



PANAFTOSA
Centro Panamericano de Fiebre Aftosa
y Salud Pública Veterinaria



Universidad
de Navarra

"ABORDAJE INTEGRAL DE LA BRUCELOSIS EN EL MARCO DE UNA SALUD"
(Seminario web; 12, septiembre, 2023)

Brucelosis Humana: Generalidades

Ignacio Moriyón

Depto. Microbiología y Parasitología
Facultad de Medicina
Universidad de Navarra

REVISAR

1. La **relevancia en el diagnóstico** de la epidemiología, contagio, tiempo de incubación y de enfermedad pre-tratamiento.
2. Los puntos críticos del **diagnóstico directo** (i.e., bacteriológico).
3. Qué **información proporcionan las pruebas indirectas** (i.e., serológicas).
4. Qué **pruebas serológicas son recomendables**.
5. Las pautas de **tratamiento antibiótico**.

Diagnóstico de la brucelosis humana: etapas clave



1. Anamnesis correcta (**enfocada**).
2. Clínica (**compatible**).
3. Pruebas de laboratorio (**específicas o con necesidad de interpretación**).
4. Seguimiento del paciente (“**confirmación**”).



Contagio: Implicaciones para la “sospecha” (anamnesis correcta)

1. Los grupos/personas potencialmente infectadas son **muy variables**, pero **siempre en relación con animales infectados o sus productos**.
2. Afecta a **individuos de cualquier edad y sexo, según actividad**.
3. Se da **en cualquier época del año**, con mayor número de casos durante los periodos estacionales, si existen, de partos de los animales.
4. Los **casos grupales** (p.ej. en “familia”) son comunes. **Pero** no todos enferman, incluso con serología positiva, ni todos enferman al mismo tiempo (ver Material Complementario).

[Ver detalles en Diapositivas Complementarias](#)

Duración de la enfermedad antes del tratamiento: implicaciones

Nº de pacientes	Días	
	Media \pm SD	Intervalo
530 ^a	44 \pm 77	≤ 14 - ≥ 90
73 ^b	33 \pm 33	n.d.
358 ^c	53 \pm 65	3 - 360

^a Colmenero et al. 1996. Medicine, 75, 195-211.

^b Solera et al. 2004. Clin. Infect. Dis., 39:1776–82

^c Bosilkovski et al. 2007. Int.J Infect.Dis., 11, 342-347

Retraso en el diagnóstico¹

1. mayor probabilidad de **formas focales/complicaciones** (y de cirugía) (ver Material Complementario).
2. mayor probabilidad de **evolución poco favorable** (fallo terapéutico, recaídas y mortalidad).²
3. acentúa la evolución peculiar del **perfil/propiedades de las inmunoglobulinas** (ver también Tiempo de Incubación en Material Complementario).

¹ > 30 días en Colmenero et al. 1966.

² 10.6% y 3.6% en pacientes con y sin complicaciones, respectivamente (Colmenero et al. 1966.)



Diagnóstico

CUADRO CLÍNICO

- **No patognomónico** y variable ([ver Material Complementario](#)), incluso según ambiente (p.ej., urbano o rural).
- Se solapa con el de malaria, tuberculosis, fiebres tifoideas, sarcoidosis, Zika, dengue y Chiconguya, linfoma, lupus eritematoso, artritis reumatoide y otros.
- Pero debe ser **compatible con brucelosis** (elimina muchas incertidumbres por ciertas reacciones cruzadas en pruebas serológicas).
- Las **pruebas de laboratorio son esenciales**.
 - Directas
 - Indirectas

[Ver detalles en Diapositivas Complementarias](#)



Diagnóstico directo

Cultivo

- **Específico (concluyente si positivo):** hacer **siempre** que sea posible.
- Óptimamente, **guiado por una serología** (RB) previa/simultánea.
- Muestra: **sangre** (¿medula?) y casos particulares (líquido cefalorraquídeo, abscesos, biopsias, etc.).
- **¡Atención al protocolo!**
- **MUY** (estrictamente) necesario si se sospecha infección por **Rev1 o RB51**
- Si es posible, tipado molecular para aclarar la epidemiología.

PCR, RT-PCR (o semejantes) directamente de muestras

- Controvertidos y no estandarizados (variedad de protocolos y problemas de especificidad pre- y post-tratamiento).

Hemocultivo: puntos críticos del protocolo

- Muestra en fase pirética.
- Sin antibioterapia previa.
- 10 mL sangre (asépticamente) por cultivo.
- Tres cultivos independientes en 10% CO₂ hasta:

45 días: método bifásico de Ruiz-Castañeda



21 días: sistemas de detección o seguimiento automático Bactec (IR, colorimétrico, fluorescente); Difco-ESP (manométrico).

Resultados

- Hasta 85% de éxito en formas “agudas” febriles.
- Mucho menor (65% o menos) en formas de larga evolución.

Identificación de colonias aisladas (1)

Presuntiva

- Morfología colonial (experiencia).
- Gram (Stamp).
- Oxidasa.
- Ureasa.
- En todo caso, clínica compatible y (con muy raras excepciones) serología positiva.

Confirmación

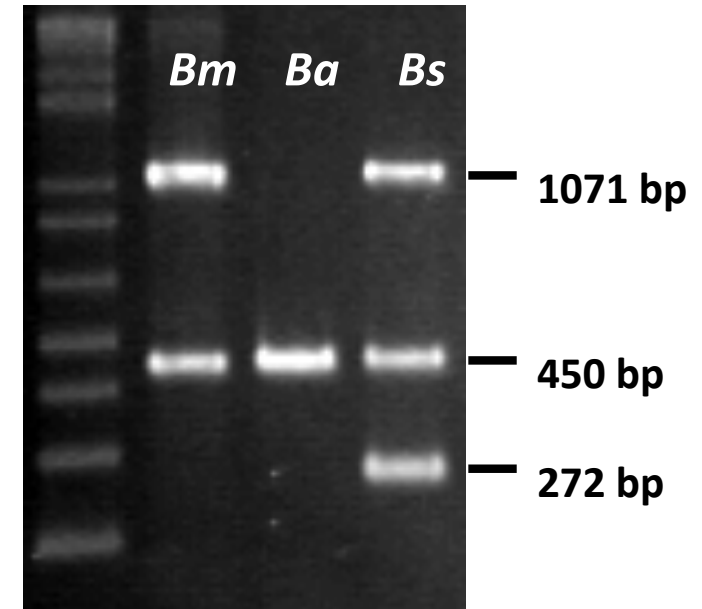
- Bruceladder (o semejante).
- Laboratorio de referencia.

Vacunas

PCR específica y/o:

- S19. Lisa (S), eritritol-sensible
- Rev 1. Lisa (S), estreptomicina-resistente y penicilina-sensible.
- RB51. Rugosa (R), rifampicina-resistente

B. melitensis vs. *B. abortus* vs. *B. suis*



Multiplex PCR with 3 pairs of primers:

BMEI0998f/0997r
BMEI10843f/0844r
BMEI10428f/0428r
BMEI0752f/0752r

BMEI0535f/0536r
BMEI1436f/1435r
BR0953f/0953r
BMEI10987f/0987rv



Dos graves problemas en la nomenclatura

1. Confusión con *Ochrobactrum* en (al menos) sistemas VITEK 2 y MALDI-TOFF
2. Inclusion de *Ochrobactrum* en el género *Brucella*

Analysis of 1,000+ type-strain genomes substantially improves taxonomic classification of Alphaproteobacteria.

Hördt A, López MG, Meier-Kolthoff JP et al. Front Microbiol. 2020;11:468. doi:10.3389/fmicb.2020.00468.

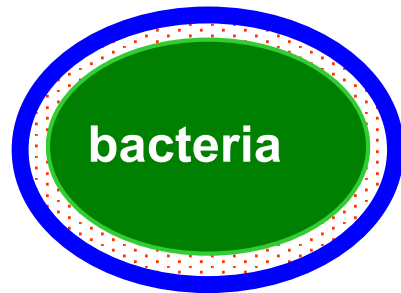
If you're not confused, you're not paying attention: *Ochrobactrum* is not *Brucella*:

Moreno, E., E. A. Middlebrook, P. Altamirano-Silva, D. S. Al, G. F. Araj, V. Arce-Gorvel, Á. Arenas-Gamboa, J. Ariza, E. Barquero-Calvo, G. Battelli, W. J. Bertu, J. M. Blasco, M. Bosilkovski, S. Cadmus, C. C. Caswell, J. Celli, C. Chacón-Díaz, E. Chaves-Olarte, D. J. Comerci, R. Conde-Álvarez, E. Cook, S. Cravero, M. Dadar, X. De Boelle, M. De, Fabrizio, R. Díaz, G. I. Escobar, L. Fernández-Lago, T. A. Ficht, J. T. Foster, B. Garin-Bastuji, J. Godfroid, J.-P. Gorvel, L. Güler, S. Erdenlig-Gürbilek, A. M. Gusi, C. Guzmán-Verri, J. Hai, G. Hernández-Mora, M. Iriarte, N. R. Jacob, A. Keriell, M. Khames, S. Köhler, J.-J. Letesson, M. Loperena-Barber, I. López-Goñi, J. McGiven, F. Melzer, R. Mora-Cartin, J. Moran-Gilad, P. M. Muñoz, H. Neubauer, D. O'Callaghan, R. Ocholi, Á. Oñate, P. Pandey, G. Pappas, J. T. Pembroke, M. Roop, N. Ruiz-Villalón, M. P. Ryan, M. Salvador-Bescós, F. J. Sangari, R. de Lima Santos, A. Seimenis, G. Splitter, M. Suárez-Esquivel, D. Tabbaa, M. D. Trangoni, R. M. Tsolis, N. Vizcaíno, G. Wareth, S. C. Welburn, A. Whatmore, A. Zúñiga-Ripa, and I. Moriyón, 2023, J. Clin. Microbiol., v. Jul 3;e0043823. doi: 10.1128/jcm.00438-23, p. e00438-23.

