

BRUCELOSIS A FINAL DEL SIGLO XX. ¿ES NECESARIO DESARROLLAR UNA VACUNA HUMANA?

Brucellosis at the end of the XXth century. Is it necessary to develop a human vaccine?

M. P. Doménech-Martínez^{1*}, P. Garrido², M. T. Mora¹

Departamento de Ciencia Animal y de los Alimentos. Facultad de Veterinaria. Universidad Autónoma de Barcelona. Campus Universitario, EdificioV, Cerdanyola de Vallès 08193, Barcelona. España. 2 Departamento de Medicina Clínica Preventiva. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. Casanova 143, Barcelona 08036. España.

***Autora para correspondencia:** Pilar Doménech Martínez. Teléfono: 0044935811960. Fax: 935812006. E-mail: pilar.domenech@gencat.cat

RESUMEN

El primer objetivo de este estudio ha sido valorar los resultados de las campañas de erradicación contra la brucelosis en los pequeños rumiantes llevadas a cabo en España en los últimos años. Durante el periodo analizado se observa en ocasiones que los casos contabilizados oficialmente son probablemente inferiores a la incidencia real, tanto por la infradeclaración del censo animal como por la existencia de infecciones subclínicas. Este hecho da lugar a un vacío en el conocimiento de la situación epidemiológica real en algunas Comunidades Autónomas. Se ha realizado un estudio epidemiológico descriptivo entre las tasas de infección animal y humana donde se concluye que la enfermedad humana no es consecuencia directa del contagio a través del animal enfermo. A pesar que las tasas de infección de la enfermedad disminuyen cada año, España presenta la peor situación epidemiológica de toda la Unión Europea.

La prevalencia de la brucelosis en toda la cuenca mediterránea y países en desarrollo, y aunque de baja mortalidad, una sintomatología clínica abigarrada e incapacitante, puede ser teóricamente considerada como candidata a una utilización en bioterrorismo y puesto que carece de vacuna humana, el presente estudio tiene un segundo objetivo principal: valorar a partir de la situación actual en la población de España y de Europa el impacto que tendría la enfermedad, utilizando *Brucella* sp. como arma biológica.

Palabras clave: brucelosis, pequeños rumiantes, campañas de saneamiento, bioterrorismo, vacuna

ABSTRACT

The aim of this work is to evaluate the results of official eradication-campaigns of small-ruminants brucellosis infection (*B. melitensis*) carried out in Spain in recent years. Brucellosis official eradication-campaigns data were used the study the epidemiological situation of the small-ruminant brucellosis infection. Data of consecutive campaigns from official information was contradictory and other data deficiencies that might have been affected the campaign results that carried out an un-knowledge of the true epidemiological situation in some regions in Spain. An epidemiological statistical study between animal and human infection taxes showed that human brucellosis infection was not as a result of a direct animal contact. Despite of a decrease of the animal infection level, Spain presents the worst epidemiological situation of the European Union.

A second objective has been to evaluate from the epidemiological situation in Europe and Spain the impact of brucellosis around Mediterranean area and in developed countries using *Brucella* sp. as a biological arm. A lack of human vaccine may be considered, despite low mortality as a candidate to be used as a bio-terrorism.

Key words: Brucellosis, Small ruminants, eradication campaigns, bioterrorism, vaccine.

INTRODUCCIÓN

La Brucelosis es uno de los principales desafíos de la sanidad pública, tanto para los animales como para las personas. Se trata de una importante zoonosis a nivel mundial, muy frecuente en toda el área mediterránea así como en Extremo Oriente, la India, Asia central, Méjico, América central y Sudamérica (Minas, 2006). A pesar de no presentar tasas elevadas de mortalidad en la especie humana, su contagio es siempre consecuencia de la brucelosis animal, sobretodo en los medios rurales por el consumo de alimentos contaminados por la bacteria o por el contacto con animales enfermos. Está causada por muchas especies del Género *Brucella* sp. que además produce cuantiosas pérdidas económicas en las campañas ganaderas, siendo sus efectos particularmente apreciables en los países en vías de desarrollo (Blasco, 1990). Su existencia ha sido demostrada tanto en las especies domésticas como en las salvajes (Bercovich 2000, Moreno et al 2002, Cloekaert et al 2002). Ha sido una enfermedad emergente desde el descubrimiento de *Brucella melitensis* por Bruce en 1887.

Del Género *Brucella* están descritas ocho biovariedades (posiblemente nueve con la próxima aceptación por parte del Subcomité internacional de taxonomía de *Brucella microti*)

(Scholz et al, 2008). Entre ellas *B. melitensis* es la más invasiva y que afecta principalmente al hombre (Corbel y Bringley-Morgan 1984, Bercovich, 2000, Kabagambe et al, 2001) y a pequeños rumiantes (Blasco, 1997, Lithg-Pereira et al, 2001) seguida de otras especies identificadas como son *B. abortus*, *B. suis* y *B. canis* y más recientemente serotipos que infectan a mamíferos marinos (Ross et al, 1994, Moreno et al 2002). Cada serotipo tiene unas características epidemiológicas diferenciales, por lo que la complejidad de interacciones en seres humanos se ha incrementado.

Actualmente no existen vacunas humanas autorizadas en Europa ni en USA. Existen sin embargo datos clínicos limitados sobre una cepa de vacuna viva atenuada obtenida en la antigua Unión Soviética y en China. Debido a la frecuencia de efectos adversos y a la corta duración de la inmunidad, parece ser que fue utilizada solo durante un corto periodo de tiempo.

España presenta una de las peores situaciones epidemiológicas que se detectan en los países industrializados ya que sus tasas de infección animal y humana son las más altas de toda la Unión Europea. Además mientras en algunas Comunidades Autónomas la brucelosis está erradicada en otras las tasas de infección son alarmantes.

