

Características Epidemiológicas y clínicas de la Brucelosis en 50 grupos familiares.

Epidemiologic and clinic features of Brucellosis in 50 family groups.

GOTUZZO Eduardo¹, CARRILLO Carlos¹, SEAS Carlos¹, GUERRA Jorge¹, MAGUIÑA Ciro*

¹Instituto de Medicina Tropical "Alexander Von Humboldt" Departamento de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

SUMMARY

Clinical and epidemiological evaluations on Brucellosis, done during six years (1981-1987) in the UEIT with 50 families, have let us observe a high rate of symptomatic infection 155/303 (51.1%) and has also let us identify, as risk factors to contract the diseases: age older than 10 years 138/251 (54.98%) versus 17/52 (32.7%) in younger than 10 years of age ($p<0.05$) and families with 5 or less members 66.2% versus 45% ($p<0.001$), and also to be exposed to a common source as form to contract the disease. We observed the importance of an adequate treatment in early stages of the disease. We detected major clinical gravity in women 26/61 (42.6%) versus 6/53 (11.3%) than in men ($p<0.05$), specially in Brucellar Arthritis ($p<0.05$). The heterogeneous aspects of the disease between members of the same family, suggest that response of host, more than bacterial virulence, is true factor in the clinical course of the disease.

KEY WORDS: Brucellosis, epidemiology, family.

RESUMEN

Las evaluaciones epidemiológicas y clínicas de Brucelosis realizada durante 6 años (1981-1987) en la UEIT con 50 familias, nos han permitido observar una alta tasa de infección sintomática 155/303 (51.1%) e identificar como factores de riesgo para contraer la enfermedad: Edad mayor de 10 años 138/251 (54.98%) versus 17/52 (32.7%) en menores de 10 años ($p<0.05$) y familias con cinco o menos miembros 66.2% versus 45% en familias más numerosas ($p<0.001$) así como postular la exposición a fuente común extendida como forma de adquisición de la enfermedad. Se observó la importancia del tratamiento adecuado en fases tempranas de la enfermedad. Detectamos mayor gravedad clínica en mujeres 26/61 (42.6%) versus 6/53 (11.3%) en hombres ($p<0.05$) y especialmente en Artritis Brucelar ($p<0.05$). El comportamiento heterogéneo de la enfermedad entre los miembros de una misma familia sugiere que la respuesta del huésped, más que la virulencia del microorganismo, es determinante en el curso clínico de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Brucelosis, Epidemiología, Familia.

INTRODUCCION

La Brucelosis es una antropozoonosis de distribución mundial, considerada en 1968, por la OMS, como “responsable de más enfermedades, miserias y pérdidas económicas que cualquier otra zoonosis” (1,14).

Las diferencias entre las tres especies que afectan al hombre (Brucella melitensis, B. abortus y B. suis) no son sólo bacteriológicas, sino también geográficas, epidemiológicas y clínicas. B.abortus y B.suis producen la enfermedad en países desarrollados (5,7), siendo fundamentalmente de carácter ocupacional (12,15). En países sub-desarrollados y del Mediterráneo B. melitensis es el agente causal (8,11), no siendo una enfermedad ocupacional. B.suis tiende a producir complicaciones supurativas con mayor frecuencia que las otras especies (16) y B.melitensis produce una enfermedad con mayor gravedad clínica (7,17).

La enfermedad es transmitida al hombre de dos formas: por ingesta de leche o sus derivados contaminados o por contacto con animales infectados. Las puertas de entrada son digestiva, cutánea, conjuntival y respiratoria (3,18). No se reconoce la transmisión de persona a persona, pero en la literatura existen informes de casos excepcionales (19,20).

Varias epidemias de brucelosis han sido descritas en individuos expuestos a fuente común de contagio (21,23).

Existe información sobre brucelosis afectando a más de un miembro en núcleos familiares (24,29) pero la evaluación epidemiológica y clínica en estas series es escasa o insuficiente.

Fueron objetivos del presente trabajo, evaluar desde el punto de vista epidemiológico la presencia de la brucelosis en grupos familiares, para identificar los factores de riesgo para contraer la enfermedad y determinar el cuadro clínico en los individuos afectados, asumiendo que ocurrió exposición intradomiciliaria a fuente común.

MATERIAL Y METODOS

El presente es un estudio prospectivo realizado entre Enero 1981 y Diciembre 1987.