Diagnóstico serológico: antígenos

B. abortus, *B. melitensis*, *B. suis*

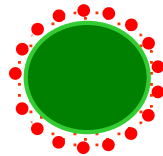
Lisas (“smooth” o S)



Antígeno principal de superficie: S-LPS

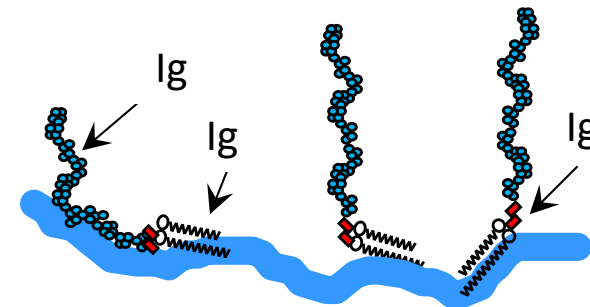
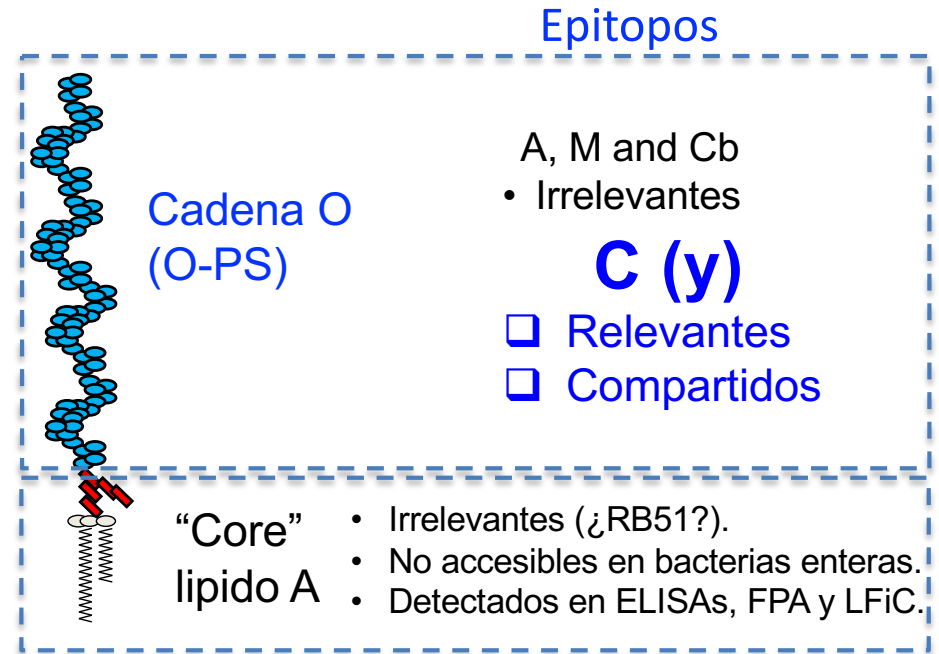
Un problema común: disociación S-R (pérdida del O-PS por mutación)

Mutantes rugosos (R)
(vacuna RB51 incluida)



Indeseables en pruebas que emplean bacterias enteras

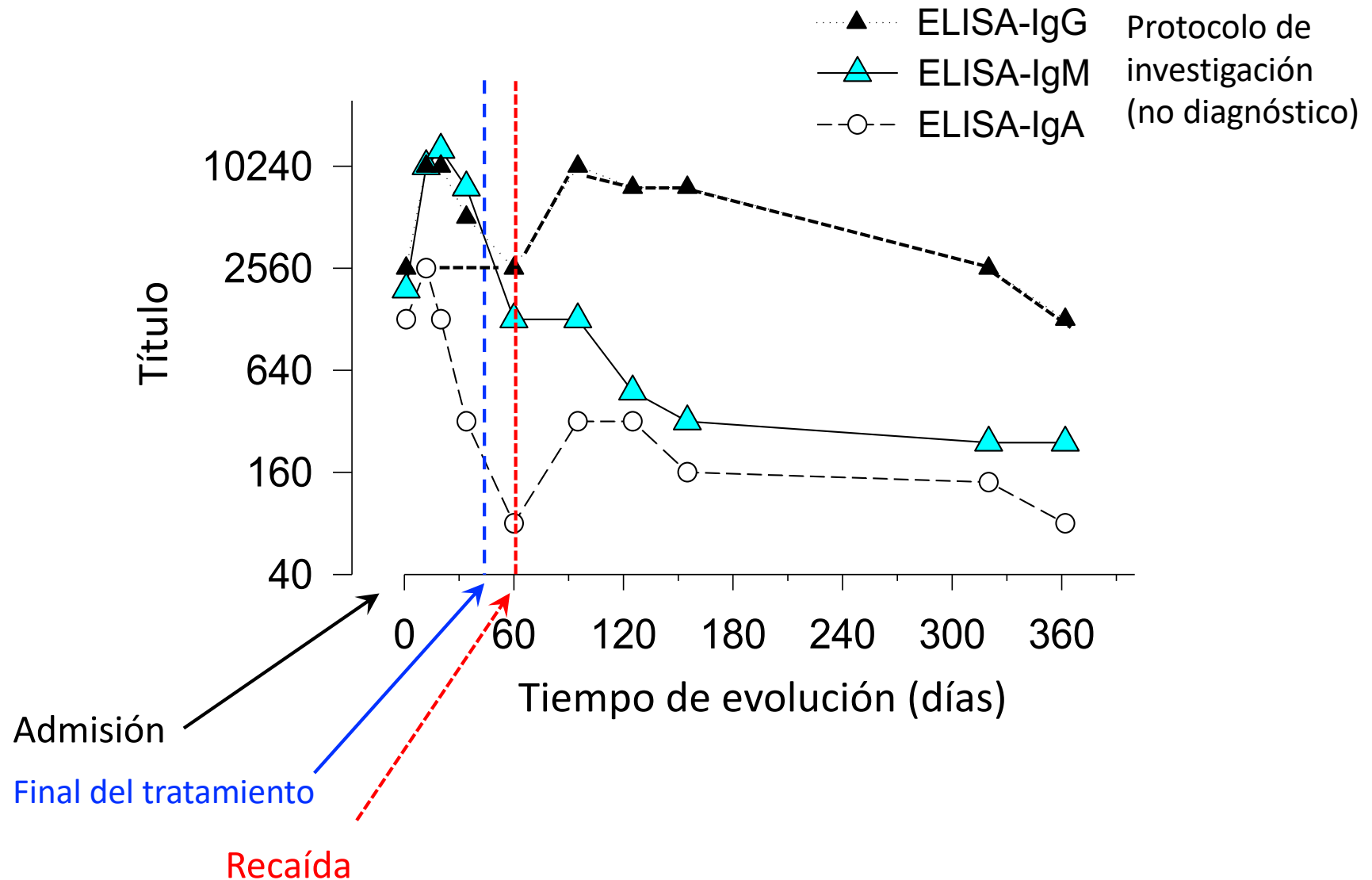
- Auto-aglutinan (y activan el complemento) → falsos positivos.
- Carecen de epitopos A, M, Cb y C(y) relevantes.



Plástico o papel

Diagnóstico serológico: perfil de anticuerpos (1)