MATERIAL Y METODOS

Población de estudio

Para la realización de este estudio se han obtenido los datos relativos a la infección por *Brucella sp.* en las reses y en las explotaciones ovinas y caprinas de las 17 Comunidades Autónomas que integran España, así como las de algunos Estados miembros de la Unión europea. A partir de los datos crudos, se han obtenido las tasas de infección anual tanto en las reses como por unidades de explotación

Igualmente, para la especie humana se analizaron el número de casos diagnosticados como positivos para la brucelosis en ambos sexos por comunidades autónomas, obteniéndose a continuación las tasas específicas por año para cada comunidad autónoma.

Los datos referentes a la brucelosis ovina y caprina fueron proporcionados por la Dirección General de Ganadería (Subdirección General de Sanidad Veterinaria) del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Asimismo, los datos referentes a la brucelosis humana fueron obtenidos a partir de la publicación de las notificaciones oficiales del Instituto de Salud Carlos III, Departamento de Epidemiología.

Los datos de la Unión Europea se obtuvieron a partir del Boletín Epidemiológico de las Comunidades Europeas y del Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación, a través de la Comisión Europea.

Análisis estadístico

Para la realización de este trabajo, se ha aplicado una metodología estadística descriptiva, donde las tasas de brucelosis animal se presentan en términos de tasas de infección por 100 reses y las tasas de infección por 100 explotaciones.

Las tasas ajustadas de brucelosis humana por Comunidades Autónomas, se han obtenido

utilizando la población de hecho y referidas a 100.000 habitantes y año.

Para el análisis de los datos, se ha utilizado la estadística descriptiva, comparación de tasas medidas de tendencia y coeficiente de Pearson de correlación lineal, considerando un nivel de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Se ha realizado una prueba de significación bilateral ya que a priori no es posible establecer una correlación entre las tasas de infección animal y humana.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La evolución de la brucelosis humana en España presenta ondas plurianuales, y la distribución geográfica ha sido muy cambiante, con un incremento de casos en los últimos años a expensas de Castilla La Mancha y Extremadura. (Fig. 1)

España presenta una situación epidemiológica desfavorable en relación con los países industrializados. Sus tasas de infección animal y humana son las más elevadas de toda la Unión Europea. Además, mientras que en algunas Comunidades Autónomas (CC. AA.) está casi eliminada, en otras, la incidencia continua siendo elevada. (Tabla 1)

Brucelosis animal

Las tasas de infección por Brucelosis ovina y caprina en las diferentes CC. AA. en las que se habían efectuado campañas de saneamiento se exponen en la Tabla 1.

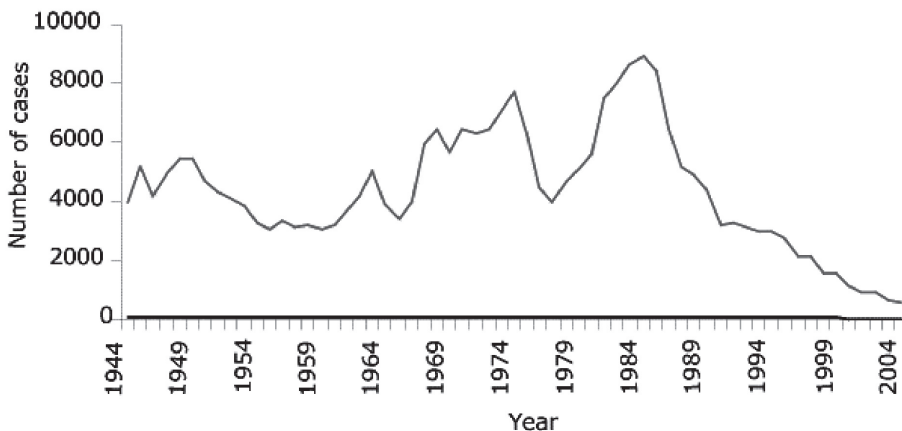
En 1990 la tasa total de infección en las reses analizadas fue del 2,35% mientras que en el año 2000 fue del 1,33%. Se observa claramente como estos valores permanecen más o menos constantes durante una década. En 1994 la tasa de infección alcanzó un valor máximo del 3,17%.

En la Figura 2 se puede observar gráficamente la evolución de la enfermedad tanto en las reses (1990-2000) como en las explotacio-

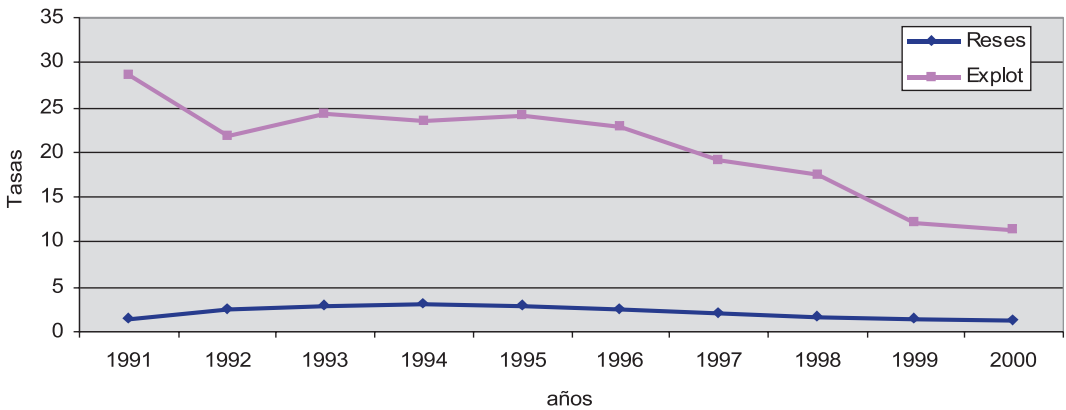
Tabla 1. Tasas de infección de Brucelosis ovina y caprina en España

