

## LA BRUCELOSIS: ITINERARIO CIENTÍFICO Y PERSONAL

Manuel Durán Ferrer

Doctor en Veterinaria. Del Cuerpo Nacional Veterinario.

### DISCURSO DE INGRESO COMO ACADÉMICO DE NÚMERO EN LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS VETERINARIAS DE ANDALUCÍA ORIENTAL.

#### *Salutación.*

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental, Ilustrísimos Señores Académicos, querida familia, queridos compañeros y compañeras, señoras, señores y amigos todos.

Sean mis primeras palabras de agradecimiento a la Real Academia y a sus ilustres miembros por el honor que hoy me otorgan. Con gratitud acojo este reconocimiento que creo me distingue, entre otras grandes promesas de las Ciencias Veterinarias, por mi tesón, constancia, esfuerzo y empeño en mirar bajo el prisma de la ciencia toda la realidad que me rodea y la labor profesional que se me ha encomendado. Desde hoy me siento profundamente deudor con esta Real, y vaya mi compromiso público por trabajar sin vacilaciones y con ilusión por su esplendor.

Quisiera recordar a todos los ilustres científicos que esta Real Corporación ha acogido a lo largo de su historia, y de manera especial al profesor D. Juristo Fonollá de Cuevas que está hoy presente en la memoria y en el corazón de todos nosotros.

Los que me conocéis bien sabéis lo alegre y gozoso que es para mí este momento en el que se me da la oportunidad de ingresar en la Academia, esta querida Institución que supo recoger, para las Ciencias Veterinarias y para las provincias de nuestra Andalucía Oriental, el testigo de aquellas otras instituciones modernas fundadas en el siglo XVII y XVIII; como la Real Sociedad de Londres (1660) o la Academia de Ciencias de París (1666), donde los científicos tuvieron por primera vez la oportunidad de recibir educación especializada, de realizar sus experimentos, de intercambiar sus ideas y de publicar sus trabajos.

Toda creación humana es el logro de los pequeños esfuerzos realizados por multitud de hombres que la mayoría de las veces desde el anonimato trabajan por un mundo mejor. Por eso mi trayectoria científica no es el fruto de mi solo esfuerzo personal sino sobre todo del amor de mi familia que siempre me ha reconfortado, y del empeño de todas las personas que me han acompañado a lo largo de tantos años. A ellos vaya también mi sincero agradecimiento.

Disfrutamos de la presencia entre nosotros de un humanista para mí singular, mi padre Fernando; educador y doctor en Filosofía y Letras, pero sobre todo amante del saber y del vivir, dos filiaciones que ha sabido transmitir y legar a sus hijos, y que son nuestro mejor patrimonio.

A él desearía dedicar este discurso de ingreso; de su persona he aprendido muchas y grandes cosas; me ha transmitido su ilusión y su ímpetu, y su modo de sentir y de pensar; pero sobre todo me ha dado la vida y la ha cuidado y ha mirado por ella cuando era débil y pequeña. Todos los dones y carismas que pudierais ver en mí son una deuda profunda que tengo con mis padres y con el Dios de Jesucristo, Señor de toda la Creación.

Padre mío, con las palabras de don Santiago Ramón y Cajal te digo, que “con tu sangre me legaste prendas morales, a que debo todo lo que soy: la religión de la voluntad soberana; la fe en el trabajo; la convicción de que el esfuerzo perseverante y ahincado es capaz de modelar y organizar desde el músculo hasta el cerebro, supliendo deficiencias de la Naturaleza (...). De *ti* adquirí también la hermosa ambición de ser algo y la decisión de no reparar en sacrificios para el logro de mis aspiraciones, no torcer jamás mi trayectoria por motivos segundos y causas menudas”.

### *Introducción.*

Quisiera esta tarde de otoño en mi Granada adoptiva, abrir y releer con ustedes las páginas de un libro que se cruzó en mi historia vital hace ya casi una década, cuando recién aprobadas mis oposiciones al Cuerpo Nacional Veterinario entré a formar parte de la familia del Laboratorio Nacional de Sanidad y Producción Animal de Santa Fe.

Es un libro grueso y pesado, de pastas envejecidas que se me antojan de un color verde, verde oliva, algo deterioradas, polvorientas, pues no en vano sus primeras anotaciones se hicieron en el siglo XVIII; encierra todo el saber, y también toda la ignorancia, que a lo largo del paso del tiempo, más de dos siglos, investigadores y hombres de ciencia de todo el mundo han ido recopilando, con ingenio, paciencia, trabajo, método y crítica. Si prestamos atención, acertamos a leer su título en la portada, en letras de oro envejecido: “*La Brucelosis: itinerario científico*”.

Pero antes de abrir tan vetusto legado, permítaseme hacer algo de memoria y recordarles cómo tan preciado tesoro llegó a mis manos.

Yo por aquel entonces, principio de la pasada década, era un veterinario recién licenciado, que al hacerme cargo del departamento de serología del laboratorio, abracé, más por obligación que por devoción, el saber propio de la inmunología veterinaria. Hubiera preferido dedicarme al sugerente campo de la bacteriología,

pues en él se tiene cada día la oportunidad de descubrir y desentrañar los secretos propios de las criaturas más pequeñas, los microbios, y de esta guisa fundirte cada día un poco más con el Cosmos que nos vio nacer, cuyo fenómeno evolutivo más singular ha sido la aparición de la vida y sus interrelaciones, don divino que compartimos también con esos seres diminutos.

El caso fue que tomé la responsabilidad del proceso de renovación, diseño y gestión de un departamento de inmunología moderno. Y durante ese tiempo di lo mejor de mí mismo, pero también adquirí hábitos que estoy seguro me acompañarán siempre: placer por el rigor en todas las actividades por nimias que parezcan, orden en las anotaciones que se realizan a pie de poyata, autocrítica constante del trabajo realizado y sus posibilidades de mejora, y espíritu de interpretación y búsqueda de innovación y nuevos horizontes.

Esas fueron mis vivencias durante algunos años en el Laboratorio de Santa Fe.

