



En noviembre del año 2024, la Asociación Argentina de Hemoterapia, Inmunohematología y Terapia Celular, a través del Comité de Enfermedades Transmisibles por Transfusión, ofreció un curso de actualización sobre Brucelosis que se tituló **¿Es la Brucelosis una zoonosis relevante para la seguridad transfusional?**. Este curso tenía como objetivo actualizar los conocimientos sobre Brucelosis desde los aspectos epidemiológicos, clínicos y de diagnóstico. Se esperaba poder clarificar su impacto real en la seguridad transfusional y discutir la necesidad o no de sostener su tamizaje en los bancos de sangre de Argentina. Se propició una instancia de discusión, sobre la base de la evidencia científica, entre los profesionales expertos disertantes y los participantes del curso. Durante cuatro jornadas intensas, ocho expertos de diversas áreas del conocimiento fueron presentados por las coordinadoras del Comité, la doctora Sandra Gallego y la bioquímica María Laura Punzi. Cada uno de los disertantes expuso desde su área de experiencia, brindando conocimientos sobre el tema con enfoques particulares. En la jornada final se desarrolló una muy productiva mesa redonda donde fueron debatidas las ideas compartidas y se obtuvieron las conclusiones finales.

Este informe contiene un resumen de los principales aspectos tratados por los disertantes:

#### **La primera reunión contó con dos invitados:**

El Doctor Diego Comerci, director del Laboratorio de Patogenia Bacteriana del Instituto de Investigaciones Biotecnológicas de la Universidad de San Martín (UNSAM), abrió el curso con la exposición: *"Brucelosis. Consideraciones generales. Descripción de las variantes patógenas para humanos"*. Describió los aspectos generales de esta zoonosis causada por coccobacilos gram negativos intracelulares facultativos, difíciles de cultivar. Varias especies son incluidas dentro de este género, todas genéticamente muy homogéneas (difieren en menos de 600 pares de bases) y cada una de ellas con afinidad por algunos mamíferos en particular. De todas las especies de *Brucella*, solo cuatro afectan al humano en forma significativa. En orden de relevancia estas son: ***B. melitensis*** (cabras, ovejas y camélidos), ***B. suis*** (porcinos), ***B. abortus*** (vacas, bisontes, alces, búfalos), estas tres de tipo liso y ***B. canis*** (caninos) de tipo rugoso. Otras especies, como la ***B. ovis*** (ovejas), también rugosa, no infecta al humano, pero puede causar serias dificultades de tipo económico en poblaciones afectadas. El resto de las especies no resultan trascendentes desde nuestro análisis.

Sumamente interesante fue su descripción de la patogenia de la brucelosis, que se produce como respuesta del sistema inmune al microorganismo. Al ser fagocitada por el macrófago, la bacteria revierte los mecanismos bactericidas de la célula y toma el control de éstas. La bacteria se aloja dentro del retículo endoplásmico del macrófago protegida, paradójicamente, del resto del sistema inmunológico. Incluso la generación de anticuerpos por parte del sistema inmunológico favorece la fagocitosis, aumentando la infección de los macrófagos. Conocer este mecanismo permitió generar vacunas efectivas buscando que los resultados se concentren en producir respuesta mediada por interferón gamma en lugar de por anticuerpos. Una vez dentro de la célula, la infección encuentra la posibilidad de cronificarse, hacer foco en médula ósea y desde ahí colonizar bazo, hígado y sistema ganglionar.

En animales la historia es diferente, la bacteria presenta afinidad principalmente por órganos sexuales y glándulas mamarias. Un síntoma característico es el aborto a término causado por el tropismo de la bacteria por los trofoblastos de la placenta, pero además causa esterilidad y disminución de la libido. La pérdida del ganado, sumado al bloqueo comercial a zonas afectadas genera grandes pérdidas económicas en regiones que muchas veces dependen de esa actividad para su subsistencia.

Las áreas de mayor incidencia coinciden con regiones rurales subdesarrolladas o en desarrollo. La práctica ganadera con baja o ninguna supervisión por parte de las autoridades sanitarias favorece la expansión de la infección. Se registra así una alta incidencia en el mediterráneo, Balcanes, Golfo Pérsico y en zonas ganaderas de Asia, como el norte de China y Mongolia. América presenta datos dispares dependiendo de las políticas sanitarias ganaderas que hayan aplicado los países.

