malalts amb brucel·losi aguda. La seroconversió (demostració de l'aparició d'anticossos anti-*Brucella* o augment del títol d'aquests, quatre o més vegades superior a l'inicial) per tal que sigui vàlida requereix l'estudi simultani d'ambdues mostres de sèrum. La seva observació no arriba, al nostre ambient, ni al 20 % del casos¹³.

L'estudi, seriàtic dels anticossos en el decurs de la brucel·losi, ha demostrat que la prova serològica, el títol de la qual disminueix més ràpidament, és l'aglutinació. En efecte, pot negativitzar-se als tres o quatre mesos de la guarició clínica del procés. No obstant això, sovint roman positiva, malgrat la guarició clínica, més de nou mesos, fins i tot amb títols relativament elevats (1/80-1/320). Els títols aglutinants dels malalts de brucel·losi "crònica" acostumen a ser molt baixos.

Amb la prova de Coombs anti-*Brucella* (o de l'antiglobulina) els títols són pràcticament sempre superiors als de l'aglutinació (mai inferiors), especialment en els pacients que estan en una fase evolutiva avançada de la malaltia. En aquest moment de l'evolució, la malaltia es caracteritza per donar títols baixos d'aglutinació. D'aquí que els valors de la prova de Coombs puguin ser superiors que els de l'aglutinació.

La interpretació diagnòstica dels resultats de les proves serològiques requereix, inexcusablement, la consideració de les dades clíniques i dels antecedents del pacient. Amb una història recent compatible i en absència d'episodis previs de brucel·losi, títols aglutinants de 1/160 tenen un valor gairebé absolut. Títols aglutinants de 1/80 si s'acompanyen de títols de Coombs anti-*Brucella* superiors a 1/320 poden ser significatius.

En l'actualitat el mètode immunoenzimàtic ELISA és aplicable al diagnòstic serològic de moltes infeccions. Els resultats obtinguts en el diagnòstic de la brucel·losi¹⁴ són molt satisfactoris; ofereix l'avantatge de la fàcil determinació i quantificació dels anticossos anti-*Brucella* de les diverses classes (IgM, IgG i IgA). Habitualment, però, s'utilitza un antigen especial, la qual cosa, a més que cal una tecnologia complexa, limita la pràctica àmplia d'aquest mètode, almenys de manera immediata. És probable que en un futur pròxim l'ELISA esdevingui el mètode d'elecció.

No ens ocupem de la immunofluorescència indirecta perquè el valor d'aquest mètode és equiparable al del Coombs anti-*Brucella* amb l'inconvenient que requereix reactius i equipaments específics, a més de la subjectivitat de la lectura. De la mateixa manera pot prescindir-se de la reacció de fixació de complement, perquè la seva complexitat no compensa el valor dels resultats obtinguts.

La prova de la melitina i d'altres similars, emprades àmpliament en el passat, han perdut vigència. Llur positivitat indica l'existència d'una resposta immunològica de tipus cel·lular; podria tenir utilitat, però, en la pràctica d'enquestes epidemiològiques. Totes aquestes proves es basen en la injecció intradèrmica d'un antigen brucel·lar; en el cas de provocar una reacció inflamatòria local (la lectura es fa a les 48 hores) la prova es considera positiva. La possibilitat d'induir l'aparició d'anticossos anti-

Brucella és una altra de les raons perquè es desaconselli com a mètode diagnòstic.

El diagnòstic *falsament negatiu* de brucel·losi com a conseqüència del "fenomen de prozona" que s'observa ocasionalment, sobretot amb l'aglutinació, és molt poc freqüent i amb la tècnica habitual de les dilucions dobles progressives fins a la determinació de títols finals, utilitzada entre nosaltres, no té significació pràctica.

La producció d'anticossos anti-*Brucella* en processos no brucel·lars (resultats *falsament positius*) representa, sense dubte, una causa d'error. No obstant això, en el nostre medi aquesta és una causa d'error poc freqüent, perquè: a) la *tularèmia* no es diagnostica al país; b) els anticossos anti-*brucella* consecutius a la vacunació anti-colèrica acostumen a assolir títols d'aglutinació baixos, excepcionalment superiors a 1/80 i amb un títol de la prova de Coombs anti-*Brucella* que supera el de l'aglutinació, a tot estirar, en 2-4 dilucions; solen desaparèixer als pocs mesos de la vacunació i és fàcil descartar aquesta causa d'error amb un interrogatori acurat; c) les infeccions per *Yersinia enterocolitica* serogrup 09 són poc freqüents entre nosaltres¹⁵⁻¹⁶.