Le siguieron tiempos de profunda y fructífera actividad durante los que me encontré inmerso en las investigaciones sobre la brucelosis ovina y caprina que me dieron la oportunidad de doctorarme en Veterinaria, de manos del profesor Luis León y del doctor Fulgencio Garrido, a los que desde aquí reitero mi gratitud por haberme dado la oportunidad de alcanzar mi mayoría de edad en el campo de la investigación.

Los años presentes, son tiempos de proyectos de investigación en búsqueda de nuevas técnicas que mejoren el diagnóstico inmunológico de la brucelosis, en especial de la enfermedad de la oveja y de la cabra; y son tiempos de proyección internacional, de conocer la realidad de la enfermedad en otros países de la Europa comunitaria; de intercambio de ideas e información con otros investigadores de la brucelosis; de ofrecer consejo en comités científicos de la Unión Europea.

A lo largo de todos estos años, he aprendido a tener seriamente presente la condición biológica pero también social de la brucelosis, zoonosis que hermana en el destino y en el sufrimiento al hombre y a multitud de especies de animales domésticos y silvestres.

Sin más demora abramos este libro que hoy nos reúne, y releamos entre sus páginas aquellos aspectos que hoy quisiera compartir con ustedes. Y hagámoslo desde una aproximación global y totalizadora a la brucelosis como problema sanitario universal, teniendo presente como planteamiento aquel que tan bien supo plasmar el profesor Carda en el prefacio de su libro de Nosología: "los animales, domésticos o silvestres, son seres vivos y como tales enferman, por

ser la enfermedad una de las condiciones inherentes a su propia actividad vital. Conocer el qué, el porqué, el como y el cuando de este enfermar; la naturaleza, estructura y dinamismo de la enfermedad resultante, y si fuese posible su esencia y su significación vital, constituyen las más elevadas metas del saber médico, y es lo que debe enseñarse como premisa general, previo al descenso hacia el estudio más o menos pormenorizado de las especialidades y de las tecnologías” (Carda, 1976).

### *Dimensión biológica y social de la brucelosis humana.*

Decía Letamendi que los síntomas son las “formas expresivas de la enfermedad” y para Galeno “los síntomas siguen a la enfermedad como la sombra al cuerpo” (citados por Gómez Cárdena, 1976). Son pues los síntomas, los que hacen al hombre tomar conciencia de su enfermedad en oposición a un estado previo de salud y bienestar, y los que permiten al médico que le asiste, a través de su interpretación, configurar los signos clínicos que identifican y caracterizan de forma inequívoca el padecimiento.

Parece pues de buen juicio comenzar por definir cómo el hombre sufre de brucelosis.

En el ser humano las formas clínicas de la brucelosis son tantas que la propia entidad morbosa fue denominada la “enfermedad de la cien formas clínicas” (Cantaloube, citado por Ruiz Castañeda, 1986).

Pero en general, la fiebre de Malta, su denominación más popular en nuestro país para referirnos al padecimiento en el hombre, se caracteriza por ser una enfermedad bacteriana generalizada, de comienzo agudo o insidioso, manifestada por una fiebre continua, intermitente o irregular, dolor de cabeza (cefalalgia), musculares y articulares (mialgias y artralgias), debilidad, sudoración intensa, escalofríos, decaimiento y depresión, pérdida de peso y malestar generalizado. Las complicaciones más frecuentes son de carácter óseo y articular, aunque también pueden interesar al corazón (endocarditis) o al sistema nervioso central (meningoencefalitis). En algunas ocasiones puede cursa con afección genito-urinaria, no siendo infrecuentes la inflamación de los testículos (orquitis y epididimitis). Aunque la recuperación es la norma, la incapacidad puede ser intensa, y no son infrecuentes las recaídas e incluso las formas crónicas (Fernández Díez, 1997).

Nos inquieta el porqué de este padecimiento y la Etiología se encarga de explicarnos que la causa principal de la brucelosis la encontramos en un microorganismo unicelular procariota encuadrado según la Taxonomía en el

género *Brucella*. Es un ser vivo pequeño, muy pequeño, microscópico, de apenas micrómetro y medio de longitud, es decir de dimensiones casi mil veces inferior a un milímetro, con forma general de bastoncillo redondeado (cocobacilo), incoloro aunque con la tinción de Gram se tinte de color de rojo.

En el punto del saber taxonómico en el que nos encontramos, este género *Brucella* lo integran seis especies diferentes, cada una de las cuales tiene una predilección principal por alguna de las especies mamíferas que conviven con nosotros, a partir de las cuales el hombre se infecta cuando convive con ellas o se alimenta de sus productos: *Brucella abortus* (Bang y Stribolt, 1897) tiene como hospedador principal la vaca, *Brucella melitensis* (Bruce, 1887) la cabra y la oveja, *Brucella suis* (Traum, 1914) el cerdo, *Brucella ovis* (Buddle y Boyes, 1953) el carnero, *Brucella canis* (Carmichael y Bruner, 1967) el perro y *Brucella neotomae* (Stoennner y Lackman, 1957) la rata del desierto (*Neotoma lepida*). Solamente las tres primeras son las responsables de la brucelosis en sentido estricto, pues *Brucella canis* rara vez contagia al hombre.

El problema universal que supone este padecimiento lo remarcaremos con las palabras del profesor Fernando Crespo que a modo de introducción en su delicioso libro "Brucelosis ovina y caprina" escribe lo siguiente: "la brucelosis constituye uno de los más graves problemas sanitarios actuales con que se encuentran muchos países del mundo, siendo responsable en ellos, según expertos de la Organización Mundial de la Salud, de más enfermedades, miseria y pérdidas económicas que cualquier otra zoonosis, especialmente en extensas áreas geográficas, entre las que se encuentra la que forman los países mediterráneos, Oriente medio, África, Asia y América, donde esta enfermedad ha encontrado, durante siglos, las condiciones óptimas para su permanencia con carácter endémico".