La intervención veterinaria en partos, la limpieza precaria de áreas de cría (debido a su alta capacidad para transmitirse por medio de aerosoles) o la ingesta de productos lácteos sin pasteurizar, son las vías más frecuentes de infección en el humano. La bacteria muere si permanece 15 minutos a 60°C, sin embargo, es resistente al frío habiéndose encontrado viable incluso en quesos. Sin embargo, al no afectar el músculo esquelético, no representaría riesgo importante el consumo de carne cocida.

Otro dato interesante que presentó este disertante fue el surgimiento de un nuevo foco de contagio urbano en países desarrollados. Durante la pandemia en el 2020 varias organizaciones de rescate animal propiciaron la adopción de mascotas provenientes de Europa del este en las grandes urbes de Europa occidental. Estos animales fueron trasladados sin control sanitario previo y generaron que grandes ciudades como Londres o París tuvieran una tasa mayor de contagio con *Brucella canis*.

El Doctor Comerci finalizó la exposición ratificando la importancia de la vacunación como mecanismo de control de la infección animal en bovinos y caprinos, hasta el momento no se cuenta con vacunación para evitar la infección por *B. suis* y *B. canis*, tampoco se cuenta con vacunación para evitar la infección en humanos.

#### *La segunda charla centró la discusión en los aspectos clínicos de la infección:*

La Dra. Susana Lloveras, jefe de la Sección Zoonosis Médica del Hospital Muñiz fue la encargada de presentarnos los “Aspectos de la clínica de Brucelosis. Casos clínicos y brotes registrados en Argentina”.

Luego de un breve repaso por la epidemiología, se relacionó cada región de nuestro país con la especie dominante según el ganado criado allí (*B. melitensis* en la zona andina, *B. abortus* en las zonas pampeana y patagónica y *B. suis* en la zona mesopotámica y noreste), concluyendo que la mayor prevalencia se encuentra en varones jóvenes (30-40 años) que trabajan en actividades rurales (faena, partos y limpieza de áreas de crianza). Las vías de contagio más frecuentes es el ingreso de la bacteria por lesiones de la piel o por aerosoles a través de las mucosas: ojos, nariz y boca. También a través del contacto con placenta, embriones, leche, sangre, orina, heces, semen, saliva y secreciones vaginales de animales

infectados. Existe además otro patrón urbano-alimentario por consumo de leche y quesos no pasteurizados. La infección interhumana, sin embargo, es rara.

Una vez en el humano, existe un periodo de incubación de alrededor de tres semanas, y luego puede aparecer un síndrome febril inespecífico, ondulante y vespertino con sudoración intensa y maloliente. Luego puede derivar a una brucelosis focalizada con compromiso osteoarticular (la más frecuente-30%) con espondilitis o sacroileitis. Otras manifestaciones pueden significar compromiso hepático, de SNC (5%), pulmonar (poco frecuente), Orquiepididimitis (frecuente) o cardiovascular (principal causa de muerte, alrededor del 2%).

En caso de producirse recaídas sucesivas de episodios focalizados por más de un año, estaríamos en presencia de una brucelosis crónica.

El tratamiento recomendado por la doctora Lloveras es una terapia combinada por rifampicina y doxiciclina por seis semanas (excepto en menores de 7 años). Si hay formas localizadas, se debe prolongar el tratamiento hasta por seis meses y adicionar un tercer antibiótico.

No existe vacuna para seres humanos, pero existe en nuestro país un plan nacional de erradicación en ganado bovino que pretende eliminar los focos de *B. abortus* por medio de la vacunación obligatoria. También existen vacunas efectivas contra la *B. melitensis*.

**La segunda jornada también contó con otros dos profesionales.** En ambos casos se presentaron informes epidemiológicos que nos acercaron la situación actual de la infección en nuestra sociedad:

La Dra. Karina Martínez, de la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica por Laboratorio del Ministerio de Salud de la Nación presentó datos oficiales del sistema nacional de vigilancia sobre la *"Epidemiología de la Brucelosis en América y Argentina."*

Expuso que para analizar los datos se categorizan los casos en **Sospechoso** (presenta clínica), **Probable** (clínica con pruebas de laboratorio de anticuerpos), **Sospechoso no conclusivo** (sospechoso con laboratorio no reactivo pero que no permite descartar aún el caso), **Confirmado** (clínica más laboratorio conclusivo, cultivo o ensayos confirmatorios) y **Descartado** (seguimiento del paciente con pruebas repetidamente no-reactivas).