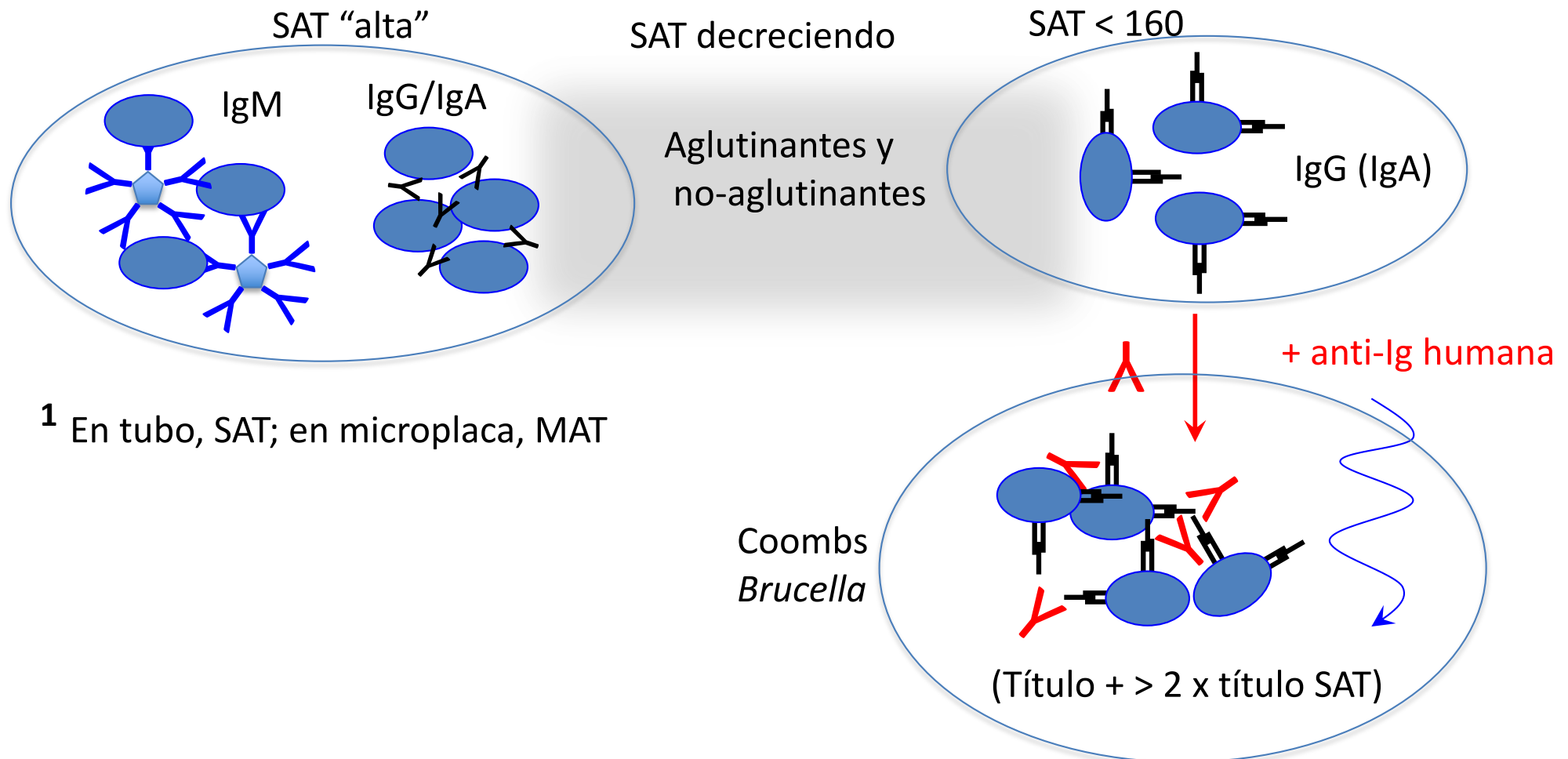
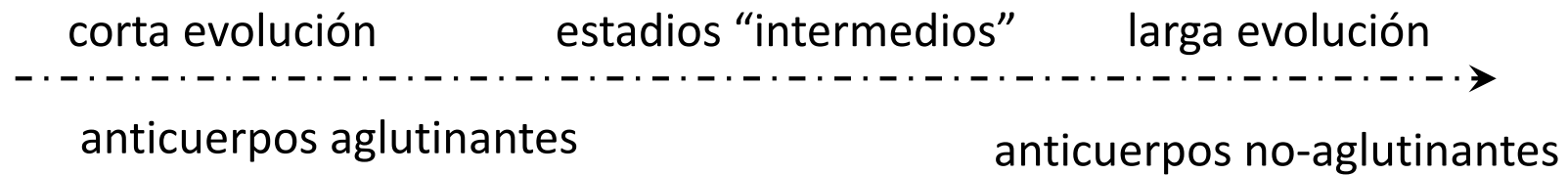
Paciente con corto tiempo de incubación y enfermedad y con recaída



Brucelosis: peculiaridades de la aglutinación

Seroaglutinación (SAT o MAT):¹ título diagnóstico $\geq 160-320$

PERO:



¹ En tubo, SAT; en microplaca, MAT



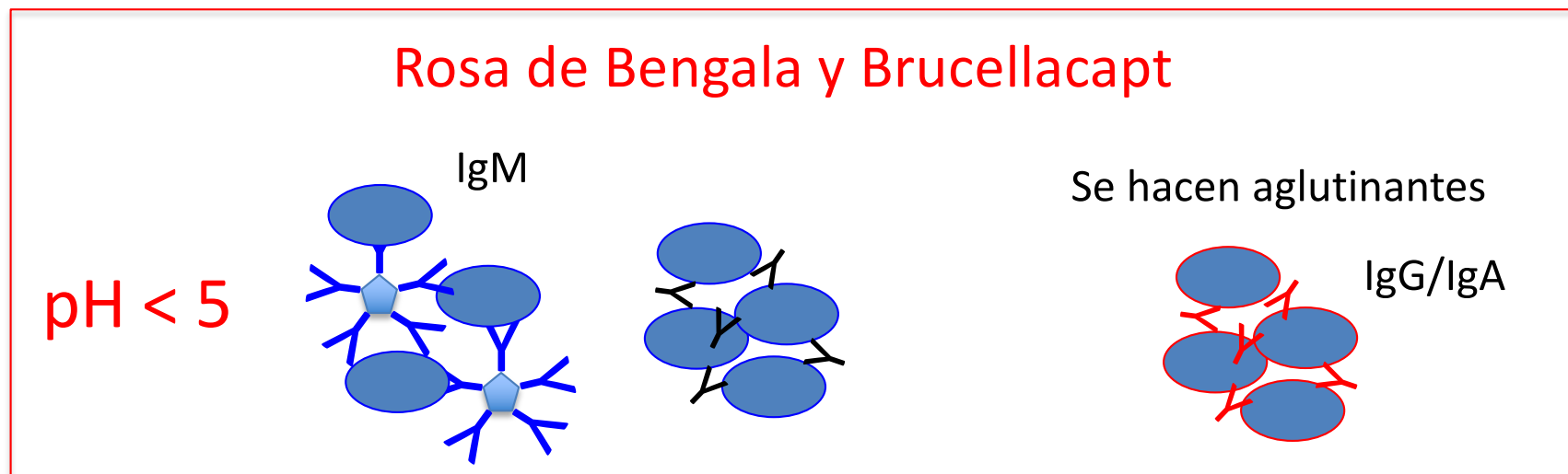
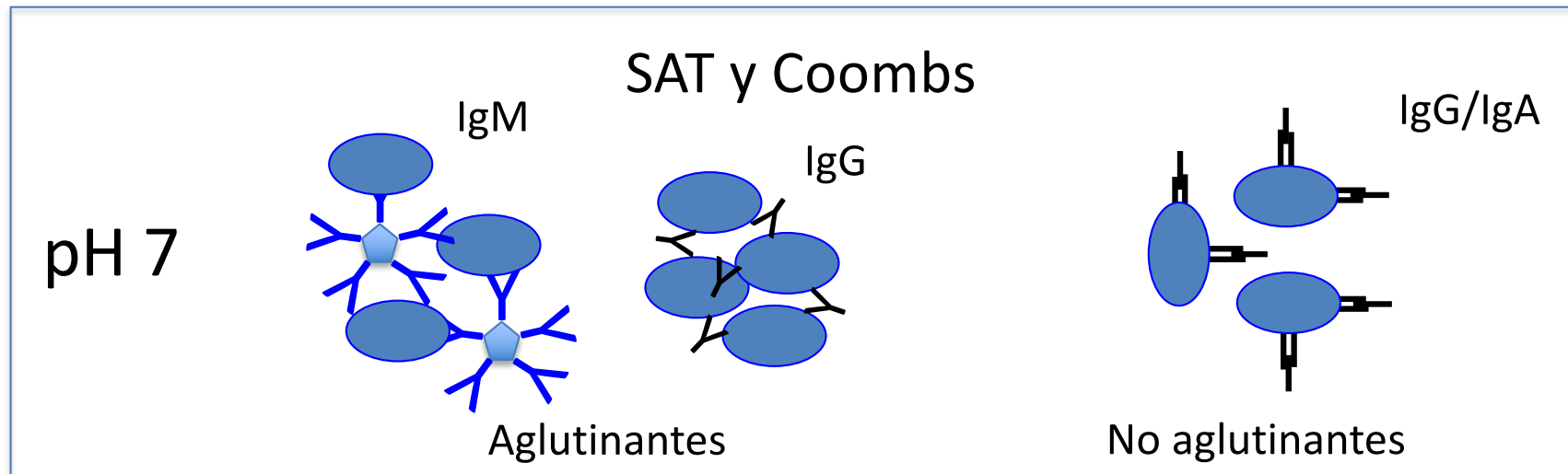
Diagnóstico serológico: SAT y Coombs

Ratios of titers of Coombs and SAT and evolution of human brucellosis¹

Time of evolution (months)	Nº of patients studied	Coombs / SAT ratio
< 4	98	11.7
4 to 10	45	50.4
> 10	67	86.2