De esta importancia es consciente toda la comunidad científica internacional y así lo contempla la agencia internacional de la sanidad animal, la OIE, que incluye las brucelosis de los rumiantes domésticos y del cerdo en la Lista B, aquella que reúne las enfermedades transmisibles de importancia en cuanto a la salud pública o a los aspectos socioeconómicos se refiere, y que además condicionan sobremanera el comercio internacional de animales o de sus productos.

Una vez conocida la etiología infecciosa de la fiebre de Malta, nos volvemos a preguntar, esta vez por el modo de contagio, y diremos que el hombre adquiere la infección de manera inmediata a partir del animal enfermo por inhalación o por contacto a través de la piel lesionada o de las mucosas. Indirectamente, la

infección puede sobrevenir a partir de la ingestión de leche y derivados lácteos deficientemente higienizados.

En las páginas que tratan de la historia de la enfermedad y de su caracterización etiológica, encontramos que en 1920, Meyer y Show a la luz de los conocimientos ya alcanzados en aquella época, propusieron a la “Sociedad Internacional de Microbiología” la creación de un nuevo género bacteriano, al que denominaron *Brucella*, en honor de Sir David Bruce. Y es que una intensa historia había sido escrita desde que este médico británico, en plena Edad de Oro de la Microbiología, consiguiera aislar en 1887 un microorganismo a partir del bazo de soldados fallecidos como consecuencia de la denominada “fiebre de Malta”.

Bruce llamó a este recién reconocido agente causal “*Micrococcus melitensis*” en honor al antiguo nombre latino de isla (Melita, miel), y además realizó una primera demostración de su condición de agente responsable de zoonosis, al reproducir la enfermedad experimental en monos. Aunque no se descubrió la forma de contagio para el hombre hasta 1905, cuando Zammit encontrara de forma fortuita la presencia de anticuerpos de infección en la sangre y leche de las cabras, y Horrocks aislara el agente causal de la leche y la orina de estos animales.

Es pues característica esencial de la brucelosis, que justifica el interés común de la patología infecciosa médica y veterinaria, la de ser una zoonosis, es decir, una enfermedad que se transmite naturalmente de los animales al hombre; el ser humano infectado actúa como fondo de saco, sin transmitir la infección a sus congéneres, ni en flujo inverso a los animales.

Para Crespo “partiendo del hecho de que la enfermedad se encontraba presente con anterioridad al siglo XX en numerosos países, no cabe duda que en aquella época se produjo un alarmante incremento de la prevalencia de la enfermedad humana en muchas áreas geográficas del mundo y, en particular, en el área mediterránea que (...) tuvo como origen la concatenación de un conjunto de factores epidemiológicos (...): adquisición de nuevos hábitos alimenticios por parte de la población humana (recomendación del consumo de leche de cabra para ancianos y niños), influencia de dichos hábitos en la mejora de las producciones zootécnicas, facilidad en el transporte y su incremento internacional, ausencia o deficiencia en el control veterinario del comercio de animales, ausencia de una legislación adecuada que regulase dicho comercio, deficiencias en la información sanitaria de la población”.

Si nos ceñimos al problema sanitario de la brucelosis humana en España, el reservorio de la infección en nuestro país lo constituyen principalmente las ovejas y las cabras. Me atrevería a decir que con la brucelosis se materializa en cierta forma las consideraciones que el profesor Luis León (1997) no hace mucho realizara sobre las zoonosis: “ Las personas que mantienen un contacto estrecho, por razones laborales, con animales de granja están particularmente expuestos al riesgo general y a las zoonosis en especial. Pero de manera muy marcada lo están aquellos ganaderos de rebaños extensivos asentados en zonas de montaña, puesto que a menudo viven lejos de los servicios médicos, no participan de los programas educativos; sus rebaños y manadas raramente son sometidos a controles y reciben escasa atención veterinaria. En general, estas personas son dejadas solas con su enfermedad (humana y animal) y con su sola capacidad de enfrentarse a los problemas”.

En la actualidad, la brucelosis continúa siendo una de las zoonosis de mayor relevancia social y económica en España, si bien en los últimos años se ha observado una considerable mejoría de la situación. Este avance es sin duda el fruto de los esfuerzos realizados para el control y la erradicación de la infección brucelar en nuestros rebaños de ovejas y cabras, mediante estrategias de lucha encuadradas en el marco de los programas nacionales de erradicación. El número de casos notificados de brucelosis ha disminuido de una forma importante. Por dar una cifra diremos que en 1999 se notificaron 1.553 casos que corresponde a una tasa de 3'93 casos por cada 100.000 habitantes. La Comunidad Autónoma que mantiene la incidencia más elevada continúa siendo Extremadura, cuya tasa multiplica por tres la tasa nacional, seguida por Andalucía, Aragón y Castilla-La Mancha, comunidades que duplican la incidencia nacional. En contraposición, las regiones con menor incidencia de brucelosis humana son Canarias, Baleares, Galicia, Navarra, Madrid y País Vasco, con tasas inferiores a 1'00 caso por 100.000 habitantes (BES, 2000).

Pero para poder valorar en su justa dimensión el problema sanitario de la brucelosis, no sólo en España, debemos tener presente otra cuestión clave ya denunciada de manera explícita por la Organización Mundial de la Salud (1997): aunque la brucelosis humana es una enfermedad de notificación obligatoria en la mayoría de los países, las cifras oficiales no reflejan de manera real la dimensión del problema y en algunos la infradeclaración es tan elevada que los casos notificados deberían multiplicarse por 10 y hasta por 25 en algunas ocasiones. La enfermedad está en claro avance en los países en desarrollo del Mediterráneo, Oriente Medio, Oeste de Asia, extensas zonas de África e Hispanoamérica.

### *La brucelosis de los animales, origen del padecimiento en el hombre.*

La brucelosis es una antropozoonosis vinculada sin excepción con los animales domésticos y silvestres, de tal forma que la infección humana es siempre una consecuencia de la diseminación del agente causal en los animales (Nicoletti, 1989). Es pues hora de repasar los aspectos más interesantes del padecimiento en nuestras especies domésticas.