	TASAS ANUALES EN %										
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Andalucía	4,94	2,05	3,27	2,93	3,40	4,29	4,14	3,02	2,79	2,22	3,52
Aragón	26,83	1,36	3,29	4,68	7,32	7,93	7,18	3,41	2,55	2,48	1,37
Asturias	0,27	0,54	0,20	4,82	0,29	0,64	0,08	0,02	0,07	0,03	0,02
Baleares	1,32	1,53	0,27	0,47	0,68	0,33	0,06	0,27	0,07	0	0,02
Canarias	0	0,28	0	0,01	0	0	0	0	0	0	0
Cantabria	0,51	0,54	0,50	0,58	0,93	0,26	0,62	0,27	0,19	0,19	0,14
Castilla-la Mancha	11,41	0,50	5,27	n.d.	2,26	2,28	1,67	1,34	0,71	1,38	0,71
Castilla-León	8,19	0,67	2,08	2,48	2,61	2,85	2,20	1,96	1,35	0,92	0,63
Cataluña	6,99	4,09	6,12	5,81	5,77	5,00	6,89	5,63	6,38	7,58	4,63
Extremadura	0,68	0,53	2,05	5,67	2,96	1,47	1,18	0,98	0,08	0,58	0,49
Galicia	0,15	2,23	1,39	1,67	0,90	0,60	0,65	1,43	0,50	0,33	0,33
Madrid	n.d.	3,11	5,95	1,79	1,39	4,64	5,52	3,05	2,59	2,11	2,11
Murcia	3,73	5,39	3,99	3,23	6,47	5,69	4,25	3,39	3,18	2,05	1,06
Navarra	1,38	1,43	0,23	0,99	1,34	0,69	0,52	0,63	0,52	0,20	0,18
P. Vasco	0,36	0,51	0,35	0,27	0,13	0,04	0,13	0,07	0,01	0,07	0,01
La Rioja	1,72	1,67	0,93	1,18	1,92	0,85	1,55	0,61	0,30	0,57	0,14
Valencia	2,16	5,54	2,31	3,04	4,99	4,58	3,58	4,37	5,06	2,66	2,64
Total	2,35	1,44	2,49	2,92	3,17	2,84	2,46	2,05	1,72	1,51	1,33

Fuente: Subdirección General de Sanidad Veterinaria. Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación.

Figura 1. Brucelosis humana. Incidencia en España (1944-2004)

Fuente: Ministerio de Sanidad.

Figura 2. Evolución de la brucelosis ovina y caprina en España

nes (1991-2000). No disponemos de datos de las campañas de saneamiento en las explotaciones durante el año 1990.

Las Comunidades Autónomas que con mayor frecuencia presentan tasas de infección más elevada en las reses durante dicho período son Cataluña y Aragón, seguidas a mayor distancia por Valencia (5,54% en 1991), Extremadura y Murcia.

Cataluña es la Comunidad Autónoma que ha presentado en el periodo analizado tasas de infección más elevadas, con valores comprendidos entre el 7,58% en 1999 y 4,63% en el año 2000. Le sigue Aragón, que durante los años 1990, y 1994 a 1996, presentó unas tasas de infección en las reses con valores que varían desde el 26,83% en 1990 al 7,93% en 1995.

Por el contrario, las Comunidades Autónomas que presentaron unas tasas de infección más bajas tanto para las reses como para las explotaciones analizadas fueron las Islas Canarias, Baleares, Asturias, Cantabria y el País Vasco, todas ellas con una tasa de infección cercana al 0%.

Se ha realizado el cálculo de la tasa de rendimiento del programa de lucha y erradicación de la brucelosis ovina y caprina obtenido a partir del censo animal de cada una de las CC. AA. (Tabla 2) con el fin de poder determinar si las

tasas de infección más elevadas se correspondían con las tasas de rendimiento del programa más bajas.

No disponemos de datos de los años 1999 ni del 2000 excepto en Cataluña, comunidad en la que la tasa de rendimiento del programa de lucha y erradicación de la enfermedad en el año 2000 fue del 51,63%.

Para la brucelosis ovina y caprina observamos que las tasas de infección de las reses no se corresponden necesariamente con una tasa de bajo rendimiento del programa. Por ejemplo, Cataluña presenta una tasa de rendimiento del 39,48% y una tasa de infección de 6,89 % en 1996, y en 1999 del 54,18% de rendimiento y de 7,58 de infección.

Aragón registra unos valores tan dispares como el 0,15% de 1990 y el 70,08% de 1998. Una situación semejante la presenta Extremadura (0,77% en 1993 y 80,16% en 1998) y Murcia (16,14% en 1990 y 67,49% en 1998), Canarias y Baleares.

En el caso de CC. AA. como el País Vasco, Asturias y Cantabria nos encontramos ante una situación tan desagradable como inesperada. En estas Comunidades, se produce una subnotificación del número de reses de una forma alarmante. Por ejemplo, en 1994 en el País Vasco se analizaron un total de 415.477 reses entre

Tabla 2. Tasas de Rendimiento del programa de lucha y erradicación

	PERIODO ANALIZADO (Tasas x 100)								
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Andalucía	8,05	18,42	n.d.	49,42	50,89	36,41	58,76	n.d.	38,37
Aragón	0,15	31,57	n.d.	28,37	20,59	16,06	9,75	n.d.	70,08
Asturias	81,65	84,44	n.d.	4,15	79,41	86,80	n.d.	n.d.	n.d.
Baleares	12,64	56,23	n.d.	25,56	14,24	13,53	26,07	n.d.	17,93
Canarias	21,43	10,28	n.d.	15,61	33,07	40,63	32,11	n.d.	16,85
Cantabria	80,57	94,59	n.d.	90,25	n.d.	n.d.	85,91	n.d.	56,91
Castilla-la Mancha	0,34	17,25	n.d.	n.d.	71,06	71,21	62,45	n.d.	66,80
Castilla-León	0,61	20,13	n.d.	38,91	2,41	50,62	57,57	n.d.	65,81
Cataluña	10,45	14,16	24,67	39,04	40,79	42,27	39,48	44,58	45,20
Extremadura	8,23	23,52	n.d.	0,77	3,29	41,31	62,56	n.d.	80,16
Madrid	n.d.	8,45	n.d.	27,69	10,35	12,33	8,63	n.d.	71,34
Murcia	16,14	46,30	n.d.	36,31	34,28	59,18	38,52	n.d.	67,49
Navarra	27,98	33,95	n.d.	22,34	18,15	17,08	37,80	n.d.	48,26
País Vasco	86,61	85,54	n.d.	87,32	n.d.	n.d.	77,91	n.d.	45,51
La Rioja	32,84	69,40	n.d.	64,00	39,10	50,24	46,83	n.d.	70,25
Valencia	8,26	18,84	n.d.	32,28	32,33	23,49	39,85	n.d.	68,53

Fuente: Anuario de Estadística Agroalimentaria. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Subdirección General de Sanidad Veterinaria.

n.d. datos no disponibles

ovinas y caprinas en el programa de lucha y erradicación contra la Brucelosis, cuando el censo animal de ese mismo año era de 348.718 cabezas de ganado, es decir, hay una diferencia de 66.759 reses.