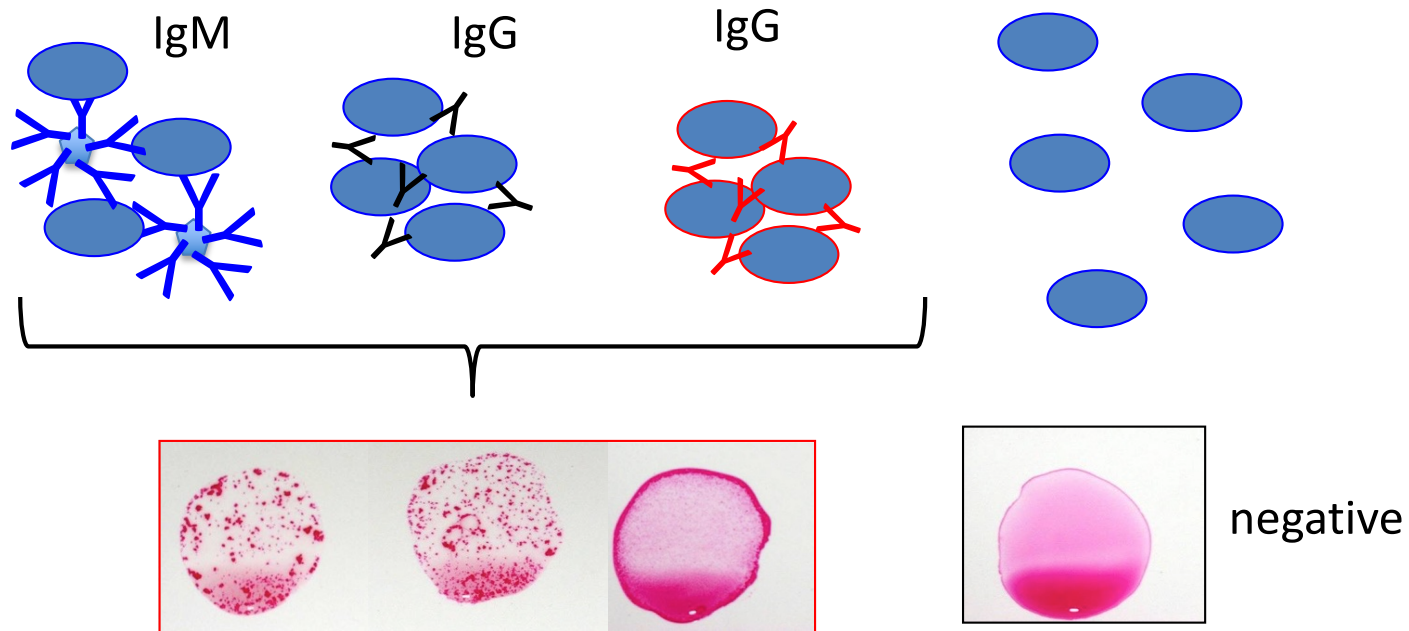
¹ Data from Foz, A. 1983. Brucellosis. In: E. J. Perea. Enfermedades infecciosas. Salvat Ed., Barcelona, Spain

Diagnóstico serológico: Cómo evitar el Coombs



El Rosa de Bengala en brucelosis humana

pH 3.7



La “intensidad” (tamaño grumos) no guarda una relación unívoca con la cantidad de anticuerpos

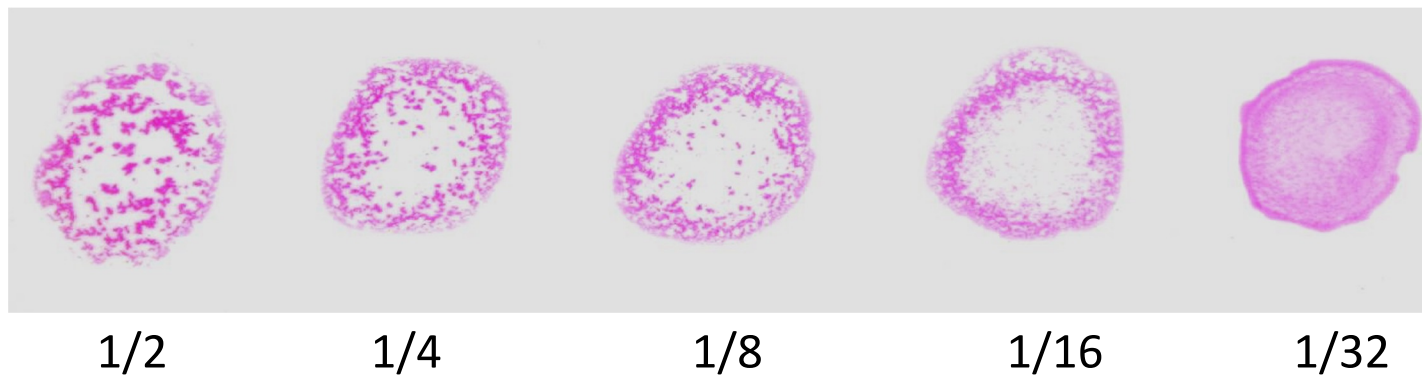
El Rosa de Bengala en brucelosis humana

Uso de diluciones de suero

1. Gotas (30 μ L)
de suero salino

2. Suero: se hacen diluciones con las gotas

3. Cada dilución se testa con el reactivo





El Rosa de Bengala en brucelosis humana

RBT results with sera samples from brucellosis patients and persons in contact with *Brucella* infected animals.¹

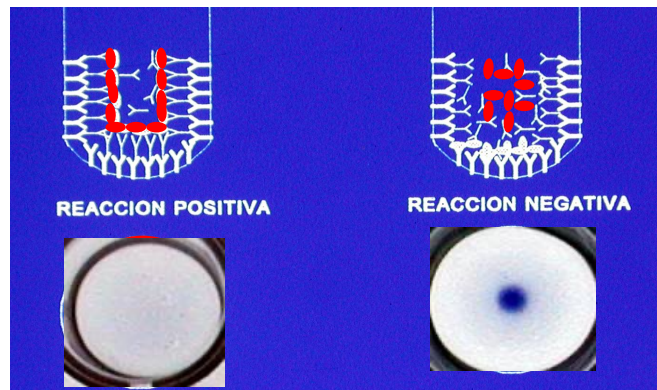
	Total Nº of sera	Nº (%) positive at dilution	
		$\leq 1/4$	$\geq 1/8$
Infected	210	209 (99,5)	195 (93,3)
Contact (asymptomatic)	105	21 (20,0)	1 (0,9)

¹ Medicine. 2002; 8(61):3289-3296 (Spanish edition)

Brucellacapt



- Placas de 96 pocillos cubiertas con **anti-Ig humana**
- Solución amortiguadora **a pH 5**
- **Suspensión antigénica “especial” (?)**



Positivo

Negativo

Título diagnóstico ≥ 320
(Se, 90; Sp 99)

Orduña-Domingo, et al. *Clin. Microbiol.* **2000**, 38, 4000–4005.

- Teóricamente “capturan” las Ig aglutinantes y no aglutinantes
- Se correlaciona (aprox.) con el Coombs)

Pero....

¡También funciona en placas sin anti-IgG!
(Casanova et al. *Clin. Vaccine Immunol.* **2009**, 16, 844.)



Brucellacapt

Brucelosis de corta (“aguda”) y larga (“crónica”) evolución

	Enfermos (n 82)	Sanos (n 412)
SAT \geq 1:160	54	0
Brucellacapt \geq 1:160	78	1

Adaptado de Orduña-Domingo A, Almaraz A, Prado A et al. Evaluation of an immunocapture-agglutination test (Brucellacapt) for serodiagnosis of human brucellosis. J Clin Microbiol. 2000;38:4000-4005.

Brucelosis de corta evolución (“aguda”) (n=25) y donantes sanos (n=90)

TABLE 2. Accuracy indices of the tests^a

Test	Sensitivity	Specificity	PPV ^b	NPV ^c
RB ^d	1.00	0.97	0.89	1.00
MAT (microSAT)	0.92 ^e	1.00	1.00	0.98
Brucellacapt	1.00	1.00	1.00	1.00
IgG ELISA ^f	0.84	1.00	1.00	0.96
IgM ELISA ^f	0.60	1.00	1.00	0.90

^a Cutoff points for positive tests were as follows: RB, $\geq 1:1$; MAT and Brucellacapt, $\geq 1:160$.

^b PPV, positive predictive value.

^c NPV, negative predictive value.

^d RB, Rose Bengal test.

^e Two patients had MAT titers of 1:80.

^f Serion/virion ELISA kit

Immuno-chromatografía de flujo lateral (LFA)