Los criterios para incluir en el estudio a un grupo familiar fueron:

1. Diagnóstico de brucelosis, hecho en base a aglutinación en tubo, estándar $> 1/160$ y/o aislamiento de brúcela en cultivo de sangre, médula ósea, líquido articular u otros, en por lo menos dos miembros residentes de la familia.
2. Árbol familiar domiciliario completo.
3. Fecha de inicio de los síntomas para cada miembro enfermo.
4. Intervalo entre el caso índice y el /los casos secundarios, no mayor de 6 meses.

Todos los miembros de las familias que ingresaron al protocolo fueron seguidos un mínimo de 6 meses buscando manifestaciones clínicas de brucelosis.

Se consideraron las siguientes definiciones:

1. Tasa de ataque: cociente entre número de enfermos sobre número de personas expuestas por 100 (31,32).
2. Persona expuesta: todo residente habitual en el domicilio familiar.
3. Severidad clínica: cuadros leves (sin complicaciones), moderados (con complicaciones que no comprometen la vida) y severos (con complicaciones potencialmente fatales) (33).
4. Curso clínico: agudo (menor de 8 semanas de duración) ondulante (mayor de 8 semanas y menor de 1 año) y crónico (mayor de un año) (7, 30, 34).

Se aceptó como premisa, que todos los miembros de la familia estuvieron expuestos a una fuente común de queso fresco y/o leche cruda de cabra, pues estos productos son reconocidos como los vehículos de transmisión más importantes en Lima, dado que en la población existe escasa exposición ocupacional a material contaminado (34).

Se usó la prueba de Chi cuadrado para poblaciones binomiales, con corrección de Yates en caso necesario, para el análisis estadístico (35).

RESULTADOS

Se evaluaron 59 familias con brucelosis, siendo excluidas del estudio 9 familias: 5 por carecer de árbol familiar completo, 2 por carecer de fecha de inicio de síntomas y 2 por presentar intervalo entre el caso índice y el secundario mayor de 6 meses. De las 50 familias evaluables, fueron atendidos por nosotros la totalidad de los miembros de 32 familias. En las 18 restantes, por lo menos fue evaluado un miembro enfermo. Veintiun familias estuvieron conformadas por menos de 5 personas y 29 por más de 5. La población expuesta estuvo conformada por 303 personas, 127 hombres (41.9%) y 176 mujeres (58.1%) entre los 2 y 75 años de edad. Desarrollaron la enfermedad 155 personas (51.1%), estableciéndose el diagnóstico por cultivo en 32 y por serología en 123.

La tasa de ataque fue de 69/127 (54%) para los varones y de 86/176 (49%) para las mujeres ($p > 0.05$), manteniéndose la similitud en todos los grupos etarios; sin embargo, la tasa de ataque fue significativamente más alta ($p < 0.05$) para los mayores de 10 años (138/251), 54.98% que para los menores (17/52) 32.7% (Fig. N° 1). No se observó diferencia estadística significativa entre la tasa de ataque según la posición en la estructura familiar. La tasa de ataque entre los miembros de familias reducidas (5 personas o menos) fue significativamente más alta que entre las familias extensas (más de 5 miembros), 66.2% vs 45% ($p < 0.001$) (Tabla N°1). No se observó diferencia estadística en las tasas de aquellos con ingesta reconocida vs desconocida de queso fresco de cabra (Tabla N°1).

**TABLA 1. BRUCELOSIS
FACTORES DE RIESGO DE INFECCION POR BRUCELLA EN
LOS MIEMBROS DE LA FAMILIA**

| | TOTAL ENFERMOS | | |
|--------------------------------------|----------------|-----|-----------|
| SEGUN EDAD | | | |
| <10 años | 52 | 17 | |
| >10 años | 251 | 138 | p < 0.05 |
| SEGUN PARENTESCO | | | |
| Padre | 40 | 23 | |
| Madre | 50 | 26 | NS |
| Hijos | 126 | 72 | |
| Otros | 27 | 14 | |
| SEGUN INGESTA DE QUESO FRESCO | | | |
| Reconocida | 256 | 135 | |
| Desconocida | 47 | 20 | NS |
| TAMAÑO DE LA FAMILIA | | | |
| 2-5 miembros | 77 | 51 | |
| > 5 miembros | 226 | 104 | p < 0.001 |

El intervalo promedio transcurrido entre el inicio de síntomas del caso índice y el de los secundarios fue de 36.4 días. La curva de distribución de casos de brucelosis en el tiempo, en cada núcleo familiar tiene el patrón de las epidemias de fuente común extendida.