En Argentina, los casos notificados en los últimos 5 años en humanos van desde 269 en el año 2020 a 557 en el 2023, de ellos, fueron confirmados 71 y 154, respectivamente. El patrón que se repite año a año es que un 30% de los casos se confirman. La frontera entre Salta y Formosa y el litoral santafesino, son las regiones donde más casos confirmados se han notificado. Sin embargo, muchas regiones ganaderas no informan casos, con lo cual debemos considerar como un problema la posibilidad de la subnotificación. De todos los casos confirmados en humanos el 65% es por *B. suis*, el 20% *B. abortus*, el 14% *B. melitensis* y solo el 1% *B. canis*. Teniendo en cuenta que en Argentina hay 53 millones de cabezas de ganado bovino y 5 millones de ganado porcino y considerando que hay vacuna para *B. abortus*, pero no para *B. suis* se confirma la efectividad de los planes de vacunación en el ganado.



La Dra. Martínez concluyó su exposición con datos de Latinoamérica, destacando a México como el país que probablemente tenga mayor prevalencia de brucelosis y estableciendo una correlación entre regiones de producción láctea y zonas de alta prevalencia en muchos de los países analizados.

La cuarta ponencia fue un análisis de los *“Aportes de los estudios epidemiológicos recientes en animales y humanos”* a cargo del Dr. Diego Rey Serantes del Instituto de investigaciones Biotecnológicas de la UNSAM. El Dr. Rey Serantes comenzó su presentación destacando la importancia de la interconexión que hay entre salud animal, salud humana y salud ambiental y la necesidad de considerar todo el ecosistema en su conjunto, se presentaron casos informados donde reservorios secundarios como perros o gatos infectaron ganado previamente tratado con antibióticos.

El género *Brucella* está distribuido en todo el mundo, adaptado a la vida intracelular, infectando distintas especies de mamíferos desde hace millones de años. Con el advenimiento de la ganadería hace 12.000 años, el humano entra en contacto más estrecho con la bacteria siendo encontrada incluso en restos óseos de más de 3000 años o en quesos de Pompeya del año 72. Recién a mediados del siglo XX se logran producir vacunas efectivas para el ganado bovino (1933) y caprino (1958). Rey Serantes presentó luego un trabajo propio en el que mostró una prevalencia en ganado caprino infectado por *Brucella* en la provincia de Catamarca del 8%, dato que coincide con el 6% de prevalencia hallado en ganado caprino en la provincia de Formosa. Otros trabajos realizados en China y Perú, relacionaron la aparición de casos humanos a partir de casos en animales. Finalmente, mostró datos propios sobre una prevalencia de 5,4% para *Brucella canis* en el área urbana de Buenos Aires.

**La tercera jornada de este ciclo se focalizó en el trabajo del laboratorio.** Hubo tres presentaciones que nos acercaron las metodologías existentes para detectar y diagnosticar a esta bacteria:

La Licenciada Gabriela Escobar, directora del Laboratorio Central de Brucelosis del Instituto Malbrán, comenzó con su presentación *“Diagnóstico de Laboratorio de la Brucelosis. Metodologías disponibles. Laboratorios de referencia. Técnicas utilizadas en el tamizaje en Bancos de Sangre (sensibilidad y especificidad)”*. Aclaró que los métodos directos arrojan certeza sobre la presencia del patógeno, pero en este caso de *Brucella* los cultivos son difíciles de realizar por las condiciones de crecimiento de la bacteria y baja bacteriemia, por lo tanto, un resultado negativo no descarta infección. Por esta razón, los métodos indirectos son los de elección para realizar el tamizaje. Entre estos ensayos indirectos, destacó la inespecificidad del ensayo de **antígenos febriles**, recomendó el **antígeno tamponado (BPA)** o el de **Rosa de bengala** como los más sensibles y específicos disponibles, gracias a su pH bajo que favorece la reacción de detección de IgG. Para confirmar se puede utilizar el **método de Wright** (solo en casos agudos) o el de **fijación de complemento** (solo en casos crónicos). **Todos estos ensayos utilizan la cepa B 1119-3 de *B. abortus*, por lo que son específicos para brucellas lisas.** También existen ensayos de ELISA que detectan



anticuerpos dirigidos contra el lipopolisacárido O de las *Brucella* lisas que pueden ser utilizados en el seguimiento del paciente, las mismas se detallan en la disertación siguiente. El diagnóstico bacteriológico puede hacerse sobre diversas muestras (sangre, orina, biopsias, médula, LCR) y, en caso de ser positivo, brinda información epidemiológica importante. En el laboratorio del Malbrán, puede incluso realizarse una identificación fenotípica (género, especie y biovar) utilizando técnicas de espectroscopia de masas (MALDI-TOF) y PCR Multiplex.