Como ya hemos señalado, las brucelas se caracterizan por tener cada una de ellas predilección por una especie hospedadora a la que eligen como hospedador principal, aunque ello no implica que no puedan colonizar otras especies animales presentes en los mismos ecosistemas.

Así *Brucella melitensis* tiene como hospedador principal a la cabra y a la oveja adulta (Alton, 1990), lo que no implica que nuestros pequeños rumiantes puedan infectarse de manera ocasional por *Brucella abortus*.

La brucelosis del cerdo, menos conocida, es causada por *Brucella suis*, aunque esta brucela también es patógena para nuestros rumiantes domésticos, la vaca, la oveja y la cabra.

En el ganado bovino es *Brucella abortus* el principal responsable de la infección, con menor frecuencia *B. melitensis*, y raramente *B. suis*, aunque este patrón epidemiológico puede invertirse en situaciones concretas de estrecha convivencia de bovinos con pequeños rumiantes o cerdos infectados en explotaciones mixtas (Manual de la OIE, 2000).

Con mucho es *Brucella melitensis* la brucela de menor especificidad de hospedador, por lo que es frecuente su paso desde el reservorio oveja-cabra a otras muchas especies animales que actúan, excepción hecha del ganado vacuno, como fondo de saco, sin relevancia epidemiológica alguna.

También es este rango de hospedador tan amplio, el que hace de *B. melitensis* la especie de mayor prevalencia en el hombre (más del 99 % de las infecciones en España). Además su virulencia y su patogenicidad son muy superiores a las del resto de las especies que integran este género bacteriano.

Podemos afirmar pues que *B. melitensis* es la principal responsable de la brucelosis como zoonosis.

También, la infección brucelar puede prender en un número no desdeñable de especies silvestres como el camello, el dromedario, el búfalo, el bisonte, el yak,

el alce o varias especies de antílopes. En nuestra Península Ibérica, a pesar de la información limitada de la que disponemos, sabemos que pueden infectarse, entre otros, los cérvidos, los rebecos, los jabalís y las liebres. Aunque se sospecha que la relevancia epidemiológica de todas estas especies silvestres es limitada en lo que se refiere a su papel de reservorios de la infección.

De forma breve se define la brucelosis de los animales como una enfermedad crónica, con frecuencia carente de síntomas que en los brotes nuevos cursa con abortos (Beer, 1981).

De manera general, la infección de las hembras adultas preñadas da lugar al desarrollo de una placentitis que desemboca en el aborto (último tercio de la gestación) o en el nacimiento de nacidos débiles o normales pero con gran excreción de gérmenes al exterior (parto infeccioso). Por tanto, incluso en la ausencia de abortos acontece una profusa eliminación del agente causal a través de los flujos vaginales, fluidos fetales y placenta. La glándula mamaria y los linfonódulos asociados resultan infectados y por consiguiente el calostro y la leche.

Las siguientes gestaciones generalmente llegan a término, pero en algunas ocasiones, y sobre todo en algunas especies, como la vaca y la cabra, persiste la excreción de brucelas al medio.

Los machos pueden infectarse aunque son más resistentes.

Durante la infección aguda, y en virtud de la parasitación de los macrófagos sanguíneos, las brucelas colonizan todos los órganos del sistema mononuclear fagocitario y están presentes en linfonódulos y bazo; el animal desarrolla una respuesta inflamatoria de carácter granulomatoso localizada en todos estos órganos linfoides.

El periodo de incubación es prolongado y muy variable, con un marcado periodo de latencia, en el que el animal no muestra respuesta serológica ni sintomatología alguna. Además pasada la enfermedad, cuyo síntoma principal es el aborto o la mortalidad perinatal, los animales se pueden curar real o aparentemente generando los estados de portador (Crespo, 1994).

Como consecuencia de esta clínica equívoca, el diagnóstico de la infección brucelar en los animales debe apoyarse necesariamente en las técnicas complementarias de diagnóstico de laboratorio, basadas doblemente, en la bacteriología, arte de aislar e identificar al germen, y en la inmunología, arte de desvelar las señales que la presencia del germen ha inducido en las moléculas y

células del sistema inmunitario. Recientemente, la biología molecular está incorporando nuevas herramientas que en un futuro no muy lejano permitirán identificar el ADN bacteriano sin necesidad de aislar la brucela en el laboratorio.

Siguiendo un símil cinegético, la bacteriología y la biología molecular se encargarían de poner trampas para atrapar al microbio, mientras que la inmunología trataría de identificar las señales que el microbio deja impresas en el bosque durante su huida. Es fácil comprender que esta última, la inmunología, irá siempre por detrás a la caza del germen, y ello supone su principal limitación desde un punto de vista práctico.

Desde hace décadas el diagnóstico de laboratorio se orienta hacia la identificación de la infección y su patología en la colectividad, pues es la unidad epidemiológica en la que se define y cierra el ciclo de la infección, el marco donde deben centrarse todas las investigaciones y también todas las actuaciones encaminadas al control y la erradicación. En otras palabras, el diagnóstico *inmunológico de la brucelosis debe considerarse de manera ineludible bajo la óptica de su aplicación al chequeo de grandes poblaciones de animales.*

La sensibilidad y especificidad de cada técnica, su valor predictivo para detectar la infección o la ausencia de la misma, y la concordancia entre resultados de diferentes técnicas de diagnóstico deben evaluarse desde esta perspectiva, de manera que en función de la situación epidemiológica de la infección y de la utilización o no de vacunas atenuadas, se elija la o las técnicas más apropiadas y se establezcan los criterios de interpretación de las mismas.

La inmunología de la brucelosis ha tenido históricamente que afrontar dos retos muy importantes: las vacunas que se utilizan en la protección de los rebaños pueden inducir anticuerpos persistentes que interfieren el diagnóstico, y en segundo lugar, la presencia de reacciones cruzadas en las técnicas de diagnóstico entre los anticuerpos inducidos por *Brucella* y aquellos cuyo origen está en los gérmenes molecularmente relacionados. (por ejemplo, *Yersinia enterocolitica* O:9, *Salmonella* grupo N (O:30), *Vibrio cholerae*, *Escherichia hermannii*, *E. coli* O157, *Xanthomonas maltophilia*, *Nocardia*, *Actinomyces* y *Francisella tularensis*).