De los 155 enfermos, sólo se consideraron para análisis clínicos los 114 casos directamente atendidos por nosotros, 77 (67.5%) desarrollaron formas agudas de la enfermedad, 32 (28.1%) ondulantes y 15 (4.4%) formas crónicas. No se observó diferencias en el curso clínico según el carácter primario o secundario de los casos en las familias. El cumplimiento del tratamiento adecuado en fases tempranas, de la enfermedad fue significativamente mayor entre los pacientes que evolucionaron eventualmente con curso agudo que con ondulante o crónico (3.5% vs 20.7%), (p<0.0019 (Tabla N° 2).

**TABLA 2. BRUCELOSIS
TRATAMIENTO ADECUADO EN RELACION
AL CURSO CLINICO**

| | ADECUADO | INADECUADO | TOTAL |
|-------------------|----------|------------|-------|
| Agudo | 71 | 6 | 77 |
| Ondulante-crónico | 14 | 23 | 37 |
| Total | 85 | 29 | 114 |

(p < 0.001)

Desarrollaron formas leves 82 de los 114 pacientes, 26 moderadas y 6 severas. Las formas clínicas más severas fueron más frecuentes entre las mujeres (p<0.001). Los pacientes con curso clínico agudo tuvieron significativamente formas menos severas que aquellos con mayor duración de enfermedad (p<0.01)(Tabla N° 3). No se observó diferencia en la severidad según edad, así como tampoco según el carácter primario o secundario de los casos en las familias (Tabla N°4).

TABLA 3. FACTORES DE SEVERIDAD CLINICA DE LA BRUCELOSIS EN LOS MIEMBROS FAMILIARES

| | FORMA CLINICA | | |
|--------------------------|---------------|-----------------|--------------------|
| | LEVE | MODERADA-SEVERA | |
| POR SEXO | | | |
| Hombres | 47 | 6 | |
| Mujeres | 35 | 26 | |
| TOTAL | 82 | 32 | p < 0.05 |
| POR CURSO CLINICO | | | |
| Agudo | 62 | 15 | |
| Ondulante-crónico | 20 | 17 | |
| TOTAL | 82 | 32 | p < 0.01 |

TABLA 4. BRUCELOSIS EVALUACION DE SEVERIDAD DENTRO DE LAS FAMILIAS (n 32 FAMILIAS)

| La enfermedad se distribuye en: | | |
|---|-----------|--------------|
| A. Formas uniformes | 20 | (62%) |
| • Con severidad leve | 14 | |
| moderada | 5 | |
| severa | 1 | |
| B. El caso índice hace forma más benigna que los secundarios | 6 | (20%) |
| C. El caso índice hace forma más severa que los secundarios | 6 | (20%) |

Se observó complicaciones en 41 de los 114 pacientes, siendo la artritis la más frecuente (23 pacientes 20.2%).

Las mujeres fueron significativamente más afectadas por esta localización que los varones (17/61 vs 6/53 p<0.05). Las otras complicaciones fueron neurológicas en 4 (3.5%), hematológicas en 4 (3.5%), hepáticas en 3 (2.6%), cutánea en 2 (1.75%) y ocular en 1 (0.9%). Cuatro de los pacientes desarrollaron 2 ó más complicaciones (Tabla N° 5).

TABLA 5. BRUCELOSIS POR BRUCELLA MELLITENSIS

| COMPLICACIONES | | | |
|--------------------------------------|-----------|-----------|--------------------|
| Reumatológicas | 23 | 20.2% | |
| Neurológicas | 4 | 3.5% | |
| Hematológicas | 4 | 3.5% | |
| Hepáticas | 3 | 2.6% | |
| Dérmicas | 2 | 1.75% | |
| Oculares | 1 | 0.9% | |
| ARTICULARES | | | |
| ARTRITIS | | | |
| Periférica | 13 | | |
| Sacroilitis | 6 | | |
| Espondilitis | 3 | | |
| Artritis mixta | 1 | | |
| COMPROMISO ARTICULAR POR SEXO | | | |
| | PRESENTE | AUSENTE | TOTAL |
| Hombres | 6 | 47 | 53 |
| Mujeres | 17 | 44 | 61 |
| TOTAL | 23 | 91 | 114 |
| | | | p < 0.05 |