La situación en Galicia es también desigual, ya que la subnotificación del censo ovino y caprino se sucede año tras año, por lo que no disponemos de datos fiables.

Cuando analizamos la situación de las tasas de infección de la brucelosis en las explotaciones, la situación muestra, tal y como se observa en la Tabla 3, que no es más favorable que en las reses. Sin embargo se comienza a observar

un descenso de la infección a partir de 1991 con valores del 28,69%, hasta llegar en el año 2000, a tasas de infección del 11,35%, claramente más bajos que los detectados nueve años atrás.

Las Comunidades Autónomas que presentaron las tasas de infección más altas son prácticamente las mismas que aquellas para las reses analizadas. Aragón presenta las tasas de infección más altas en 1994 (82,85%).

Las Comunidades Autónomas con valores más bajos son las Islas Canarias, País Vasco, Asturias, Galicia y Baleares.

La situación de la brucelosis ovina y caprina en las explotaciones de algunos Estados

Tabla 3. Tasas de infección de la brucelosis ovina y caprina en las explotaciones de España

	PERIODO ANALIZADO (Tasas por 100)									
	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Andalucía	40,74	39,67	39,06	38,08	45,13	38,09	31,69	29,73	14,26	26,49
Aragón	55,96	48,24	66,45	82,85	75,95	60,85	64,62	63,95	49,29	37,00
Asturias	1,68	1,98	2,42	1,69	1,03	0,53	0,22	0,40	0,20	0,08
Baleares	9,10	3,99	27,99	10,07	3,70	2,83	0,99	0,28	0,19	0,77
Canarias	n.d.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cantabria	4,53	3,93	6,18	6,93	2,56	2,12	3,04	2,92	2,54	5,12
Castilla-la Mancha	57,00	46,72	36,13	35,67	29,02	23,73	17,40	14,39	19,21	12,27
Castilla-León	63,70	32,93	n.d.	48,55	54,50	42,33	35,28	26,97	18,91	14,78
Cataluña	28,43	40,63	51,26	46,15	43,18	46,06	45,90	46,28	47,59	41,93
Extremadura	24,40	25,20	26,26	28,60	22,52	18,40	12,48	11,72	6,47	4,72
Galicia	7,48	2,41	2,71	2,39	1,31	1,19	1,41	0,67	0,18	0,08
Madrid	48,69	39,53	33,54	20,47	43,09	41,51	39,14	18,85	14,20	29,64
Murcia	61,35	50,52	42,00	48,77	42,71	44,31	55,28	31,18	31,33	13,28
Navarra	32,20	15,97	16,52	19,64	12,34	7,77	9,37	8,95	4,78	1,81
P. Vasco	10,67	2,92	1,99	0,41	0,40	0,58	0,57	0,26	0,12	0,08
La Rioja	38,23	26,87	24,06	39,42	20,44	35,84	39,50	12,71	11,06	9,51
Valencia	35,87	38,98	43,95	54,00	58,46	53,27	55,67	48,00	51,70	37,46
Total	28,69	21,85	24,25	23,48	24,17	22,93	19,18	17,60	12,25	11,35

Fuente. Subdirección General de Sanidad Veterinaria. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

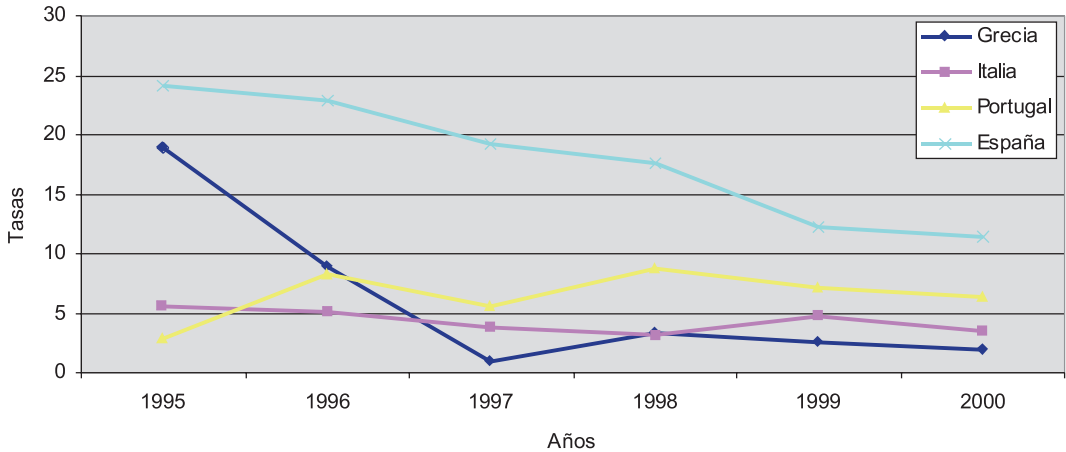
n.d. datos no disponibles

miembros afectados por la enfermedad según los datos obtenidos por la Comisión Europea coinciden con los publicados por Godfroid y Käsbohrer (2002). Comparando la incidencia de la enfermedad en las explotaciones de España con las de otros Estados miembros no libres de brucelosis la situación empeora, tal y como queda reflejado en la Tabla 4.

Portugal presenta una ligera tendencia al descenso, con unas tasas de infección comprendidas entre el 9,37% registrada en 1994 hasta el 6,36% registrada en el año 2000, mientras que

para el mismo año España presenta una tasa de infección del 11,35% e Italia del 3,56%. La situación de Grecia no puede ser evaluada correctamente ya que los datos aportados no siempre están completos, por lo que su situación actual es aproximada. En la Figura 3 se representa gráficamente la evolución de las tasas de infección en las explotaciones ovinas y caprinas de algunos Estados miembros de la Unión Europea.