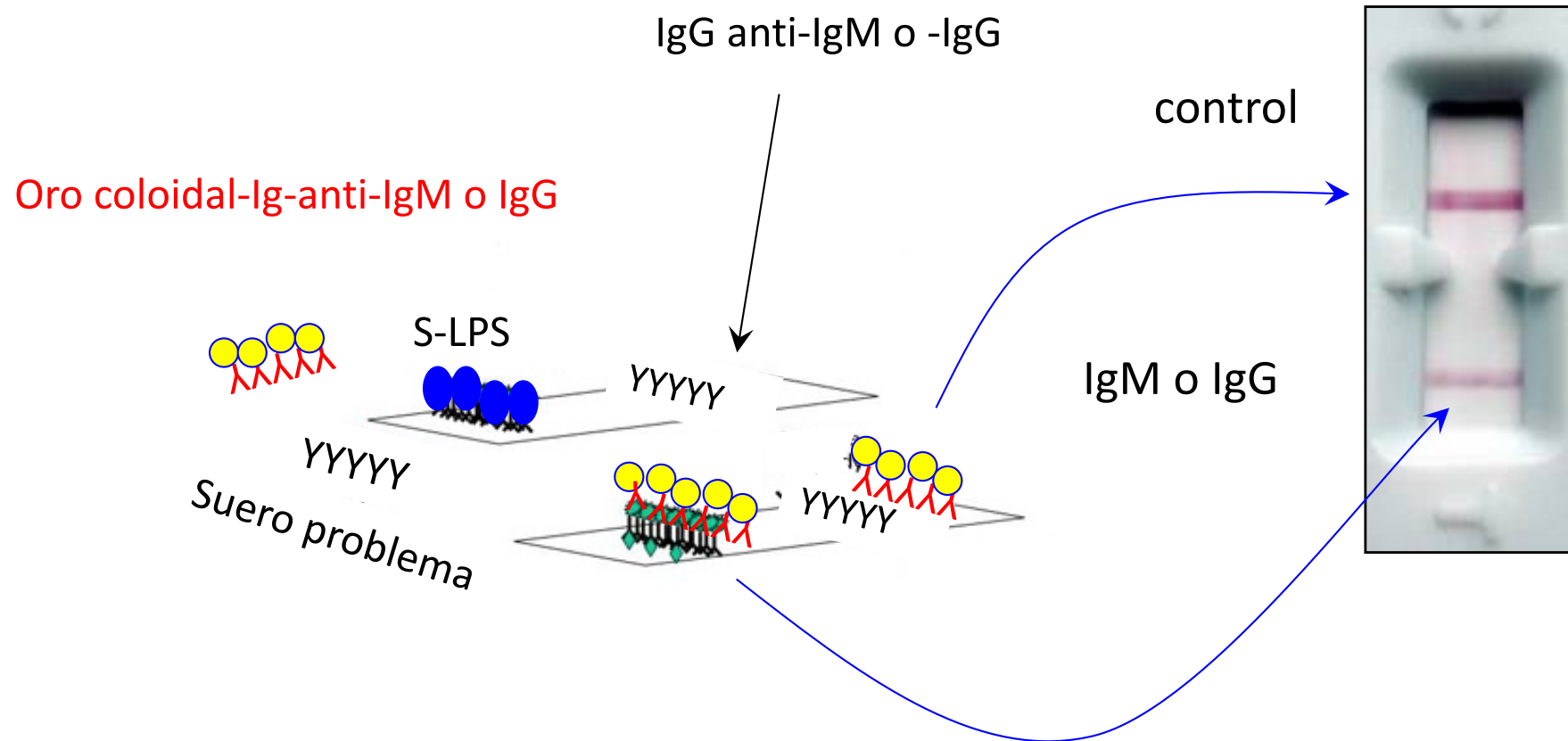


TABLE 2. Sensitivity of *Brucella* IgM and IgG flow assays for initial serum samples from patients with confirmed brucellosis and comparison with other serological tests

Assay	No. of positive samples (<i>n</i> = 89)	% Sensitivity (95% CI)
SAT, $\geq 1:160$	77	88 (78–93)
SAT-DTT, $\geq 1:160$	55	62 (51–72)
Coombs, $\geq 1:320$	89	100 (95–100)
IgM flow	60	67 (57–77)
IgG flow	70	71 (61–79)
IgM + IgG flow	85	96 (88–99)

¹ SAT: seroaglutinación en tubo.

² SAT-DTT: SAT con ditiotreitól (mismo efecto que el beta-mercaptoethanol)

Tests diagnósticos en neurobrucelosis ($\pm 5\%$ de casos)¹

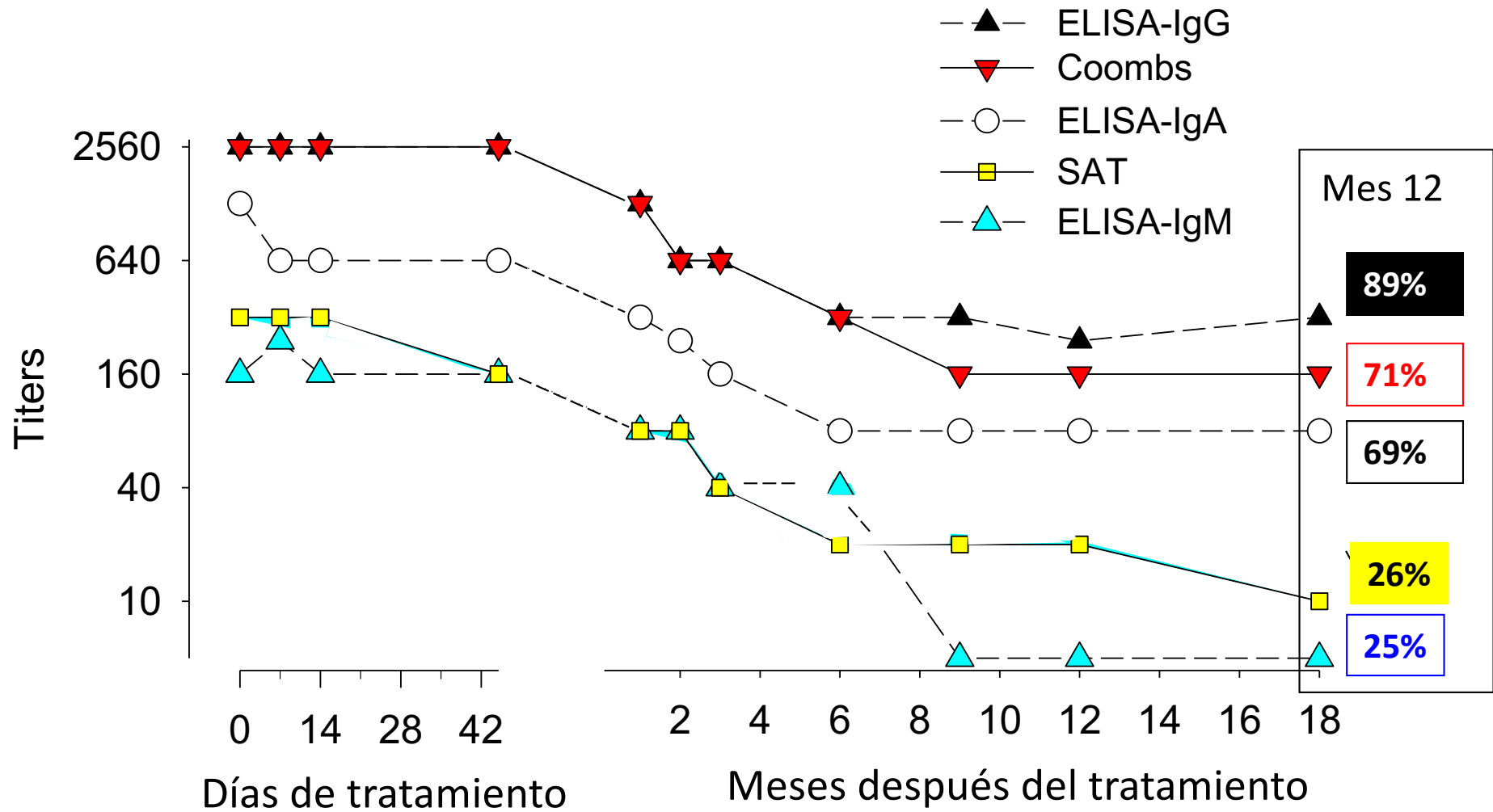
	Total	Positive	Sensitivity %
CULTIVO			
Blood culture (<i>Bactec</i> , <i>BacTAlert</i>)	154	57	37
CSF culture (<i>Bactec</i> , <i>BacTAlert</i>)	87	22	25.3
CSF culture (conventional method)	52	5	9.5
SEROLOGÍA			
Serum STA (título $\geq 1:160$)	172	162	94.2
CSF STA (título $\geq 1:20$)	144	113	78.5
Serum RBT	123	118	95.9
CSF RBT	106	75	70.8
CSF-Elisa (IgM)	10	8	80
CSF-Elisa (IgG)	10	8	80

CSF, cerebrospinal fluid; RBT, Rose-Bengal test; STA, standard tube agglutination test; BM, bone marrow.

¹ Estudio retrospectivo multicéntrico (Erdem, et al. 2013. *Clin. Microbiol. Infect.* 19, E80–E86.

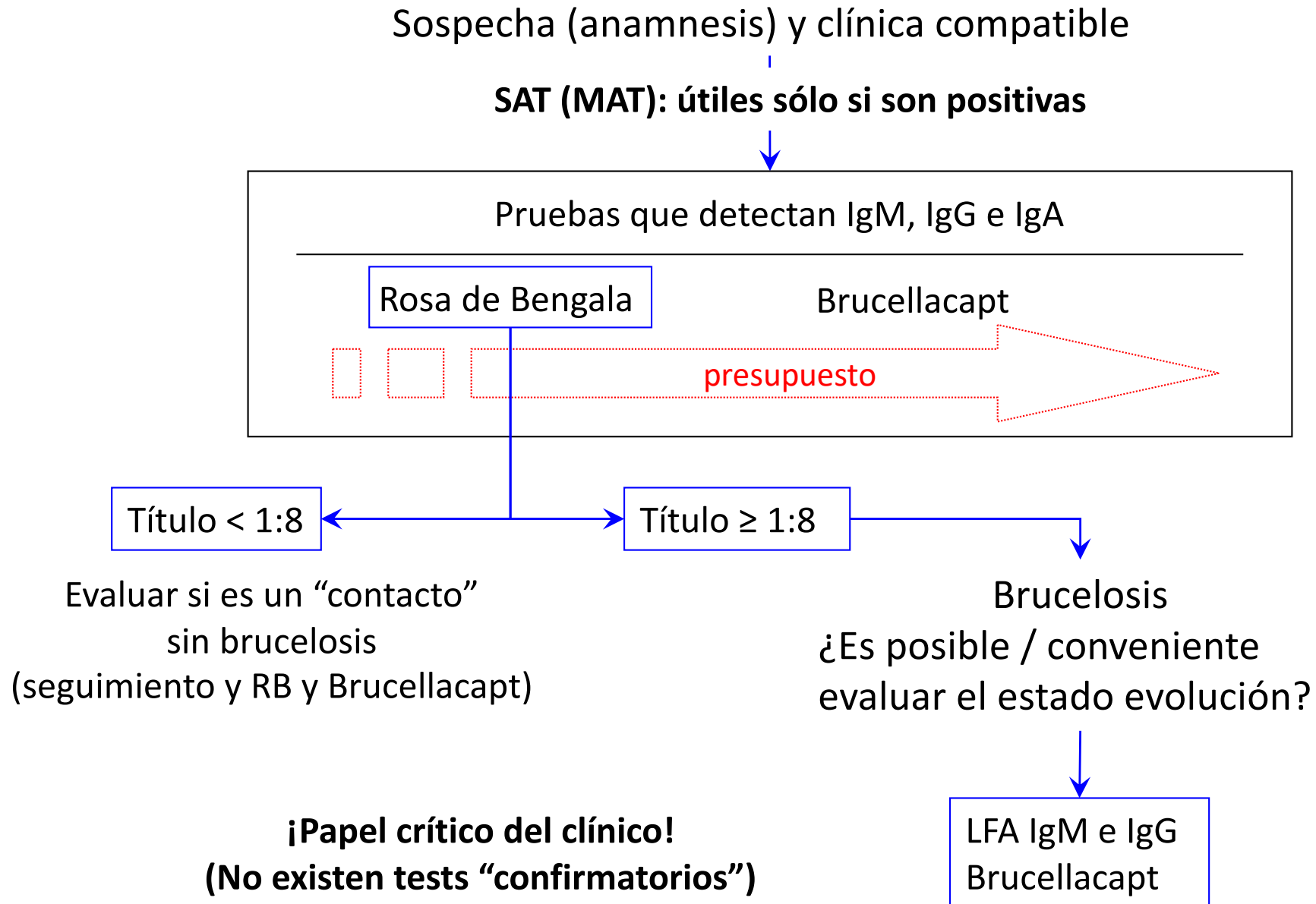
Diagnóstico serológico: persistencia de anticuerpos