DISCUSION

La Brucelosis en el Perú como en otros países en desarrollo, tiene características epidemiológicas peculiares; no es una enfermedad ocupacional, afecta a personas de cualquier edad y sexo, es endémica con brotes epidémicos ocasionales y es producida por Brucella melitensis (8, 36, 37). En nuestro país, ocupa el décimo lugar dentro de las enfermedades reportables de declaración obligatoria (8) y es transmitida al ingerir leche cruda de cabra o sus derivados, particularmente queso fresco. Durante el período mínimo de 6 meses de observación por familia, se observó que la mitad de los individuos presumiblemente expuestos desarrollaron alguna forma clínica de Brucelosis. Esto contrasta con los hallazgos de Spink (24), quien en 9 familias una baja tasa de infección sintomática por B.abortus. Esta diferencia podría explicarse teniendo en cuenta la reconocida mayor invasividad en el huésped de la B.melitensis respecto a B.abortus. La actividad bactericida del pH gástrico contra B.abortus y probablemente el estado inmune del hospedero (7). Así mismo, a diferencia de Spink, quien encontró una alta tasa de infección sintomática en sus pacientes, nosotros no detectamos serológicamente algún caso de infección entre los 15 miembros asintomático de 4 familias (datos no presentados).

En nuestra serie no encontramos diferencias en el riesgo de enfermar de brucelosis, por sexo pero si por edad.

Los menores de 10 años, y específicamente los menores de 5 años, presentaron tasas de ataque significativamente más baja que los mayores. Tal diferencia puede deberse a una combinación de factores: baja tendencia a alimentar a niños pequeños con productos lácteos no convencionales, y/o mayor eficacia del tejido linfoide oro-faríngeo (3,38).

La depresión del sistema inmune celular con la edad, que tornaría a los ancianos más susceptibles a contraer la enfermedad (39), no fue observada por nosotros, aunque ha sido reconocida en otros estudios (6,49) la diferencia de presentación crónica y con espondilitis en personas mayores.

No se observó diferencia en la susceptibilidad a enfermar, según posición en la estructura familiar ni según la historia de ingesta de queso fresco. Si se detectó un mayor riesgo en las familias compuestas por 5 personas o menos, es probable que en estas familias los miembros compartan hábitos alimenticios comunes y que la concentración de bacterias que ingiere cada individuo sea mayor que en las familias más extensas.

El período de incubación de la enfermedad es variable, pero se acepta que oscile entre una y tres semanas (3); sin embargo, puede ser tan largo como seis meses (5). En nuestros casos, el período promedio transcurrido entre el inicio de síntomas de los casos índice y de los secundarios fue 36.4 días. La curva de distribución de los casos adopta la forma de epidemia por exposición a fuente común extendida, caracterizada por un pico inicial y un lento descenso de la pendiente hacia la derecha.

Está reconocido en la literatura, el predominio de las formas agudas de brucelosis así como la baja frecuencia de pacientes con curso crónico (7,8). Nuestros hallazgos concuerdan con los mencionados, habiendo observado 67.5% de formas agudas y sólo 4.4% de formas crónicas. Evaluando el efecto del cumplimiento de tratamiento

adecuado en fases tempranas de la enfermedad sobre el curso clínico de la misma, se observa que 28.5% de los pacientes que evolucionan sólo con las formas agudas cumplieron tratamiento adecuado vs sólo el grupo de pacientes que reciben tratamiento inadecuado, el 79.3% pasaron a formas ondulante-crónica.

Las formas leves predominaron en esta serie. Sólo 5.3% de los pacientes evolucionaron con formas severas, siendo las mujeres las que desarrollaron mayor compromiso clínico. Este hecho no está documentado en la literatura, dado el predominio masculino en la mayoría de las series y el carácter ocupacional de la enfermedad en ellas. Nuestro hallazgo podría ser explicado, teniendo en cuenta la alta prevalencia de anemia ferropénica en las mujeres peruanas (41) y la reconocida mayor invasividad y multiplicación más rápida de la *Brucella* en medios deficientes en hierro (42). Otros factores a considerar incluyen el estado inmune del huésped, así como la predisposición genética, aunque ésta última no ha sido observada por nosotros (43,45).

La mayor invasividad de la *Brucella melitensis* respecto a las otras especies se refleja en una mayor tasa de complicaciones en un tercio de nuestros pacientes; las reumatológicas fueron las más frecuentes, con mayor incidencia en las mujeres (47).