Tractament i control

La capacitat de la brucel·la per sobreviure en l'interior de les cèl·lules del sistema mononuclear fagocític li confereix una especial resistència a l'acció dels antibiòtics i als mecanismes defensius de l'hoste. Aquesta resistència es fa més palesa amb les infeccions originades per *B. melitensis*, les quals tenen més tendència a les recaigudes i a l'evolució cap a la cronicitat.

Les grans dificultats per eradicar totalment la infecció fan aconsellable de recórrer a les associacions d'antibiòtics per tal de trobar efectes sinèrgics i, per tant, una capacitat terapèutica superior.

La combinació de tetraciclina i estreptomicina s'ha considerat, clàssicament, com el tractament d'elecció de la malaltia. Les tetraciclins tenen una gran penetració intracel·lular i un gran activitat *in vitro* i, són, per això, la base de la combinació. La perllongació del període d'administració de la tetraciclina disminueix progressivament el nombre de recaigudes. En utilitzar clorhidrat de tetraciclina a la dosi de 0,5 g/6 hores durant 30 dies, més sulfat d'estreptomicina 1 g/dia i.m. (750 mg per als més grans de 50 anys) els primers 15 dies, la proporció de recaigudes és del 5 % al 10 %. Si el clorhidrat de tetraciclina és substituït per doxiciclina durant el mateix període de tractament, la proporció de recaigudes és superior. En canvi, el nombre de recaigudes és mínim, si el tractament amb tetraciclina dura 45 dies¹⁷, tant si s'administra clorhidrat de tetraciclina com doxiciclina. Sembla raonable, doncs, la recomanació, per tolerància i comoditat, de doxiciclina (100 mg/12 hores v. oral) durant 45 dies, més sulfat d'estreptomicina (1 g/dia i.m.) els primers 15 dies.

La prolongació del tractament amb estreptomicina més enllà de 15 dies i, l'addició d'una sulfamida en aquesta combinació clàssica no incrementa, significativament, la seva eficàcia i, en conseqüència, no esdevé aconsellable.

S'ha d'insistir que la tetraciclina no es prengui conjuntament amb productes làctics, els quals poden interferir la seva absorció. Les molèsties gàstriques, menys freqüents amb la doxiciclina que amb el clorhidrat de tetra-

ciclina, poden ser tractades amb metoclopramida i alcalins, l'administració dels quals no ha de ser, tampoc, simultània a la de l'antibiòtic. Convé aconsellar els pacients que no s'exposin al sol mentre dura el tractament per evitar el desenvolupament eventual de fototoxicitat.

És molt recomanable el repòs durant les 2 o 3 primeres setmanes de la malaltia. Malgrat la desaparició ràpida dels símptomes, el metge ha d'insistir al malalt perquè completi de manera estricta el tractament.

Durant els últims anys la combinació de rifampicina (15 mg/kg/dia en una sola dosi matinal en dejú) durant 45 dies per via oral i doxiciclina (100 mg/12 hores) també durant 45 dies per via oral ha esdevingut una alternativa terapèutica important. L'activitat *in vitro* de la rifampicina, la seva penetració intracel·lular, la bona tolerància i la comoditat d'administració, fan atractiu aquest antibiòtic. Tanmateix, quan aquesta combinació s'utilitza durant 30 dies té uns resultats inferiors als obtinguts durant 30 dies de la pauta clàssica. És possible que una pauta de 45 dies proporcioni resultats satisfactoris.

El problema del tractament de la brucel·losi de les embarassades i dels nens més petits de 7 anys, que no poden prendre tetraciclins, no està del tot resolt. La brucel·losi infantil s'ha considerat, tradicionalment, més benigna i més agraïda terapèuticament. No hi ha dades fidedignes que permetin reconèixer quin és el millor tractament. En aquests casos, actualment, la rifampicina fóra l'antibiòtic d'elecció.

No s'ha demostrat quin és el període d'administració més adequat ni, tampoc, els beneficis d'una associació eventual amb algun altre fàrmac. Del punt de vista teòric, l'associació amb l'estreptomicina semblaria la més raonable. Per a l'embarassada una pauta de 60 dies amb rifampicina (15 mg/kg/dia per via oral en una sola dosi matinal en dejú) podria resultar satisfactoria.