Media de los títulos en 63 pacientes (sin recaídas)





Diagnóstico serológico: esquema efectivo



- **Si la serología persiste** y no hay signos/síntomas, considerar curación, pero hacer seguimiento para prever recaídas.
- En las áreas endémicas, todas las pruebas serológicas pueden **perder algo de especificidad** y la evaluación clínica es fundamental.
- Las **infecciones por la vacuna RB51** no pueden diagnosticarse por serología.
- Con serología débil (y cultivo negativo) y sin formas focales, no existe un criterio para determinar si un síndrome de **fatiga crónica y/o neurastenia** es brucelosis



Tratamiento

Antibiotic therapy in human brucellosis: relapse rates

Antibiotic	Therapy Duration (days)	Relapse rate (%)
Tetracycline	21	30
	42	15
Cotrimoxazol	45	40
Ciprofloxacin	(various)	33
Tetracycline + streptomycin	21 and 14	15
	30 and 14	7-8
<u>Doxycycline + streptomycin</u>	45 and 14	3-5
Doxycycline + gentamicin	45 and 7	3-14
Doxycycline + <u>rifampicin</u>	30 and 30	38
	45 both	5-15
Azithromycin + gentamicin	21 and 7	30
Ciprofloxacin + rifampicin	30 and 45	16



Ariza, 1999. Rev. Med. Microb. 10:125-135
Agalar et al. 1999. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 18:535-538.
Solera et al. 2001. Clin. Infect. Dis. 32:506-509
Pappas et al. 2006. Clin Microbiol. Infect. 12:823-825.

Rev 1: streptomycin-resistant !!!
RB51: rifampicin-resistant!!!

Ver detalles en Diapositivas Complementarias



Comentarios sugeridos por presentaciones anteriores (1)

¡Clínica compatible y anamnesis! (¡atención a *B. canis*)

Bacteriología de muestras humanas

- **Bioseguridad:** BSL2
- **Identificación** (de colonias aisladas):
 - MALDITOFF: innecesario en laboratorios de referencia, costoso (sólo grandes hospitales y/o multi-propósito), y con problemas en *Brucella*.
 - PCR: sí, pero sólo MULTIPLEX.
- **Nomenclatura:** *Ochrobactrum* NO es *Brucella*



Comentarios sobre presentaciones anteriores (2)

Pruebas no bacteriológicas (¡errores en la definición de caso clínico probable!)

Sensibilidad/especificidad (S/E) analíticas NO equivalentes a S/E diagnósticas

PCR y RT-PCR de muestras humanas: ¿Protocolo? ¿Validación de S/E diagnósticas?

Pruebas serológicas

- RBT y BPAT en serie: quasi-redundante y fuente de confusión.
- No hay pruebas confirmatorias, sólo complementarias (tiempo de evolución)
- SAT y beta-ME NO detectan casos de media-larga evolución.
 - SAT útil sólo si el título es $\geq 1:160$ (quizás $\geq 1:320$ en zonas endémicas).
 - beta-ME: baja S/E diagnósticas y fuente de confusión.
- "Confirmación" de RBT con SAT o beta-ME: fuente de falsos negativos.
- Hay que incluir pruebas que detecten anticuerpos no aglutinantes.
- iELISA (IgM e IgG): ¡cuidado a la validación! ¿Interpretación de los valores de OD?
- FPA y cELISA NO validados y NO muy informativos (¿IgM? ¿IgG?)

B. canis: ¡Comentarios del Prof. Moreno!



Grupo de brucelosis

Investigadores



R. Conde-Álvarez
rconde@unav.es



A. Zúñiga-Ripa
azuniga@unav.es



M. Iriarte
miriart@unav.es



I. Moriyón
imoriyon@unav.es

Técnicos especializados



M. Salvador



A. Delgado

Estudiantes de doctorado



N. López



A. Elizalde

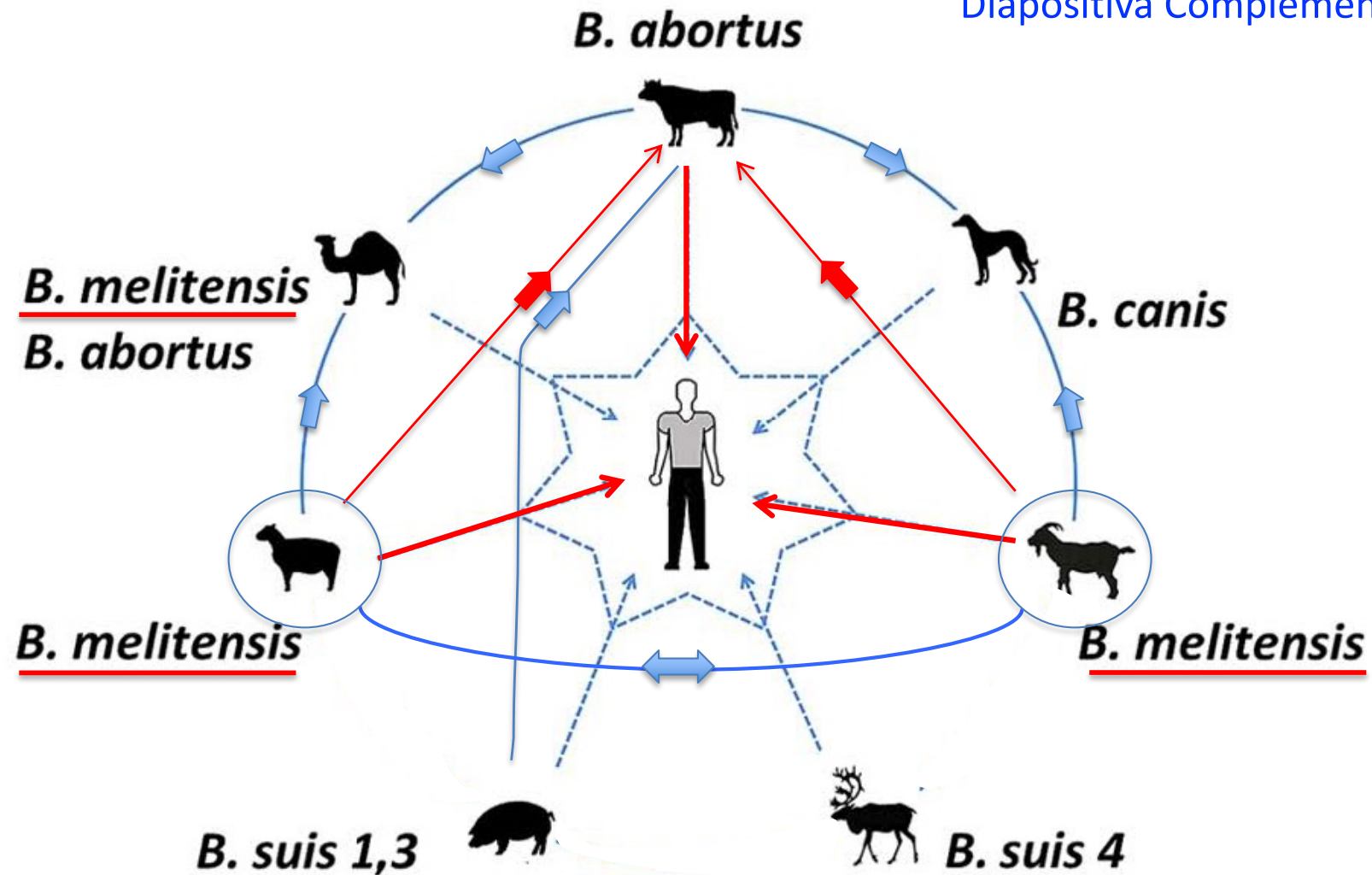


M. Loperena

Brucelosis Humana: Generalidades

MATERIAL COMPLEMENTARIO

Diapositiva Complementaria 1





Contagio

Diapositiva Complementaria 2

▪ VÍAS

Inhalación, contaminación conjuntival, ingestión, abrasiones/cortes en la piel, inoculación accidental de vacunas (y otras).