Cuando se realiza el cálculo de las tasas de rendimiento del programa de lucha y erradicación de la enfermedad en otros países observa-

Figura 3. Evolución de la brucelosis ovina y caprina en las explotaciones de algunos Estados miembros de la Unión Europea**Tabla 4.** Tasas de infección (%) de la brucelosis ovina y caprina en las explotaciones de la Unión Europea

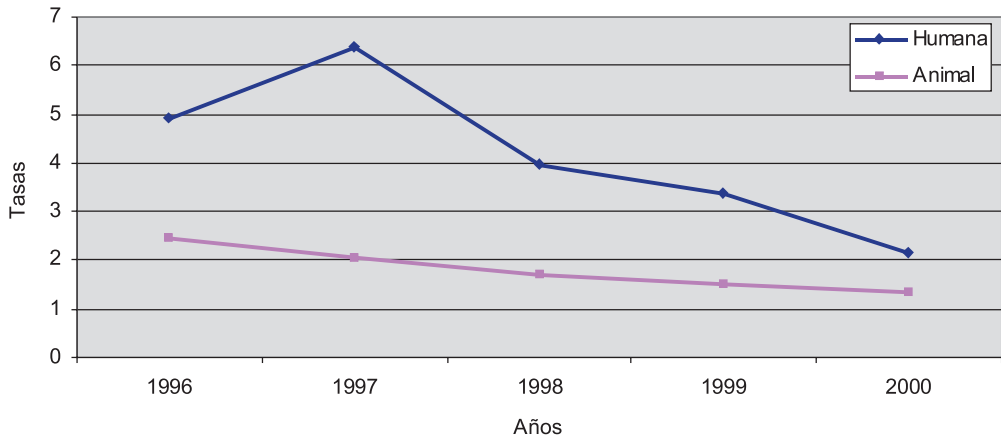
	PERIODO ANALIZADO						
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Francia	n.d.	1,71	1,15	0,29	n.d.	0,16	0,05
Grecia	7,0	18,83	8,95	0,98	3,35	2,51	1,86
Italia	n.d.	5,62	5,08	3,79	3,21	4,71	3,56
Portugal	9,37	2,81	8,27	5,54	8,76	7,20	6,36
España	23,48	24,17	22,93	19,18	17,60	12,25	11,35

Fuente: Dirección General de la Salud y Protección al consumidor de la Comisión Europea. Anuario de Estadística Agroalimentaria del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. n.d. datos no disponibles

mos que son muy parecidas a las presentadas en España. Sólo para hacer una comparación observamos que dichas tasas se mueven en un intervalo entre 42,24% (1995) y 59,19% (1997) en Italia o del 54,93% (1994) y 39,15% (1997) en Portugal, mientras que para el mismo período en España son del 30,27% y 56,95%.

Brucelosis humana

En el caso de la brucelosis humana, el número de casos notificados ha disminuido de una forma importante en los últimos años tal y como nos indican las tasas de infección encontradas en España y expuestas en la Tabla 5.

Figura 4. Evolución de la brucelosis animal y humana en España**Tabla 5.** Brucelosis humana (tasa por 100.000 habitantes) notificada en España

	PERIODO ANALIZADO				
	1996	1997	1998	1999	2000
Andalucía	9,19	8,21	6,62	9,57	6,87
Aragón	13,81	12,57	9,27	9,72	4,44
Asturias	0,73	1,55	0,47	1,04	0,57
Baleares	0,14	0,27	0,41	0,14	0
Canarias	0	0	0	0	0,06
Cantabria	5,13	2,87	0,76	2,85	1,71
Castilla-la Mancha	16,56	12,31	9,31	8,40	5,46
Castilla-León	14,82	10,67	7,77	5,99	4,23
Cataluña	3,20	2,30	2,42	2,07	1,88
Extremadura	15,32	45,83	22,40	12,19	9,67
Galicia	1,03	1,1	0,99	0,52	0,18
Madrid	0,60	0,54	0,82	0,58	0,58
Murcia	4,71	7,78	4,74	2,81	1,35
Navarra	3,07	2,11	1,13	0,57	0
País Vasco	0,42	0,47	0,49	0,93	0,83
La Rioja	2,32	7,37	4,24	3,09	0,77
Valencia	2,38	1,73	2,16	1,93	1,19
Ceuta	0	1,36	1,38	1,37	1,36
Melilla	0	1,71	0	0	0
TOTAL	4,91	6,35	3,94	3,35	2,15

Fuente: Instituto de Salud Carlos III.

Tabla 6. Brucelosis humana (número de casos) en la Unión Europea

	PERIODO ANALIZADO						
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Alemania	27	36	23	25	31	21	27
Suecia	4	3	6	3	2	0	1
Holanda	n.d.	3	4	3	2	1	3
G. Bretaña	24	21	13	6	7	9	5
Bélgica	6	2	4	6	2	0	0
Irlanda	n.d.	76	4	1	18	19	15
Irlanda N.	0	0	0	0	1	6	14
Austria	1	1	0	4	1	2	2
Francia	n.d.	69	53	77	31	56	44
Grecia	36	6	231	358	419	451	334
Italia	1.314	1.373	1.758	1.582	941	1.129	801
Portugal	n.d.	915	866	864	751	686	507

Fuente: Dirección General de Salud y de protección de los consumidores de la Comisión Europea.
n.d. datos no disponibles

Los casos notificados a los Servicios de Salud Pública son en general aislados o de brotes epidémicos puntuales, por ingesta de alimentos contaminados. Asimismo se notifican casos por contagio directo o indirecto con animales enfermos, son los contagios profesionales en personal de mataderos, ganaderos, veterinarios, personal de laboratorio que trabaja con *Brucella* sp., etc. Una última fuente de infección que va teniendo un cierto relieve son los casos importados de países endémicos por viajeros internacionales. En los viajes a países exóticos, los alimentos pueden estar contaminados con microorganismos del género *Brucella* sp. y la ingesta de los mismos transmite la enfermedad al viajero, iniciándose la sintomatología al regreso del viaje.