L'atenció del malalt es pot fer en règim extrahospitalari la majoria de vegades, perquè el pronòstic és bo i no calen mesures diagnòstiques o terapèutiques complexes; només quan hi ha una localització osteoarticular o visceral important, en els casos de neurobrucel·losi i, especialment, si cursa amb endocarditis, és necessari el control hospitalari.

Una vegada iniciat el tractament, prop del 25 % dels pacients experimenten, durant les primeres 12 a 24 hores (efecte Spink), una exacerbació dels símptomes, en general de poca importància, per destrucció bacteriana massiva. En la majoria dels malalts la defervescència s'assoleix generalment entre els 2 i 5 dies.

En acabar el tractament, l'evolució clínica és la dada més rellevant del seguiment del malalt. Una petita part dels pacients continuen presentant febrícula i astènia durant els primers mesos posteriors al tractament i són infreqüents després d'un interval lliure superior als 6 mesos. En general el curs clínic de les recaigudes és insidiós, de manera que cal avaluar curosament qualsevol símptoma. La serologia, de gran utilitat per al diagnòstic inicial, és poc útil per al diagnòstic de recaigudes, perquè en aquests primers mesos molts malalts, amb una bona evolució clínica, continuen mostrant títols serològics elevats. L'avaluació clínica i la possible confirmació amb l'hemocultiu són els criteris que han de determinar la nostra actitud. Davant la sospita ferma de recaiguda cal reinstaurar el tractament amb una pauta similar a la de la fase inicial.

Un aspecte a resoldre és el del control remot de la malaltia, perquè no disposem de criteris inequívocs de guarició. Alguns malalts continuen queixant-se durant molt de temps de símptomes vagues (astènia, artràlgies, parestèsies, quadres depressius, etc.) de difícil objectivació; conjuntament amb títols serològics baixos, i és difícil pronunciar-se sobre la persistència de la malaltia. La serologia no ens és de gaire ajut, perquè títols similars poden persistir durant anys en pacients totalment asintomàtics. Si els símptomes, així com els títols serològics, donen suport a la idea que la infecció persisteix, pot assajar-se l'administració d'una tanda perllongada de tetraciclins malgrat que, sovint, no es modifiqui la clínica de manera ostensible. La persistència de títols serològics elevats, mesos després de la malaltia, sense que vagi acompanyada de manifestacions clíniques suggestives ni tampoc d'hemocultiu positiu, no justifica la reinstauració d'un tractament.

Conclusions i recomanacions

1. La importància de la brucel·losi per a la comunitat té una doble vessant. D'una banda, les pèrdues econòmiques que implica l'afectació dels ramats. D'altra banda, les conseqüències sanitàries en sentit estricte. Malgrat la baixa letalitat de la malaltia el nombre d'afectats és elevat, amb els trastorns que comporta: disminució de la qualitat de vida, absentisme laboral i cost de l'atenció mèdica.

2. La brucel·losi humana és conseqüència de la brucel·losi animal. Per tant, el control de la brucel·losi passa, forçosament, per la programació d'actuacions rigoroses, intenses i continuades contra la brucel·losi animal, les quals exigeixen la coordinació de tots els organismes responsables. Donada la importància social, econòmica i sanitària del problema és imperativa l'adopció d'un pla immediat al respecte.

Cal evitar el consum de productes làctics no higienitzats. Per fer-ho cal informar suficientment els consumidors i adoptar una política de vigilància i de control del comerç de productes alimentaris per part de l'Administració local.

3. No disposem de prou dades sobre l'epidemiologia de la malaltia a Catalunya. No obstant això, la tendència a l'augment en la notificació de casos sospitosos suggereix que la incidència no minva. La manca d'actuació administrativa incideix, negativament, sobre la notificació de casos per part dels metges. Cal incrementar l'efectivitat del sistema de vigilància amb la pràctica sistemàtica d'investigacions epidemiològiques i el control dels focus detectats.

4. Les manifestacions clíniques de la malaltia en l'home són diferents. Cal recordar que l'absència de febre no exclou una brucel·losi. L'accessibilitat de la població als serveis sanitaris implica una simplificació notable de les formes clíniques en permetre una demanda precoç d'atenció mèdica.

5. El diagnòstic s'ha de basar, sempre que sigui possible, en la pràctica de l'hemocultiu (única prova que permet el diagnòstic d'espècie) i en les proves serològiques: rosa de Bengala, aglutinació i prova de Coombs anti-*Brucella*.

6. Hi ha diverses pautes terapèutiques efectives. Amb la utilització de tetraciclins (clorhidrat o doxiciclina) i

estreptomina segons les normes assenyalades, els resultats són excel·lents i el nombre de recaigudes molt petit. Es pot recórrer a d'altres alternatives en circumstàncies especials.