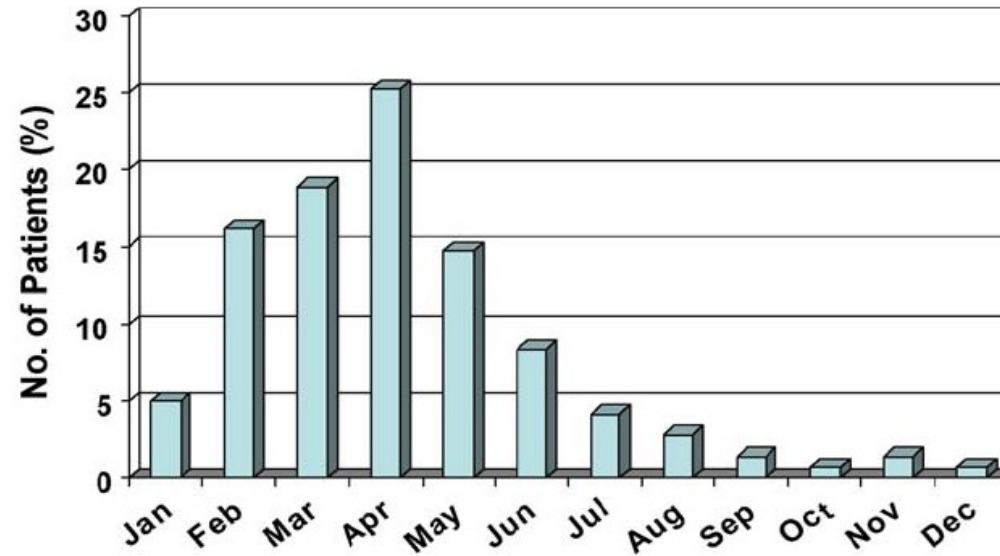
▪ OCUPACIONAL

- **Profesiones relacionadas directamente con los huéspedes animales** (criadores, pastores, veterinarios, matarifes, procesadores de alimentos...).
- **Personal de laboratorio.**

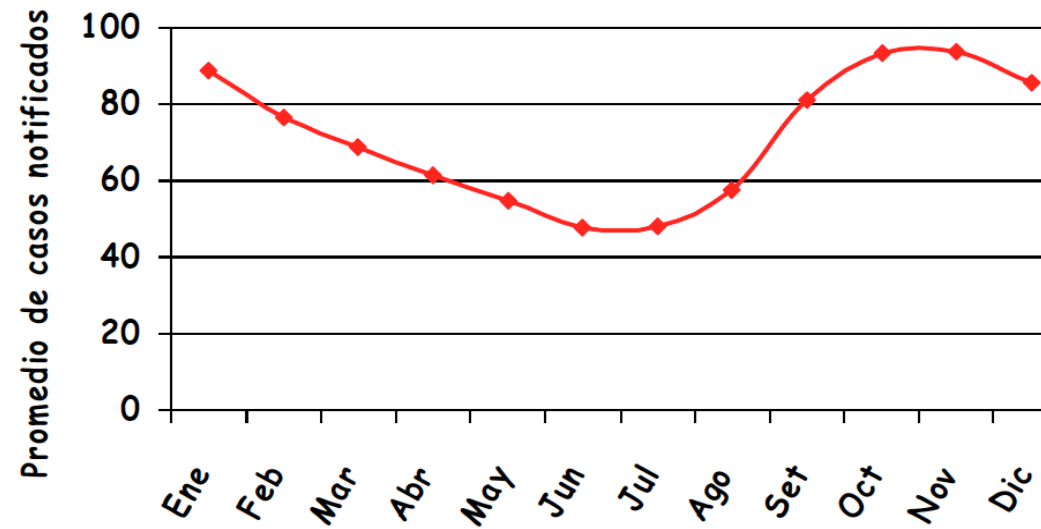
▪ NO OCUPACIONAL

- **Personal auxiliar** que trabaja/entra en ambiente infectado.
- **Público general:** consumo de productos lácteos frescos no pasteurizados, o de vísceras o sangre no cocinadas convenientemente.
- **Persona a persona:** anecdótica/irrelevante.

Uzbekistan (2004-2006)



Perú (1963-1988)



Contagio: Implicaciones para la “sospecha” Diapositiva Complementaria 4
(anamnesis correcta)

Casos grupales
(típicamente por
alimentos infectados)



- Todos (?) están expuestos (en grado desconocido).
- La mayoría (o todos) producen anticuerpos.

Algunos (¿%?) no desarrollan
la enfermedad, pero pueden
ser seropositivos
(→ seropositividad puede no
significar enfermedad)

← Otros sí, pero pueden ser secuenciales
en un mismo grupo

Periodo de incubación: Implicaciones para la “sospecha” (anamnesis correcta)

Periodo de incubación muy variable

Case No.	Interval between Exposure and Onset of Symptoms *
33.....	1 week
76.....	2 months
27.....	2 months
106.....	2 months
91.....	3 months
48.....	4 months
51.....	4 months
22.....	4 months
28.....	4 months
103.....	5 months
89.....	7 months

Spink, W.W., 1956. The natural course of brucellosis, in: The Nature of Brucellosis. pp. 145–170.

1. La **sospecha** de contagio debe **extenderse hasta muy atrás** en el tiempo.
2. Esta variabilidad debe tenerse en cuenta en todo **evento “grupal”**.
3. El **perfil de inmunoglobulinas es muy variable** en el momento del diagnóstico (→ interpretación de las pruebas serológicas).
4. Esta variabilidad contribuye a que el **cuadro clínico** (fiebre, formas focales, complicaciones, etc.) sea **poco homogéneo**.

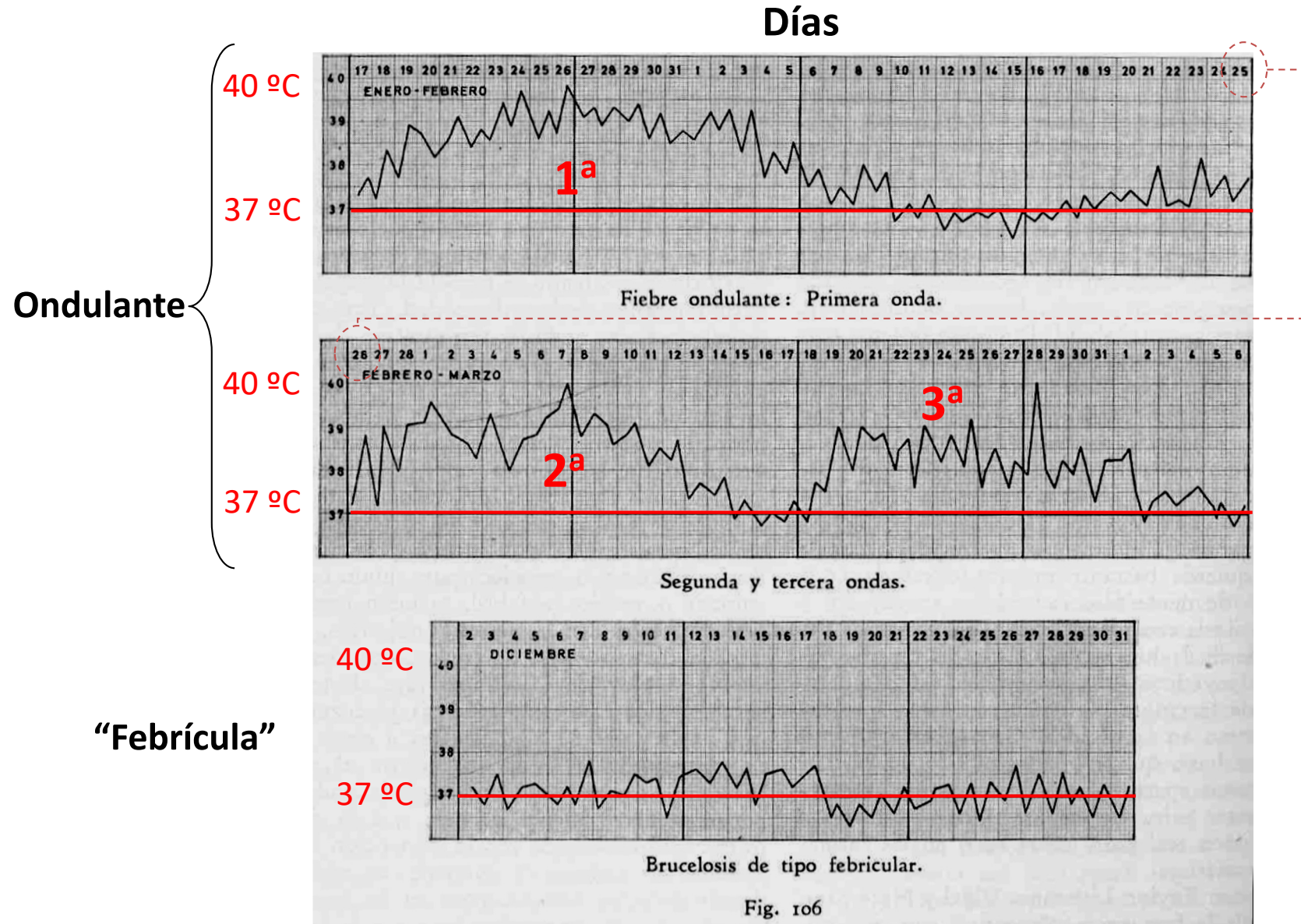
“Sospecha” (examen clínico): síntomas y signos