No es fácil ni económico determinar la utilidad práctica de las técnicas inmunológicas, aunque es estrictamente necesario cuando se proyecta utilizarlas como base de los programas sanitarios para identificar los animales infectados y proceder a su segregación de los rebaños mediante el sacrificio. Este aserto que el más estricto sentido común nos dicta, no siempre ha sido asumido por las autoridades sanitarias mundiales que durante años han fundamentado sus

actuaciones en técnicas insuficientemente valoradas; y me refiero sobre todo a la lucha contra la brucelosis de los pequeños rumiantes.

Con la finalidad de superar esta situación, la comunidad científica que se reúne en torno a la OIE ha fijado no hace tanto tiempo los principios básicos para la validación de los métodos de diagnóstico, que deben emplearse no sólo en el caso de la brucelosis sino de cualquier otra enfermedad infecciosa (Jacobson, 1996). En otras palabras, tal o cual técnica de diagnóstico debe demostrar unos requisitos mínimos, hoy consensuados, para ser considerada como apta para el diagnóstico.

De manera general podemos decir que la propia limitación de las técnicas ha obligado de manera tradicional a su utilización mediante la fórmula de la complementariedad. Es decir, una labor de selección de los animales probablemente infectados con una técnica, barata y rápida, de buena sensibilidad, y posteriormente un estudio de los animales así seleccionados con técnicas de mayor resolución, con un mejor balance sensibilidad-especificidad.

En el ganado bovino, la técnica de sero-aglutinación lenta en tubo, heredera del primer método utilizado para detectar anticuerpos frente a brucela en el hombre (aglutinación de Wright y Semple, 1897), se utilizó como técnica de criba durante años, pero por su falta de sensibilidad fue paulatinamente reemplazada en favor de las técnicas del antígeno brucelar amortiguado a pH ácido, el Rosa de Bengala y la prueba de la tarjeta o *Card Test*. La fijación del complemento por su buena sensibilidad y también especificidad incluso en animales vacunados sigue siendo la referencia en la mayor parte de los países del mundo (Manual de la OIE, 2000).

En la última década hemos asistido al alumbramiento de nuevas técnicas de diagnóstico, que han sido suficientemente validadas y que la OIE las recomienda como técnicas complementarias, o para sustituir a las técnicas clásicas en ciertas condiciones epidemiológicas. Son las técnicas inmunoenzimáticas (ELISA indirecto y ELISA de competición) y la técnica de polarización fluorescente (FPA).

En los rebaños de producción de leche, la serovigilancia de la brucelosis debe abordarse mediante técnicas que permitan su detección sobre muestras tomadas de los tanques de leche. En este aspecto, el ELISA indirecto en leche ha sustituido a la técnica del anillo en leche (*Milk Ring Test*) por su mayor sensibilidad, y facilidad para la realización y la estandarización.

Cuando la prevalencia de infección brucelar se reduce, surge en su verdadera dimensión el problema de diagnóstico que supone la posibilidad de falsos reaccionantes positivos. Es entonces necesario abordar la cuestión teniendo en consideración a la unidad epidemiológica para dilucidar si los positivos detectados por la serología lo son realmente o no a *Brucella*. La técnica de intradermorreacción con brucelina por su elevada especificidad puede resultar de ayuda en el caso de efectivos no vacunados.

Sigo sorprendiéndome cada vez que afirmo que hasta la fecha no se ha ideado ni desarrollado ninguna técnica de diagnóstico inmunológico específicamente pensada para detectar la infección por *Brucella melitensis* en los pequeños rumiantes, y que en la práctica siempre se ha asumido que los métodos empleados en el diagnóstico de la brucelosis bovina son adecuados para tal finalidad.

La información publicada sobre otras técnicas para el inmunodiagnóstico de la brucelosis ovina y caprina en suero (ELISA indirecto, ELISA de competición, FPA, técnica de inmunocaptura) o en leche (ELISA indirecto) es todavía escasa y limitada a estudios parciales de difícil interpretación más allá de los mismos. Por lo que queda pendiente con urgencia la adecuada validación de los métodos según los criterios de la OIE que antes hemos considerado. Las técnicas basadas en la inmunidad celular (prueba de intradermorreacción y técnica de gamma-interferón) podrían tener un valor excepcional en el estudio de los falsos seroreaccionantes en rebaños y áreas indemnes de enfermedad, pero también es deseable una mayor profundización en los estudios de campo (Manual de la OIE, 2000.)

En opinión de la mayoría de los expertos, la vacunación contra la brucelosis se ha revelado a lo largo de los años como el primer instrumento para controlar de manera eficaz la infección dentro de los rebaños y la propagación del agente causal a otras explotaciones. Y sobre todo, ha demostrado su eficacia para evitar en gran medida el contagio de los seres humanos. Se trata de una estrategia que debe adoptarse de manera imprescindible en aquellas áreas donde la prevalencia de infección es elevada.

Junto con el serodiagnóstico y sacrificio de animales positivos constituye una estrategia básica de las campañas de control y erradicación de la enfermedad, y no debe ser retirada hasta que la prevalencia serológica sea muy baja, inferior al 2 % de explotaciones positivas, y experiencias piloto en la región hayan demostrado la viabilidad de la retirada de la vacuna para cada situación epidemiológica concreta (Garrido, 1992).

Sin embargo hay cuestiones básicas que deben tenerse presente, y la principal es que el esfuerzo de vacunación debe realizarse de forma sostenida a lo largo de los años, al menos diez, y que la cobertura vacunal anual que se alcance debe ser lo más próxima al 100 % de la población objetivo.

Las vacunas utilizadas con mayor éxito frente a la brucelosis (cepa B.19 de *B. abortus* para la brucelosis bovina, y cepa Elberg 101 Rev.1 de *B. melitensis* para el ganado ovino y caprino) son del tipo “vivas atenuadas” que no eliminan por completo el riesgo de contagio y que inducen en el animal una infección transitoria que desaparece al cabo de 2-3 meses. Pero ello es así si el animal vacunado no es maduro sexualmente, pues cuando se administran a los animales adultos la patogenicidad residual puede ser importante (inducción de abortos), y también la posibilidad de excreción al medio, además de una posible persistencia durante mucho tiempo de anticuerpos vacunales.