Agraïment

Agraïm la col·laboració de l'Institut Municipal de la Salut de l'Ajuntament de Barcelona i del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Bibliografia

1. Abad R, Rodríguez Torres A, Landínez R, Hernández Mejía R. Etiología de la brucelosis en España. A: Rodríguez Torres A, ed. Microbiología 83 IX Congreso Nacional de Microbiología. Vol. I. Valladolid, Sociedad Española de Microbiología 1983; 267-268.
2. Rodríguez Torres A, Landínez R, Abad R. Progresos recientes y situación actual de la brucelosis humana. A: Rodríguez Torres A, ed. Aspectos actuales en biología y medicina. Libro homenaje al Prof. Agustín Pumarola. Valladolid, Editorial Sever-Cuesta 1984; 145-154.
3. Fuentes Salvador J. Distribución espacial y tendencia de la brucelosis en España. A: Baquero F, Buzón L, ed. Encuentro internacional sobre brucelosis Madrid 85. Madrid, Garsi, S.A. 1986; 161-172.
4. Crespo F, Marsilla B. Identificación y tipificación de 1.100 cepas del género *Brucella* aisladas en España. A: Rodríguez Torres A, ed. Microbiología 83. IX Congreso Nacional de Microbiología. Vol. I. Valladolid, Sociedad Española de Microbiología 1983; 265-266.
5. Llorens Terol J. La brucelosis en Pediatría. A: Baquero F, Buzón L, ed. Encuentro internacional sobre brucelosis Madrid 85. Madrid, Garsi, S.A. 1986; 67-74.
6. Rivero Puente A, Maraví Poma E, Burusco MJ, Díaz R. Brucelosis. Pfizer. (s.d.).
7. Martínez de Letona J. Manifestaciones osteoarticulares de la brucelosis. A: Baquero F, Buzón L, ed. Encuentro internacional sobre brucelosis Madrid 85. Madrid, Garsi, S.A. 1986; 61-66.
8. Ariza J, Gudiol F, Valverde J et al. Brucellar spondylitis: A detailed analysis based on current findings. Rev Infect Dis 1985; 7: 656-664.
9. Rotés-Querol J. Manifestaciones osteoarticulares de la brucelosis. Barcelona; Editorial JIMS, 1959.
10. Alton GC, Jones LM, Pietz DE. Las técnicas de laboratorio en la brucelosis. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1976.
11. Rodríguez Torres A, Landínez R, Hernández Mejía R. Diagnóstico bacteriológico de la brucelosis humana. A: Rodríguez Torres A, Landínez R, Hernández Mejía R, Foz A, ed. Guía práctica de diagnóstico de la brucelosis humana. Valladolid, Imprenta Sever-Cuesta 1977; 13-51.
12. Foz A. Diagnóstico serológico de la brucelosis humana. A: Rodríguez Torres A, Landínez R, Hernández Mejía R, Foz A, ed. Guía práctica de diagnóstico de la brucelosis humana. Valladolid, Imprenta Sever-Cuesta 1977; 55-112.
13. Foz A, Pellicer T. Diagnóstico serológico de la brucelosis humana. A: Baquero F, Buzón L, ed. Encuentro internacional sobre brucelosis Madrid 85. Madrid, Garsi, S.A. 1986; 27-38.
14. Pellicer MT, Foz A, Ariza J, Comerma J, Gudiol F. Evolución de los anticuerpos anti-*Brucella* en el curso de la brucelosis humana. A: Rodríguez Torres A, ed. Microbiología 83 IX Congreso Nacional de Microbiología Vol. I. Valladolid, Sociedad Española de Microbiología 1983; 273-274.
15. Soriano F. Infecciones por microorganismos del género *Yersinia*. Medicina (Madrid) 1983; 48: 3.118-3.125.
16. Calvo C, Ramos-Cormenzana A, Guiyole A, Mollaret HH. Incidencia de *Yersinia enterocolitica*, *Y. frederiksenii*, *Y. kristensenii* y *Y. intermedia* en España. Enf Infect Microb Clin 1984; 2: 105-109.
17. Ariza J, Gudiol F, Ruffi G, Fernández Viladrich P, Pallarés R. Tratamiento de la brucelosis con la combinación clásica de tetraciclina y estreptomina. A: Baquero F, Buzón L, ed. Encuentro internacional sobre brucelosis Madrid 85. Madrid, Garsi, S.A. 1986; 91-96.