En el año 2000 se notificaron un total de 1087 casos que corresponde a una tasa de 2,15 individuos afectados por cada 100.000 habitantes. La Comunidad Autónoma con una tasa de

incidencia más elevada corresponde a Extremadura, cuya tasa de infección es del 9,67%, que supone un valor 4,5 veces superior a la tasa estatal. Le siguen Andalucía (3,5 veces superior) y Aragón, Castilla-León y Castilla-la Mancha que duplican la incidencia estatal. En contraposición, Asturias, Canarias, Baleares, Galicia, Madrid, Melilla, País Vasco, Navarra y la Rioja presentan las tasas de incidencia más bajas, todas ellas inferiores a un caso por 100.000 habitantes. La representación gráfica de la evolución de la brucelosis animal y humana queda reflejada en la Figura 4.

En el caso de la brucelosis humana debe remarcar que algunos Estados miembros de la Comunidad Europea no notifican de forma completa y otros ni siquiera notifican. La situación de la brucelosis humana en Europa puede observarse en la Tabla 6.

A raíz de los resultados obtenidos se observa que el número de casos notificados es acorde

con los obtenidos para la brucelosis animal. Al igual que Godfroid y Käsbohrer (2002), se observa una reducción de casos en Grecia, Italia y Portugal.

España, presenta una notificación de casos mas elevada que la de estos países.

No se observa correlación entre las tasas de brucelosis animal y de brucelosis humana durante el periodo analizado: coeficiente de correlación de 0.07 ($p=0.802$) para la tasa de infección animal por cada 100 reses. Coeficiente de correlación de 0.37 ($p=0.374$) para la tasa de infección por cada 100 explotaciones.

La detección de la infección del ganado examinada individualmente, o por explotaciones durante el periodo analizado, muestra resultados similares, siendo el coeficiente de correlación de la brucelosis en los animales afectados por la enfermedad y en las explotaciones ganaderas, de 0.87. ($p<0.001$).

Respecto a los datos de brucelosis humana, se puede explicar la ausencia de correlación entre esta, y la prevalencia de brucelosis animal por su propia epidemiología: largo periodo de incubación, presentación esporádica, multisintomática y a veces con diagnóstico tardío, y principalmente por su transmisión por vía digestiva a través de alimentos de elaboración casera artesanal contaminados. No obstante, a nivel laboral, de forma puntual, en comunidades autónomas con elevada prevalencia de la enfermedad, si que existe una correlación entre contacto con animales infectados y una mayor prevalencia de la infección humana.

Desde el punto de vista de la sanidad veterinaria, si que es importante saber que una aproximación a la prevalencia real de la enfermedad animal, puede conocerse tanto si se investiga en reses aisladas como en explotaciones ganaderas. De todos modos la situación real puede ser que no se conozca, debido principalmente a la subnotificación del censo ganadero de algunas Comunidades Autónomas, especialmente en la vertiente norte de la península Ibérica. Un mayor control veterinario puede hacer posible

conocer con exactitud la verdadera situación epidemiológica de estas Comunidades Autónomas a fin de proceder a la erradicación total de la enfermedad.

Desde hace décadas la Unión Europea se ha implicado en la erradicación de esta enfermedad mediante programas co-financiados con resultados parciales, demasiado limitados a regiones concretas y siempre con un coste económico muy alto. Todos los países mediterráneos se encuentran afectados por la brucelosis ovina y caprina. La infección de los rebaños constituye un grave problema de salud pública por generar continuos contagios humanos, de forma directa por contacto con rebaños infectados o por el consumo de quesos frescos elaborados a partir de leche no higienizada que se escapa del control de las autoridades sanitarias. Todo parece indicar que existen focos que se escapan a los controles veterinarios, hecho que no debería suceder.

En relación con la situación hasta aquí expuesta, de interés sanitario y económico, el verdadero interés actual en la especie *Brucella* sp. se debe a su posible uso como arma biológica, pues de hecho, la transmisión aérea, por inhalación, del agente es posible (transmisión en abortos de animales infectados o aerosolización en laboratorios). Es altamente contagiosa y puede penetrar a través de membranas mucosas como la conjuntival, la orofaringe, el tracto respiratorio y heridas y abrasiones en la piel.

Se estima que solo 10 a 100 microorganismos son suficientes para constituir una dosis de aerosol infeccioso para los humanos. Aunque es sensible a desinfectantes, puede vivir en el ambiente durante más de 2 años en determinadas condiciones constituyendo así un peligro para humanos y animales

En 1954, *B. Suis* fue el primer agente considerado para bioterrorismo por los Estados Unidos y otros países (Gómez y de Juan 2005, Marcela-Ferrés 2002). Pero *Brucella* sp., y particularmente *B. melitensis* y *B. suis*, no fueron considerados como importantes, pues el perio-

do de incubación es mas bien largo, muchas infecciones son asintomáticas y la mortalidad es baja. Sin embargo el agente podría ser utilizado mas bien como un agente incapacitante puesto que la enfermedad se asocia a una elevada morbilidad combinada con una clínica de postración, que mantendrían a una población afectada, a merced de unos potenciales invasores, o permitiría la comisión de actos terroristas con total impunidad y con escasas posibilidades de contrarrestar la acción ofensiva.

Una vacuna humana permitiría no solo la prevención de la enfermedad en grupos de población expuestos a *Brucella* sp., sino el control de brotes epidémicos, si la vacuna se adelanta a la aparición de la clínica, dado el periodo de incubación, y por supuesto, esa hipotética vacuna podría ser utilizada por las fuerzas armadas en caso de riesgo de ataque biológico (Calvo, 2003).

Existe una vacuna humana anti *Brucella* sp. no autorizada en la Unión Europea (Comisión de las Comunidades Europeas, 2003). Se disponen escasos datos clínicos sobre la cepa de vacuna viva atenuada de la antigua Unión Soviética y de China. Debido a la frecuencia de efectos adversos y la corta duración de la inmunidad su uso fue muy escaso en el tiempo (Blasco et al 1993, Verger et al 1995).