Efectos adversos que son la razón por la cual estas clásicas vacunas vivas atenuadas sólo se han podido administrar de forma segura a nuestros rumiantes en edad impúber, terneras, corderas y chivas. Pero los animales adultos han quedado siempre privados de la posibilidad de quedar protegidos mediante la vacunación, sobre todo cuando lo necesitaban en circunstancias de una elevada presión de infección.

Afortunadamente, una nueva cepa vacunal atenuada, la cepa mutante rugosa RB51 de *B. abortus* está revolucionando las estrategias de inmunización frente a la brucelosis bovina, y sería muy deseable contar con vacunas de similares características que fueran eficaces para proteger a ovejas y cabras.

Esta cepa RB51 está desprovista de la cadena O del lipopolisacárido liso de membrana, por lo que no induce anticuerpos vacunales que puedan interferir en el diagnóstico convencional de la brucelosis. Por ello pueden protegerse los animales jóvenes y también los adultos, aunque su virulencia y patogenicidad, por lo demás similares a la vacuna B-19, desaconsejan su administración a las hembras gestantes (Manual de la OIE, 2000).

### *Hacia un renovado paradigma causal de la brucelosis .*

La prevención de las enfermedades infecciosas y cuando estas sobrevienen, su control y erradicación ha sido uno de los objetivos básicos de la medicina veterinaria desde la fundación de las primeras Escuelas a mediados del siglo XVIII.

En particular, la lucha contra la brucelosis ha marcado el ritmo de la veterinaria en el ámbito de la policía sanitaria y de la salud pública durante toda la segunda mitad del siglo XX. Fruto de ello ha sido la erradicación total o parcial de la brucelosis bovina por *Brucella abortus* en un número considerable de países de Norteamérica y Europa occidental.

Sin embargo, la infección de ovejas y cabras por *Brucella melitensis*, la brucela más patógena para el hombre, no ha podido ser erradicada de manera estable de ningún país, y persiste en el siglo XXI como reto a la comunidad científica internacional y a todas las autoridades sanitarias del mundo.

Desde hace décadas la Unión Europea se ha implicado en la erradicación de esta enfermedad mediante programas cofinanciados. En una primera fase con planes de lucha contra la brucelosis bovina y más recientemente contra la brucelosis de ovejas y cabras.

Los resultados obtenidos han sido parciales, y a veces demasiado limitados a regiones concretas, y siempre con un coste económico muy elevado. La brucelosis bovina persiste en la República de Irlanda, en Irlanda del Norte, y en Francia, España, Italia, Portugal y Grecia, aunque con grandes diferencias en cuanto a su prevalencia. Por lo que se refiere a la brucelosis de los pequeños ruminantes, todos los países mediterráneos se encuentran infectados, y en algunos como Grecia y en ciertas regiones de Italia, Portugal, España y Francia la infección de los rebaños constituyen un grave problema de salud pública por generar continuos contagios humanos, de forma directa por contacto con los rebaños, o indirecta por el consumo de quesos frescos elaborados a partir de leche no higienizada que se escapa al control de las autoridades sanitarias.

Esta realidad preocupa no sólo a los países afectados, sino a toda la Unión Europea que debe garantizar un derecho tan básico del consumidor como es el de tener a su disponibilidad alimentos sanos y ausentes de riesgos para la salud.

Es por ello por lo que el marco programático de actuación de la Unión Europea en el ámbito de la seguridad alimentaria, el llamado *Libro Blanco sobre Seguridad Alimentaria* (COM/1999/719 final), reconoce no sólo que la salud animal es factor clave de la seguridad alimentaria, sino que es necesario reforzar los programas de erradicación y lucha contra las zoonosis, entre otras contra la brucelosis, y en especial contra la brucelosis por *B. melitensis* en los países mediterráneos.

En mi opinión, esta declaración de principios y el plan de acción que se propone reconocen de forma implícita los muy limitados logros alcanzados hasta el

momento a un coste económico elevadísimo, y propone la búsqueda de nuevos horizontes de actuación siguiendo estrategias novedosas que se basen en criterios técnicos y científicos reconocidos por todos los Estados miembros.

Si bien es cierto que son muchas las lagunas de conocimiento en la brucelosis que la labor pausada de muchos hombres de ciencia superará en las próximas décadas, no es menos cierto que son muchas las certezas y los conocimientos acumulados en más de un siglo de historia científica de la brucelosis.

Mi participación en los subgrupos de expertos del Comité Científico de Sanidad y Bienestar Animal de la Unión Europea y, más recientemente, en los subgrupos de expertos en brucelosis instituidos a la luz del Libro Blanco, me ha permitido constatar que, dejado de un lado las controversias científicas fundamentadas en personalismos, es posible y se debe alcanzar un acuerdo sobre las cuestiones técnicas básicas que todos los programas sanitarios deben contemplar, porque se dispone del suficiente acervo científico para ello.

Ahora bien, en mi opinión, la metodología global que hasta la fecha se ha utilizado para tejer el entramado de las disposiciones técnicas en las que se apoyen los programas sanitarios adolece de un enfoque conceptual adecuado, pues no se acaba de reconocer que de manera práctica la brucelosis en nuestras explotaciones tiene un origen claramente multifactorial; y que de nada sirve centrarse única y exclusivamente en la lucha por identificar a los animales que han entrado en contacto con el agente etiológico, y retirarlos mediante disposiciones de sacrificio obligatorio. Se han de identificar necesariamente todos los factores que actúan positivamente en la persistencia de la infección en los rebaños.