Symptoms and signs in 121 bacteriologically proven cases of human brucellosis

Symptom	Percentage	Signs	Percentage
Weakness	92.5	Fever	97.5
Chills	79.3	Splenomegaly	40.5
Sweats	76.8	Lymphadenopathy	38.8
Anorexia	72.7	Hepatomegaly	20.6
Generalized aches	67.7	Abdominal tenderness ..	14.8
Headache	64.4	Cardiac abnormalities ..	5.7
Nervousness	43.0	Neurological changes ..	4.9
Backache	40.0	Tenderness over spine .	4.0
Joint pain	37.1	Skin lesions	3.3
Insomnia	36.3	Funduscopy changes ..	1.6
Depression	34.7	Orchitis	1.6
Pain back of neck	33.0	Jaundice	1.6
Cough	31.4	Pain over hip	0.8
Abdominal pain	19.0	Pain over sacroiliac	0.8
Constipation	15.7		
Diarrhea	10.7		
Visual disturbances ...	7.4		
Nausea and vomiting .	5.7		
Neuritic pain	5.7		
GU disturbances	0		

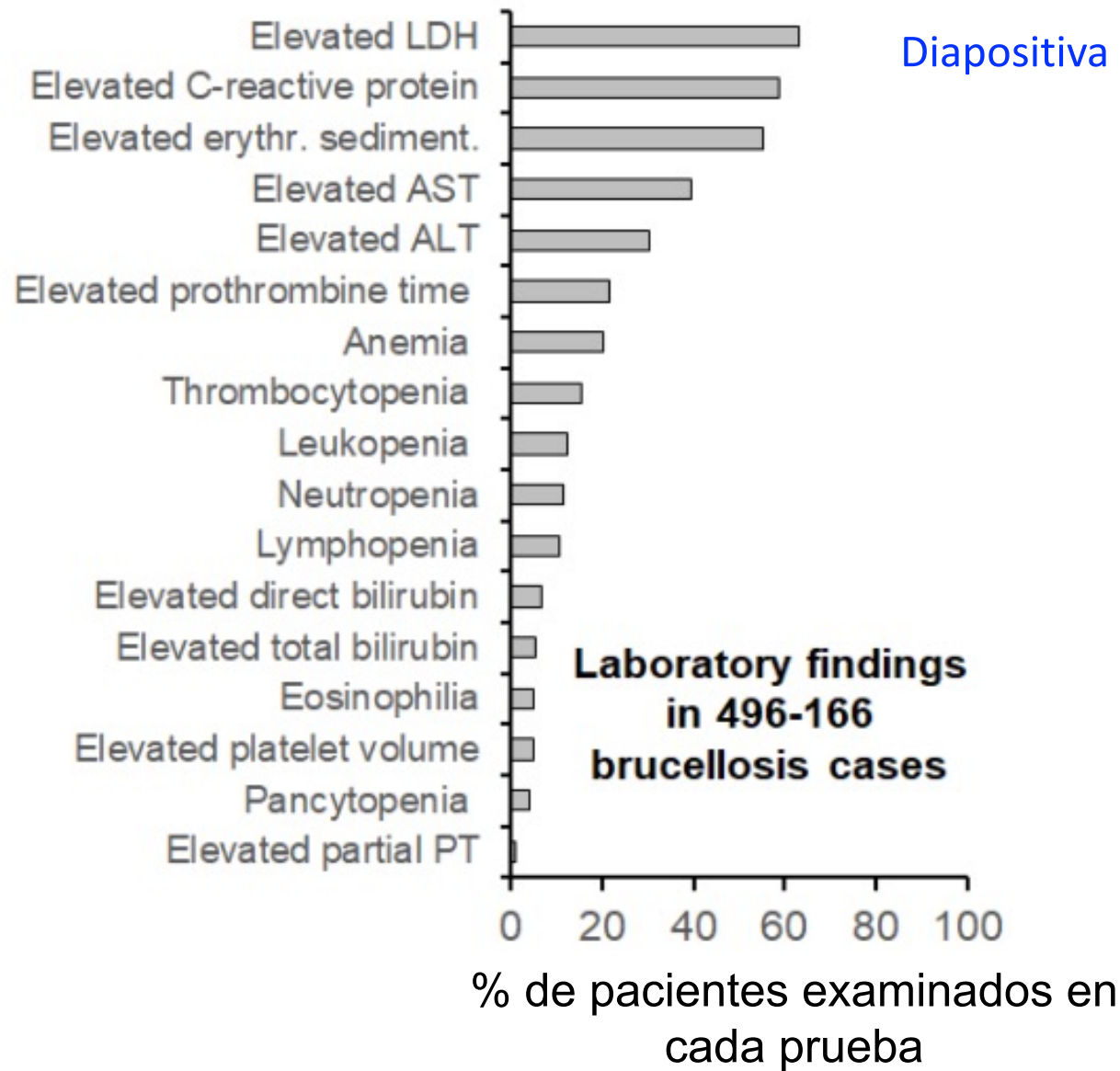
“Sospecha” y fiebre (en el curso natural)

Diapositiva Complementaria 7



“Sospecha” y datos generales de laboratorio

Diapositiva Complementaria 8



“Sospecha” y otros datos clínicos

Diapositiva Complementaria 9

Table 3 Localized disease in 418 patients with brucellosis, according to occupational exposure

Parameter	Occupational exposure (N = 251) ^a	Non-occupational exposure (N = 167) ^b
→ Osteoarticular	142 (56.6)	93 (55.7)
Hematologic	14 (5.6)	15 (9.0)
Urogenital	20 (8.0)	9 (5.4)
Respiratory system	9 (3.6)	16 (9.6)
Nervous system	7 (2.8)	8 (4.8)
Hepatic	4 (1.6)	8 (4.8)
Cardiovascular system	6 (2.4)	3 (1.8)
Cutaneous	4 (1.6)	3 (1.8)

Data are *n* (%).

^a Thirty-seven patients with two or more concomitant localized forms.

^b Thirty-three patients with two or more concomitant localized forms.



Table 3. Treatment of human brucellosis ¹

Clinical syndromes	Recommended	Alternative
Acute brucellosis (adults and children above 8 years of age).	<p>Doxycycline 100 mg orally twice a day for 45 days plus either streptomycin 15 mg/kg intramuscularly daily for 14–21 days, or gentamicin 3–5 mg/kg intravenously daily for 7–14 days.</p> <p>Or</p> <p>Doxycycline 100 mg orally twice a day for 45 days plus rifampin 600–900 mg orally daily for 45 days.</p>	<p>Rifampin 600 mg orally daily for 42 days plus quinolone (ofloxacin 400 mg orally twice a day or ciprofloxacin 750 mg orally twice a day) for 42 days.</p> <p>Or</p> <p>Doxycycline 100 mg orally twice a day plus trimethoprim-sulfamethoxazole, one double strength tablet twice a day for 2 months.</p> <p>Monotherapy with doxycycline or rifampin 15mg/kg orally daily for 3- 6 weeks.</p>
Children less than 8 years old.	<p>trimethoprim-sulfamethoxazole 5 mg/kg (of trimethoprim component) orally twice a day for 45 days plus gentamicin 5–6 mg/kg intravenously daily for 7 days.</p> <p>Rifampin 15 mg/ kg orally daily 45 days plus gentamicin 5–6 mg/kg intravenously daily for 7 days.</p>	
Brucellosis during pregnancy.	<p>Rifampin 600 mg orally daily for 45 days plus trimethoprim-sulfamethoxazole one double strength tablet twice a day for 45 days.</p>	<p>Rifampin 600–900 mg orally daily for 45 days.</p>
Focal infections (endocarditis, spondylitis, meningitis, paraspinal abscesses). ²	<p>Doxycycline 100 mg orally twice a day and rifampin 600 mg orally daily for 6–52 weeks plus either streptomycin 1 g intramuscular daily or gentamicin 3–5 mg/kg intravenously daily for 14–21 days.</p>	<p>Consider trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin 750 mg orally twice a day or ofloxacin 400 mg orally twice a day as substitute for doxycycline or rifampin.</p> <p>Surgery should be considered for patients with endocarditis, cerebral or epidural abscess, spleen or hepatic abscess, or other abscesses that are antibiotic resistant.</p>

¹ The choice of regimen/duration should be based on the presence of focal disease and underlying conditions that may contraindicate certain antibiotic therapy.

² Patients with focal disease (such as spondylitis or endocarditis) may require long courses of therapy depending on the clinical evolution. Aminoglycoside and quinolone dosage should be adjusted in patients with poor renal function.



Recaídas, infecciones localizadas y casos “difíciles”

Diapositiva Complementaria 11

Relapses

- Objective signs of infection.
- Persistently elevated titers of IgG antibodies.
- Most occur within 6 months after therapy is discontinued.
- Not due to the emergence of antibiotic resistant strains.
- Can be treated by repeating the same course of therapy.

Localized infections

- Therapy may fail to eliminate a deep focus of infection (osteomyelitis, deep tissue abscesses).
- Recurrence of signs and symptoms (with or without a positive blood culture) sometimes intermittently over long periods.
- Persistence of non-agglutinating IgG in serum sometimes as week titers.
- In addition to antimicrobial therapy, may require surgical intervention to drain foci of infection.

Delayed convalescence

- Persistence of symptoms, without objective signs of infection after a course of therapy, with titers of antibodies that have declined or disappeared.
- Etiology unknown (some studies suggest personality disorders, often predating the onset of brucellosis).
- Patients do not appear to benefit from repeated courses of antimicrobial therapy.