El diagnóstico final está dado por los resultados de laboratorio (serológicos y bacteriológicos) y la clínica encontrada. La exposición concluyo con la presentación de la red Nacional de Brucelosis, formada por diferentes laboratorios, con distintos niveles de potencialidad diagnóstica.

La conferencia de la Lic. Escobar fue complementada en esta ocasión por el Dr. Comercí quien presentó un kit desarrollado por la UNSAM para la detección de anticuerpos contra la cadena O del lipopolisacárido (LPS-O) de las especies lisas (*abortus*, *suis* y *melitensis*). El LPS-O, a diferencia de las proteínas, genera anticuerpos que decaen con el tiempo, lo que permite relacionar a estos anticuerpos con infecciones activas o recientes. Este kit, desarrollado con glicoingeniería, está siendo incorporado a plataformas automatizadas. Presentó también un ensayo de ELISA para detección de anticuerpos contra el lipopolisacárido rugoso (LPSr) de las cepas rugosas, con el objetivo de detectar *Brucella canis/ovis* y un test rápido (en tiras reactivas) para detección de *B. canis* en perros que utiliza el mismo antígeno.

El día se cerró con la disertación de la Dra. Miriam Mortarini bioquímica del hospital Muñiz quien describió algunos casos clínicos en trabajadores rurales, veterinarios y personas infectadas por vía alimentaria. En su clase *“Alcance de metodologías disponibles para el diagnóstico de Brucelosis y su relación con la clínica”* la Dra. Mortarini enumeró algunas características de la bacteria para tener en cuenta: puede evitar el sistema inmune y sobrevivir de forma intracelular, de esta forma se encuentra también protegida del ataque de algunos antibióticos y el propio sistema inmune. Utiliza el eritritol como fuente de carbono lo que hace que tenga tropismo por los tejidos con alto contenido de eritritol (placenta y articulaciones), produce ureasa que le permite sobrevivir al pH gástrico y colonizar por vía gastrointestinal y generan adhesinas que le facilitan la colonización de ciertas células. En su hospital fueron realizados 597 hemocultivos en el periodo 2021/24 de los cuales solo 7 fueron reactivos (4 *B. suis*, 2 *B. abortus* y 1 *B. spp.*). Más allá de los resultados de los cultivos bacteriológicos, se recomienda realizar tratamiento ante la presencia de síntomas clínicos y resultados serológicos positivos.

**Finalmente, para la última jornada se contó con cuatro exposiciones breves para luego dar lugar a una mesa redonda final donde se debatieron los conceptos presentados.**

La Dra. Karina Martínez regresó para invitarnos a debatir sobre *“Importancia de la Brucelosis en la Medicina Transfusional. Antecedentes de la transmisión del patógeno por*



*sangre y estadísticas del tamizaje en los bancos de sangre en Argentina.”* Destacó el problema de la subnotificación de casos en algunas regiones del país y la falta de confirmación de muchos casos informados por los bancos de sangre. La Dra Martínez mostró 11 publicaciones de casos interpretados como posible transmisión transfusional de brucella. Sin embargo, la Dra. Martínez remarcó la falta de confirmación o de resolución de los mismos: en algunos de ellos se encontró la bacteria en el hemocomponente pero este no llegó a transfundirse, en otros la confirmación fue únicamente serológica y otros casos fueron interpretados evaluando los antecedentes epidemiológicos.

La Dra. Liliana Di Tulio bioquímica directora técnica del Centro Regional de Hemoterapia de Rosario, presentó *“Serologías confirmadas para Brucelosis en el Centro Regional de Hemoterapia de Rosario”*. Luego de un repaso por la normativa y de la organización del centro regional, destacó la importancia de contar con un sistema informatizado y centralizado, que permita el diferimiento de donantes con serología previa reactiva en otros centros, para disminuir la prevalencia y el descarte innecesario de unidades. Con respecto a la citación de donantes con serología reactiva para brucelosis, solo el 30% respondió a la citación, y un bajo porcentaje de los donantes con serología repetidamente reactiva pudo ser confirmada. Finalizando su disertación planteó varios interrogantes para debatir como la optimización de la entrevista pre-donación, la evaluación del reingreso de donantes previamente reactivos solo por tamizaje y la evaluación del reingreso de individuos con infecciones resueltas. Asimismo, planteó la importancia de la incorporación de técnicas automatizadas más específicas.