Sea cual sea el objetivo de las actuaciones sanitarias, prevención, control o erradicación, implica siempre actuar sobre las causas de la enfermedad. En esta línea de razonamiento, tengamos presente que la evolución histórica del conocimiento sobre las enfermedades y sus causas ha modelado siempre las estrategias de tratamiento y de prevención. A juicio de Thrusfield (1990) esta evolución cognitiva ha supuesto una pequeña parte de los cambios históricos del pensamiento científico global.

Para Kuhn (1970, 1990) estos cambios históricos del pensamiento científico no se producen gradualmente sino que tienen lugar a modo de revoluciones que ponen fin a periodos de ciencia estable. Siguiendo este discurso, las revoluciones en ciencias aplicadas como la veterinaria se producen a partir de crisis de ineficacia para resolver los problemas que hay planteados, lo que estimula la aparición de nuevas ideas y metodologías de estudio. En este sentido,

es sorprendente constatar que en la medicina veterinaria el principal problema que ha persistido, y que han precipitado las crisis y las revoluciones, han sido los brotes a gran escala de las enfermedades infecciosas, especialmente de las clásicas pestes animales.

Sin duda, durante la Edad de Oro de la Microbiología se abrió un amplio periodo de estabilidad científica, sólo posible tras la formulación y la aceptación por la comunidad científica de la teoría microbiana, compendiada en los postulados de Koch de finales del siglo XIX. Se reconocía una causa específica singular para las enfermedades infecciosas, que implicaba poder aplicar de manera muy efectiva un conjunto de estrategias para el control de las mismas. Este periodo se caracterizó por campañas masivas de lucha ejecutadas a partir de 1880, basadas en el diagnóstico clínico, anatomopatológico y de laboratorio; en la terapéutica; en la prevención mediante productos inmunizantes, o a partir modificaciones del medio ambiente vital que cortara los ciclos de infección.

De esta manera muchas enfermedades animales fueron eficazmente controladas o erradicadas en algunos países desarrollados entre finales del siglo XIX y todo el siglo XX, utilizando las novedosas técnicas de la revolución microbiológica y las más antiguas a base de cuarentenas, limitaciones a la importación y al movimiento pecuario, sacrificios e higiene. Podríamos de esta manera citar la perineumonía contagiosa bovina, la fiebre aftosa, la peste bovina, las pestes del cerdo, la tuberculosis o la brucelosis bovina. Todas sin excepción fueron controladas y erradicadas con una amplia y costosa inversión de recursos humanos, técnicos y financieros.

Sin embargo, en la actualidad los continuos rebrotes de las pestes animales en todo el mundo, y la imposibilidad técnica para erradicar infecciones endémicas, entre ellas la brucelosis, señalan la necesidad de superar, en parte, los postulados de Koch, hoy por hoy claramente insuficientes para abordar los graves problemas de sanidad animal que la humanidad tiene planteados.

En mi opinión, tendrían una mayor alcance las estrategias de control y erradicación que se fundamentaran en la teoría causal de Evans, formulada ya hace algunos años, en 1976. Pues se basa ésta en el concepto de causalidad multifactorial y toma como pilares básicos la estadística y la epidemiología.

A la luz de este renovado paradigma científico, podemos afirmar que *Brucella melitensis*, *suis* y *abortus* representan la causa necesaria de la brucelosis humana y animal (postulados de Koch), pero que la causa suficiente, para que la infección se instaure o persista en una población dada, la constituyen toda una serie de concausas que indudablemente incluye la presencia del germen, pero

también la precipitación de otros muchos factores que deben identificarse, cuantificarse y clasificarse en su importancia relativa (postulados de Evans).

Toda una constelación de factores predisponentes, favorecedores, precipitantes y reforzadores que junto con la presencia del microbio precipitan la infección en nuestros rebaños. La brucelosis así orientada deja de ser un problema sanitario del individuo, para serlo de la colectividad, donde la epidemiología, como ciencia que estudia precisamente la enfermedad en las poblaciones, debe dar la clave para abordar con criterios de eficacia técnica y eficiencia económica las labores de prevención, o de control y erradicación.

Si sólo es posible comprender la historia natural de los agentes infecciosos de forma global cuando son estudiados en el contexto del ecosistema de sus hospedadores (Thrusfield, 1990), la historia natural de *Brucella* sólo quedará desvelada cuando se asuma que es la responsable de una infección que se da de manera primaria en los ecosistemas humanos, es decir en sus sociedades y en sus "ecosistemas de producción de los animales de abasto". Las leyes de relación que imperen en tales ecosistemas nos darán la clave para el éxito.

Esto no es nuevo, y ya se ha señalado que en la aparición y el mantenimiento de la infección brucelar intervienen múltiples factores de diversa índole. Así para Nicoletti (1994) estos factores podrían clasificarse en intrínsecos, dependientes del agente y del hospedador que lo alberga e íntimamente ligados a una patogenia muy compleja, y en extrínsecos, dependientes del medio ambiente y del entorno, como la orografía y el clima, los sistemas de explotación y manejo, el movimiento pecuario, incluida la trashumancia y la transterminancia, el contacto con otras especies susceptibles domésticas y silvestres, etc.

Pero novedoso es plantear que la comunidad científica, prisionera en muchas ocasiones de la filosofía derivada de los postulados de Koch, debe acabar por reconocer la utilidad práctica de este renovado paradigma científico sobre la causalidad de las enfermedades infecciosas. Ello no supone descartar la teoría microbiana, sino complementarla y enriquecerla. Pues a mi juicio, sólo considerando el problema desde toda su complejidad es posible la elaboración de las estrategias adecuadas.

Es razonable pensar que el diseño de los programas sanitarios debe partir de la consideración de las particularidades epidemiológicas de la enfermedad en el área sobre la que se pretenda actuar, y siempre desde la perspectiva de los condicionantes ecológicos y productivos de la zona, y las características socioeconómicas y culturales de los agentes que van a intervenir en la ejecución del programa (comunidad rural, sector ganadero, profesionales sanitarios,

autoridades sanitarias). Estas particularidades definirán los factores que junto a la presencia del germen constituirán la constelación causal de la brucelosis en el territorio diana. La elaboración de las estrategias encaminadas a controlar todos y cada uno de estos factores, según sea su importancia relativa, es el primer paso para el éxito.