Subunidades candidatas a vacuna están siendo estudiadas. Una de ellas la vacuna combinada contra ántrax y brucelosis utilizando un promotor (*Brucella* GroE) y el plásmido pBBR4MCS para producir la cepa de *B. melitensis* WR201PA y WRSPA. Dichas cepas han mostrado eficacia y seguridad continuándose los ensayos como candidatas a una vacuna contra ántrax y brucelosis (Gómez, de Martín, 2003).

Otros investigadores del ejército de los Estados Unidos, trabajan para la consecución de una vacuna para ser inoculada en la mucosa nasal. Se halla aún en fase experimental en primates.

Actualmente existen vacunas para inmunización en animales preparadas con las cepas Rev1 y B19 (Blasco, 2006). La vacunación es

considerada como un importante componente en las estrategias de control y erradicación de la enfermedad animal (Olsen y Stoffregen 2005, Minas 2006). Las vacunas actualmente disponibles para la brucelosis animal se basan en cepas vivas atenuadas del microorganismo (Moriyón et al 2004, Schurig et al 2002). A pesar de su efectividad, no son del todo prácticas debido a su persistencia en el huésped asociada a una virulencia residual, patogenicidad para los humanos e inducción a respuesta inmune que no puede diferenciarse de la infección natural.

Vacunas actuales inactivadas o subunidades vacunales pueden solucionar esos problemas. La reciente caracterización de la secuencia genómica de *Brucella* sp. y la disponibilidad de numerosas técnicas para su análisis han permitido secuenciar importantes antígenos candidatos para nuevas vacunas (Cassataro et al 2002, Cassataro et al 2005a, Cassataro et al 2005b).

Vacunas DNA basadas en los omp25, acvB, FrpB, proteína B y FliC están siendo investigadas en su inmunidad y eficacia protectora en modelos de ratón (Ficht et al. 1996, Ficht et al. 1990, Gurunathan et al 2000a, Gurunathan et al 2000b, Martín et al. 2006). Los antígenos omp25 y proteína B invasiva candidatas a vacuna han demostrado niveles de protección elevados (Donnelly et al 2000). Las proteínas omp25 han mostrado niveles de protección similares a los de la vacuna actual Rev1 frente a *B. melitensis* 16M (Edmonds et al 2002, Edmonds et al 2002b, Izadjoo et al 2004).

CONCLUSIONES

La brucelosis humana, aunque en descenso continúa existiendo en forma de baja endemidad en algunas comunidades autónomas de España. La infección tiene lugar por contacto con animales enfermos, manipulación de la bacteria, ingesta de alimentos contaminados o mas recientemente como enfermedad importada de otros países por viajeros internacionales.

El interés actual de esta enfermedad reside en la posibilidad de que *Brucella* sp., por sus características microbiológicas y clínicas, pueda ser utilizada como potencial arma biológica.

No existe ninguna vacuna humana autorizada para el control de la enfermedad y de brotes epidémicos en caso de un ataque bioterrorista. La experimentación con antígenos de la bacteria realizadas en humanos no han mostrado una eficacia aceptable y por otra parte, el coste de experimentación y obtención de una vacuna humana no es asumible si no hay una gran demanda de la misma, por existir un elevado número de candidatos a vacunar, o por existir el riesgo de un ataque bioterrorista.

El potencial desarrollo de una vacuna humana esta por lo tanto limitado por el uso reducido de la misma, probablemente reservado a la defensa contra un posible acto terrorista utilizando este agente. Pero también cabría considerar el aspecto de protección a grupos de riesgo en todo el mundo, lo cual probablemente evitaría, además de la enfermedad, las complicaciones que sin tratamiento correcto las acompañan.

A pesar de no existir una vacuna para uso humano, desde el punto de vista de la salud pública se puede realizar un control efectivo de esta enfermedad a nivel comunitario, como hasta ahora se viene realizando.

El porcentaje de infección animal en las explotaciones de los Estados miembros no libres de ella durante el período 1994-2000, presenta en general un descenso aunque en el caso de España los resultados obtenidos podían haber mejorado significativamente.

Actualmente se trabaja en la obtención de vacunas eficaces, seguras e inmunógenas, y al mismo tiempo de un coste asequible para todos, especialmente para países en desarrollo. Vacunas así obtenidas tanto para animales como humanas, permitirían en un futuro próximo, conseguir la eliminación animal de la enfermedad y con ella la erradicación de la misma en el género humano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERCOVICH Z. 2000. The use of skin delayed-type hypersensitivity as an adjunct test to diagnose brucellosis in cattle: a review. *Vet. Quart* 22(3):123-130.
- BLASCO JM. 1990. Control y profilaxis. *Brucelosis ovina*. *Ovis* 8:65-69.
- BLASCO JM, DÍAZ R. 1993b. *Brucella melitensis* Rev1 vaccine as a cause of human brucellosis. *Lancet* 342:805.
- BLASCO JM. 2006. Existing and future vaccines against brucellosis in small ruminants. *Small Ruminant Research* 62:33-37
- BLASCO JM. 1997. A review of the use of *B.melitensis* Rev-1 vaccine in adult sheep and goats. *Prev.Vet.Med.* 31:275-283.
- CALVO MA. 2003. Nuevas zoonosis del siglo XXI. Conferencia. Real Academia de Ciencias Veterinarias. Barcelona 9-6-2003.
- CASSATARO J, VELIKOVSKY A, GIAMBARTOLOMEI GH, ESTEIN SM, BOWDEN RA, BRUNO L, SPITZ M, FOSSATI CA. 2002. Immunogenicity of the *Brucella melitensis* recombinant ribosome recycling factor-homologous protein and its cDNA. *Vaccine* 20:1660-1669.
- CASSATARO J, VELIKOVSKY A, DE LA BARRERA S, ESTEIN SM, BRUNO L, BOWDEN RA, PASQUEVICH K, FOSSATI CA, GIAMBARTOLOMEI GH. A. 2005a. DNA vaccine coding for the *Brucella* outer membrane protein 31 confers protection against *B melitensis* and *B. ovis* infection by eliciting a specific cytotoxic response. *Infect. Immun.* 73: 6537-6546.
- CASSATARO J, ESTEIN S, PASQUEVICH K, VELIKOVSKY A, DE LA BARRERA S, BOWDEN R, FOSSATI C, GIAMBARTOLOMEI GH. 2005b. Vaccination with the recombinant *Brucella* outer membrane protein 31 or a derivated 27 amino acid synthetic peptide elicits a CD4+T helper 1 response that protects against *B. melitensis* infection. 2005b. *Infect. Immun.* 73.

- COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS. 2003. Comunicado de la Comisión al Consejo y Parlamento Europeo. Bruselas 2-6-2003. 320-final.
- DONNELLY JJ, LIU MA, ULMER JB. 2000. Antigen representation and DNA vaccines. *Am. J. Respir. Crit. Care med.* 162:S190-S193.
- EDMONDS MD, CLOECKAERT A, BOOTH NJ, ELZER PH. 2002a. *Brucella* species lacking the major outer membrane protein Omp25 are attenuated in mice and protect against *Brucella melitensis* and *Brucella ovis*. *Vet. Microbiol.* 88:205-221.
- EDMONDS MD, CLOECKAERT A, HAGIUS SD, SAMARTINO LE, FULTON WT, WALKER JV, ENRIGHT FM, BOOTH NJ, ELZER PH. 2002b. Pathogenicity and protective activity in pregnant goats of a *Brucella melitensis* Omp25 deletion mutant. *Res. Vet. Sci.* 72:235-239.
- FICHT TA, BEARDEN SW, SOWA BA, MARQUIS H. 1990. Genetic variation at the omp2 porin locus of the *Brucella* species-specific markers. *Mol. Microbiol.* 4:1135-1142.
- FICHT TA, HUSSEINEN HS, DERR J, BEARDEN SW. 1996. Species-specific sequences at the omp2 locus of *Brucella* typestrains 1996. *Int.Syst.Bacteriol.* 46:329-331.
- GODFROID J, KÄSBOHRER A. 2002. Brucellosis in the European Union and Norway at the turn of the twenty-first century. *Vet. Microbiol.* 90:135-145.
- GÓMEZ JA, DE JUAN F. 2005. Bioterrorismo y vacunas. 2005. Sociedad Española de Pediatría. Salleras 2ed. Barcelona.15: 812-825.
- GURUNATHAN S, KLINMAN DM, SEDER RA. 2000a. DNA vaccines: immunology, application, and optimization. *Review. Annu. Rev. Immunol.* 18: 927-974.
- GURUNATHAN S, WU CY, FREIDAG BL, SEDER RA. 2000b. DNA vaccines: a key for inducing long-term cellular immunity. *Review. Curr. Opin. Immunol.* 12:442-447.
- IZADJOO MJ, BHATTACHARJEE AK, PARANAVITANA CM, HADFIELD TL, HOOVER DL. 2004. Oral vaccination with *Brucella melitensis* WR201 protects mice against intranasal challenge with virulent *Brucella melitensis* 16M. *Infect. Immun.* 72: 4031-4039.
- KABAGAMBE EK, ELZER PH, GEAGHAN JP, OPUDA-ASIBO J, SCHOLL DT, MILLER JE. 2001. Risk factors for *Brucella* seropositivity in goats herds in eastern and western Uganda. *Prev.Vet.Med.* 52:91-108
- LITHG-PEREIRA PL, MAINAR-JAIME RC, ALVAREZ-SANCHEZ MA, ROJO-VAZQUEZ FA. 2001. Evaluation of official eradication-campaigns data for investigating small-ruminant brucellosis in the province of León, Spain. *Prev. Vet. Med.* 51:215-225.
- MARCELA-FERRÉS G. 2002. Agentes biológicos y bioterrorismo. *Rev. Chil. Pediatr.* 73(1).
- MARTÍN-MARTÍN AI, CARO-HERNANDEZ P, FERNANDEZ-LAGO L, MARÍN CM, CLOECKAERT A, VIZCAINO N. 2006. Immunogenicity and antigenic relationship of the omp25/omp31 family of *Brucella* spp outer membrane proteins. 59th Annual Brucellosis Research Conference, Chicago, USA
- MINAS A. 2006. Control and eradication of brucellosis in small ruminants. *Small Ruminant research* 62:101-107.
- MORENO E, CLOECKAERT A, MORIYON I. 2002. *Brucella* evolution and taxonomy. *Vet. Microbiol.* 90:209-227.
- MORIYON I, GRILLO MJ, MONREAL D, GONZALEZ D, MARIN C, LOPEZ-GONI I, MAINAR-JAIME RC, MORENO E, BLASCO JM. 2004. Rough vaccines in animal brucellosis: structural and genetic basis and present status. *Vet. Res.* 35:1-38.
- OLSEN SC, STOFFREGEN WS. 2005. Essential role of vaccines in brucellosis control and eradication programs for livestock. 2005. *Expert Rev. Vaccines.* 4:915-928.

- SCHOLZ HC, HUBALEK Z, SEDLÁČEK I, VERGHAUD G, TOMASO H, AL DAHOUK S. 2008. *Brucella microti* sp. Nov. isolated from the common vole *Microtus arvalis*. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 58:372-382.
- SCHURIG GG, SRIRANGANATHAN N, CORBEL MJ. 2002. Brucellosis vaccines: past, present and future. Vet. Microbiol. 90:479-496.
- ROSS HM, FOSTER G, REID RJ, JAHANS KL, MACMILLAN AP. 1994 *Brucella* species infection in sea-mammals 1994. Vet. Rec. 2:359.
- VERGER JM, GRAYON M, ZUNDEL E, LECHOPIER P, OLIVIER-BERNARDIN V. 1995. Comparison of the efficacy of *Brucella suis* strain 2 and *Brucella melitensis* Rev1 live vaccines against *Brucella melitensis* experiential infection in pregnant ewes. Vaccine 13:191-196.