En la penúltima disertación el Dr. Diego Serantes retornó para notificarnos de los *“Antecedentes de la circulación de Brucella canis y otras especies en bancos de sangre”*. Destacó que esta zoonosis urbana desatendida representa un riesgo al no ser detectada por los ensayos de tamizaje que se utilizan en los bancos de sangre. En un estudio realizado en más de 1300 perros de un barrio de emergencia del conurbano bonaerense se detectó una prevalencia mayor al 5% y una prevalencia similar se encontró en otro estudio realizado en 500 donantes de sangre de un barrio de capital federal, siendo todos negativos para rosa de bengala. En otro estudio de 1000 donantes en Córdoba se encontró una prevalencia B. canis de casi el 3%, misma prevalencia que en pacientes con HIV de CABA. Si bien reconoce que B. canis es menos agresiva que las especies lisas, también destaca que la falta de tamizaje de esta especie nos deja desprevenidos ante un posible brote.

La última expositora del curso, la Dra. Jessica Monroig, médica de zoopatología médica del Hospital Muñiz disertó sobre *“Consejería del donante y seguimiento del paciente”*. Para identificar si el caso derivado por el banco de sangre es una infección activa, una resuelta con anticuerpos remanentes o una reacción cruzada, sugirió una evaluación integral de la epidemiología (contagio laboral, alimentario, convivencia con animales), evaluar el cuadro clínico y solicitar ensayos confirmatorios. En pacientes asintomáticos con estudio confirmatorio negativo se descarta infección, en pacientes asintomáticos con estudio

confirmatorio positivo se realiza seguimiento por 18 meses sin tratamiento, en pacientes sintomáticos se debe indicar tratamiento por 6 semanas o 6 meses si tiene forma localizada, con seguimiento posterior por 2 años.

El curso concluyó con una muy interesante mesa de debate donde fueron invitados a participar todos los disertantes y los asistentes. La pregunta clave fue **¿Qué hacer con Brucella en el banco de sangre?**

Las conclusiones a las que se arribó considerando la evidencia presentada durante el curso fueron que, en primer lugar, la decisión costo-beneficio del tamizaje de Brucelosis en bancos de sangre es compleja, y resulta necesario recabar la mayor cantidad posible de información de todos los actores involucrados. En este caso particular bancos de sangre, laboratorios de infectología de referencia y entidades veterinarias. Debido a que en los bancos de sangre se utilizan técnicas diversas, y considerando que las técnicas disponibles solo detectan brucellas de tipo liso, se dificulta la obtención de datos fidedignos que faciliten la decisión. Por otro lado, no se cuenta con evidencia regional documentada de transmisión transfusional, por no haberse realizado estudios de hemovigilancia en este sentido.

Frente a la posibilidad de dejar de tamizar brucelosis en los bancos de sangre, se consensuó en la necesidad de trabajar para mejorar la entrevista pre-transfusional incluyendo preguntas referentes a la epidemiología de brucelosis para indagar sobre posibles riesgos de infección y, de esta manera, diferir los donantes potencialmente infectados. Hubo consenso también en que, incluso si se mantuviera la decisión de seguir realizando brucelosis en los bancos de sangre, debería actualizarse la normativa al respecto. La normativa vigente contiene algunas imprecisiones que deberían ser evaluadas, como el diferir personas con síntomas por dos años, cuando sabemos hoy que podrían existir crónicos asintomáticos, o qué hacer con los pacientes que recibieron tratamiento eficaz, o exigir la “realización de ensayos que detectan Brucella”. La diversidad de evidencias epidemiológicas en las distintas regiones del país también es un factor para considerar al momento de tomar la decisión de discontinuar el tamizaje de brucelosis en el banco de sangre.

El debate concluyó que para poder definir si seguimos o no haciendo tamizaje en bancos de sangre sería deseable generar un estudio articulado entre los distintos actores involucrados para generar evidencia científica sólida sobre la cual puedan basarse las decisiones, priorizando la seguridad transfusional.