En series pediátricas de brucelosis, está reconocida la frecuencia de contactos familiares. En una serie madrileña, 26/88 (26.1%) de niños tuvieron otros miembros de la familia con brucelosis (50), lo que debe obligar a hacer una evaluación epidemiológica de la familia. En conclusión, la infección familiar, por *Brucella melitensis* produce una elevada tasa de ataque (51.1%), especialmente en mayores de 10 años, y con mayor compromiso clínico en mujeres. Las características epidemiológicas es de brote a fuente común extendida.

BIBLIOGRAFIA

1. Comité Mixto FAO/OMS de expertos en Brucelosis. OMS Serie de informes técnicos N° 464, 1971.
2. Temple A. Algunos aspectos de la Brucelosis humana. Revista Viernes Médico 1963, 14: 114.
3. Christie A. Brucelosis. In, Infection Disease. Second Edition. Churchill Livingston, 1974.
4. Maravi E; García M; Gamboa J; Eguaras J; Pérez C; Díaz R; Rivero A. Brucelosis: Estudio sobre 222 casos. Parte I: Epidemiología. Revista Clínica Española 1982, 166: 5-58.
5. Smith I. Brucelosis. In Mandell-Jounglas, Principles and Practice of Infections Diseases John Wiley and sons, 1979.
6. Buchanan T; Faber Land Feldman R. Brucelosis in the United States, 1960-1972. An Abattoir Associated Disease. Part I: Clinical Features and Therapy. Medicine 1974, 53: 403-413.
7. Spink W. The nature of Brucelosis. Mineapolis, University of Minnesota, 1956.

8. Gotuzzo E; Alarcón G; Bocanegra T; Carrillo C; Guerra J; Rolando I and Espinoza L. Articular involvement in human Brucellosis: A retrospective analysis of 304 cases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1982, 12: 245-55.
9. Carrillo C; Sánchez-Griñán E; Guerra J y Gotuzzo E. Metodología diagnóstica en Brucelosis, según diferentes formas clínicas. En libro de resúmenes. Congreso Peruana de Medicina Interna, 1984 (Abstracto).
10. Sabbaghian H and Nadim A. Epidemiology of human Brucellosis in Isfahan, Irán. *Journal of Hygiene* 1974, 73: 221-28.
11. Young E and Suvannoparrat U. Brucellosis Outbreak attributed to Ingestion of Unpasteurized goat cheese. *Arch Intern Med* 1975, 135: 240-43.
12. Buchanan T; Hendricka S; Patton Ch and Feldman R. Brucellosis in the United States. 1960-1972. An abattoir associated disease. Part III: Epidemiology and evidence for acquired immunity. *Medicine* 1974, 53: 427-38.
13. Williams E. Brucellosis. *British Medical Journal*. 1973, 1: 791-93.
14. Buchanan T and Petersdorf R. Brucellosis. In Harrison's principles of internal medicine. Mc Graw Hill, Tenth Edition, New York, 1983.
15. Muñoz O. Brucelosis. En Kumate, Manual de Infectología, México 1978. Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México.
16. William R and Cressley K. Acute and chronic hepatic involvement of Brucellosis. *Gastroenterology*. 1979, 83: 455-58.
17. Young E. Brucella melitensis Hepatitis. The absence of granulomas. *Ann Intern Med*. 1979, 91: 414-415.
18. Top F and Wherle P. Communicable and Infectious Diseases. CV Mosby Company. 8th Edition. Saint Louis, 1976.
19. Goossens H; Marcelis L; Dekeyser P and Butzler J. Brucella melitensis: person to person transmission. *Lancet* 1983, 1: 773.
20. Stantic-Pavlinic M; Cec V; Mahle J. Brucellosis in spouses and the possibility of interhuman infection. 1983, 11: 313-14.
21. Galdbraith N; Ross M; Mowray R and Paynes D. Outbreak of Brucella melitensis type 2 in London. *Br Med*. 1969, 1: 612-14.
22. Arnov P; Smaron M and Ormisted B. Brucellosis in a group of travelers to Spain. *JAMA* 1984, 251: 505-7.
23. Eckaman M. Brucellosis linked to Mexican Cheese. *JAMA* 1975, 232: 636-37.
24. Spink W. Family studies on Brucellosis. *Am J Medical Science*. 1954, 227: 128-33.
25. Dalrymple-Champney W. Undulant fever, an neglected problem. *Lancet* 1950, 1: 429.
26. Mathur T and Sood R. An outbreak of Brucellosis in family. *Ind J Med Sci*. 1955, 9: 686-91.
27. Mathur T. An Outbreak of Brucellosis in an urban family. *Ind J Med Sci*. 1967, 21: 314-17.
28. Dhamdhare M; Bhawat R; Sainani G. Outbreak of Brucellosis in a family. *Ind J Med Sci*. 1969, 18: 145-49.
29. Hines P; Overturf G; Hatch D and Kim J. Brucellosis in a California family. *Pediatr Infect Dis*. 1986, 5: 579-582.
30. Gotuzzo E; Carrillo C; Guerra J and Llosa L. An evaluation of diagnostic methods for Brucellosis. The value of bone marrow culture. *J Infect Dis*. 1986, 153: 122-25.
31. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Duodécima Edición, OPS, 1978.
32. Karz S. Family and Infection. In: *Epidemiology and Community Medicine*. Appleton-Century Crofts, 1974.