Además, un programa de control y erradicación de una zoonosis como la brucelosis no puede olvidar, como hasta ahora muchas veces ha sido, las implicaciones de salud pública que puedan derivarse, por lo que las intervenciones en esta materia deben quedar también integradas en el programa como un elemento estratégico fundamental.

Por otro lado, un aspecto también muy olvidado que nos señala la ingeniería sanitaria es que el pilar básico de cualquier programa moderno es el definir objetivos, generales y específicos, claros y realistas, por fases, que permitan el seguimiento preciso del programa y su nivel de realización mediante indicadores de progresión cuantitativos. Estos indicadores orientarán la evaluación para descartar aquellas actividades claramente ineficaces, o incluso no aconsejables, y potenciar aquellas con una elevada relación coste-eficacia.

### *Despedida.*

Me gustaría terminar con dos pensamientos que a mi modo de ver deben modelar el trabajo de todos los que nos dedicamos al apasionante mundo de la ciencia.

El primero, no debemos perder nunca la perspectiva histórica del conocimiento humano, de manera que cualquier logro que alcancemos, por muy genial y absoluto que nos parezca, será siempre, y afortunadamente, superado. Ello nos mantendrá alejados siempre de la vanidad y evitaremos constituir un serio estorbo para el avance y la superación científica.

El segundo, la especialización nunca debe hacerse a costa del empobrecimiento moral y de la pérdida de los conocimientos universales. De ello muy bien supo prevenirnos el famoso etólogo Konrad Lorenz que en 1970 escribe: “El especialista llega a saber más y más sobre cada vez menos cosas, hasta que finalmente sabe todo acerca de nada. Existe el grave peligro de que el especialista, obligado a competir con sus colegas en la adquisición de más y más parcelas de conocimiento más y más especializado, llegue a ser más y más ignorante acerca de otras áreas de conocimiento, hasta que sea totalmente

incapaz de elaborar un solo juicio sobre el papel y la importancia de su propio ámbito dentro del contexto del saber humano considerado en su totalidad". Estoy seguro de que instituciones como la Real Academia que hoy me acoge lucharán y velarán siempre por mantener la universalidad del conocimiento humano y la perspectiva de sus implicaciones éticas.

Mi querido Auditorio ya es hora de cerrar este libro y de que se haga silencio.

La brucelosis ha escrito su historia científica, y sin duda proseguirá haciéndolo con la ayuda de todos los investigadores que hoy y en el futuro asuman el reto de desentrañarla.

Pero de forma particular, la brucelosis también ha escrito en los últimos años una historia muy personal, la mía propia y la de mi familia.

Por ello, permítanme ustedes que cierre este libro y lo subtitule:

*La brucelosis: itinerario personal.*

Muchas gracias por su atención.

Granada, nueve de noviembre de dos mil uno.

## **Bibliografía.**

Alton, G.G. (1990) *Brucella melitensis*. En: Animal brucellosis. Eds K.Nielsen, J.R. Duncan. Boca Raton, CRC Press. pp 383-409.

Beer, J. 1983. Enfermedades infecciosas de los animales domésticos. Editorial Acribia, Zaragoza..

Carda Aparici, P., Gómez Cárdenas, G., Sánchez -Garnica y Montes, C. 1976. Patología general (Nosología). Monografía de Patología Comparada. Biblioteca de Biología Aplicada, Madrid.

Comisión de la Unión Europea. 1999. Libro Blanco sobre Seguridad Alimentaria de la Unión Europea (COM/1999/ 719 final).

Crespo, F. 1994. Brucelosis ovina y caprina. Oficina Internacional de Epizootias. Paris.

Evans. A.S. 1976. Causation and disease. The Henle-Koch postulates revisited. Yale Journal of Biology and Medicine. 49, 175-195.

Fernández Díez, M. 1997. Brucelosis: principales aspectos de interés veterinario. En: Curso sobre Zoonosis. Eds. M. Álvarez-Martínez, V.A. de la Puente-Redondo, F.R. Antelo-Nieto. León. pp 107-115.

Garrido, F. 1992. Rev-1 and B-19 vaccine control in Spain. Observations on handling and effectiveness of Rev-1 vaccine and the immune response. En *Prevention of Brucellosis in the Mediterranean countries*. Ed. M. Plommet. Wageningen. Pudoc Scientific Publishers. pp 223-231.

Kuhn, T.S. 1990. *La estructura de las revoluciones científicas*. Fondo de Cultura Económica.

León Vizcaino, L. 1997. Control de zoonosis en animales silvestres. En: Curso sobre Zoonosis. Eds. M. Álvarez-Martínez, V.A. de la Puente-Redondo, F.R. Antelo-Nieto. León. pp 403-413.

*Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines*. 1996. Principles of validation of diagnostic assays for infectious diseases. Jacobson, R. Office International des Epizooties. París. pp 8-15.

*Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines*. 2000. Bovine Brucellosis. Corbel, M.J. y MacMillan, A. Office International des Epizooties. París. pp 328-345.

*Manual of Standards for Diagnostic Tests and Vaccines*. 2000. Caprine and ovine brucellosis (excluding *Brucella ovis* infection). Garin-Bastuji, B. y Blasco, J.M. Office International des Epizooties. París. pp 475-489.

Nicoletti, P. 1989. Relationship between animal and human disease. En: *Brucellosis: clinical and laboratory aspects*. Eds. E.J. Young, M.J. Corbel. Boca Raton. CRC Press. pp 41-51.

Nicoletti, P. 1994. Epidemiología, patogenia y cuadro clínico. En: *Brucellosis. Bovis*. 57, 17-25.

Ramón y Cajal, S. 2000. *Mi infancia y juventud. Obras selectas. Colección Austral-Summa*. Espasa Calpe, Madrid, 2000. Ruiz Castañeda, M. 1954 *Brucellosis*. 2ª Edición. Ediciones Científicas La Prensa Mexicana, México.

Thrusfield, M. 1990. *Epidemiología Veterinaria*. Editorial Acribia. Zaragoza.

.....