33. Gotuzzo E; Espinoza M; Carrillo C; Arana A. Maternalfetal prognosis in pregnancy with Brucellosis. ICAAC 1986 (abstract).
34. Gotuzzo E; Carrillo C; Maguiña C an Guerra J. Importancia epidemiológica de alimentos previamente contaminados en la Brucellosis humana en Lima, Perú. Taller Latinoamericano PAO/OMS. Lima 1985.
35. Snedector G and Cochran W. Statistical methods. 5th Edition. The Iowa State University Press. Iowa. 1967.
36. Loza P. Epidemia de Brucelosis en Ica. Revista Viernes Médico. 1963, 14: 101.
37. Escalante J and Held J. Brucellosis in Perú. J Am Vet Med Assoc. 1967, 155: 2146-52.
38. Street M; Wilson M; Grant W; Alva J. Brucellosis in Childhood. Pediatrics 1975, 55: 416-20.
39. Ford P. The immunology of aging. Clin Rheum Dis. 1986, 12: 1-10.
40. Barret E; Brandt S; Simon H and Dechairo D. Epidemiology of the infection control nurse. CV Mosby Company. Saint Louis. 1978.
41. Crosby E; Llosa L; Miro-Quezada M; Carrillo C and Gotuzzo E. Hematologic changes in Brucellosis. Journal of Infectious Diseases. 1984, 150: 419-24.
42. Waring W. Elberg S. Schneider P; Green W. The role of iron in the biology of Brucella suis J Bact. 1953, 66: 82-91.
43. Alarcón G; Gotuzzo E; Bocanegra T; Castañeda O; Calvo A; Carrillo C; Got R; Acton R and Barger B. Families Studies in human brucellosis. Tissue antigens. 1985, 26: 77-9.
44. Alarcón G; Bocanegra T; Gotuzzo E; Hinostroza H; Carrillo C and Espinoza L. Reactive Arthritis associated with Brucellosis. HLA studies J Rheum 1981, 8: 621-25.
45. Alarcón G; Gotuzzo E; Hinostroza S; Carrillo C; Bocanegra T and Espinoza L. HLA studies in Brucellar spondylitis. Clin Rheum. 1985, 4: 312-14.
46. Feiz J; Sabbaghian H; Miralai M. Brucellosis due to Brucella melintesis in children. Clinical Pediatric 1978, 17: 904-7.
47. Schirger A; Nichols D; Martín W; Willman W and Weed L. Brucellosis: Experience with 224 patients. Ann Intern Med. 1960, 52: 827-37.
48. Gotuzzo E; Seas C; Guerra J; Carrillo C; Bocanegra T; Calvo A; Castañeda O; Alarcón G. Brucilla Arthritis: A study of 39 Peruvian families. Ann Rheumat Dis. 1987, 46: 506-9.
49. Rolando I; Tobaru L; Hinostroza A; Guerra J; Carbone O; Carrillo C and Gotuzzo E. Clinical manifestations of 25 brucellar uveitis. Ophthalmol Practice. 1987, 5: 12-8.
50. Martín-Fonteros P; Barreiro-Casal G; Pérez-Jurado M; Baquero M; Enriquez A; García-López M; Villota O; Gonzales-Tov C; Mellado M; Callarudo-Ortega M. Brucellosis en la infancia. Libro de Resúmenes II congreso SEIMC. Palma de Mallorca, España, 1986.