

REVISION SISTEMÁTICA DE BRUCELOSIS: MÉTODOS Y ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS

Vargas-Chiarella Carlos Ricardo¹, Chiarella Darras Giovanna Denisse², Vargas Guzmán Roberto Antonio³

RESUMEN

La brucelosis es la zoonosis más prevalente globalmente, posiblemente subregistrada en varios países por su clínica inespecífica y ausencia de programas de serotipado. El diagnóstico es afectado por reacciones cruzadas, control del ganado y su relación con humanos; presentando dificultades al tratar la situación en países endémicos, por carencia de recursos para erradicarla, o conocer la incidencia a nivel de especies y subespecies. Esto hace necesario observar metodologías de países que tratan este problema y las herramientas disponibles para proyectar estrategias sanitarias y comercio para controlarlo. Se tomaron artículos obtenidos de Worldcat.org y PubMed entre 2006-2015 basados en su carácter médico-epidemiológico, disponibilidad y presentación de estrategias. Se concluyó que la base del control de brucelosis es coordinación con la población de base, control permanente del comercio de ganado y personal de riesgo, y la evaluación antes, durante y después de implementar estrategias sanitarias, utilizando herramientas matemáticas y laboratoriales disponibles.

ABSTRACT

Brucellosis is the most prevalent zoonosis in the world, probably subrecorded in several countries due to unspecific manifestation and absence of serotyping programs. Diagnostic is biased by cross-reactions, cattle control and its interaction with humans, presenting difficulties when endemic countries situation is addressed, due to the lack of resources to eradicate or to know incidence at species and subspecies level. Hence is necessary to look at the methodology applied in countries addressing this problem, and at the tools available to project sanitary and trade strategies able to control it. Articles published between 2006-2015 were chosen from Worldcat.org and PubMed, selected based on medical-epidemiological subject, availability and strategies presentation. Conclusion was that the basis for brucellosis control are coordination with common folk, permanent control of cattle trade and risk population, and sanitary strategies evaluation before, during and after the implementation of the late, using every available mathematic and laboratorial tool.

INTRODUCCIÓN

La brucelosis es la enfermedad zoonótica más común a nivel mundial, una entidad clínica con múltiples presentaciones sintomatológicas y causante de diversas patologías, entre ellas espondilodiscitis, neurobrucelosis y endocarditis infecciosa (las dos últimas causan la mayor parte de la mortalidad asociada al patógeno), situación que dificulta el diagnóstico de no saberse la prevalencia o tener elevada presunción diagnóstica^{1,2,3}. La especie más prevalente a nivel global es la *Brucella abortus* (Ba), relacionada con infecciones bovinas y abortos en dicho ganado lo cual provoca grandes pérdidas económicas, pues reduce la fertilidad del ganado y se debe sacrificar y desechar las carnes de los bovinos infectados; sin embargo la más asociada a expresión clínica en humanos

es la *B. melitensis* (Bm), debido a la dificultad que supone la erradicación en cabras y ovejas de ganadería extensiva en las regiones endémicas; otras especies (*suis*, *canis*, *maris*, etc.) también pueden tener significación clínica, sin embargo la relevancia estadística de estas está limitada a áreas endémicas muy restringidas^{1,4,5,6}.

El diagnóstico tiene dos pasos: el presuntivo y el definitivo ambos suelen utilizar pruebas serológicas contra los Lipopolisacáridos de las variedades “dócilés” de *Brucella* (Smooth LPS o S-LPS), el primero tiene como prueba el Test Rosa de Bengala (RBT) y el Test de Aglutinación Standard (SAT), cuya alta sensibilidad nos permite realizar screening, combinar RBT con títulos > 1:8 o SAT > 1:40 hasta 1:160 (de-

¹Estudiante de Medicina, Universidad de Salamanca- Universidad Mayor de San Simón.

²Médico infectóloga, Docente Titular de Infectología, Universidad Mayor de San Simón.

³Médico epidemiólogo, Docente de Materno Infantil, Universidad Mayor de San Simón.

Correspondencia a:

Vargas-Chiarella, Carlos Ricardo
Correo electrónico:
carlos_2006_sa@hotmail.com

Palabras clave: Brucelosis, Epidemiología, Modelos teóricos, Predicción

Keywords: Brucellosis, Epidemiology, Theoretical model, Forecasting.

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación:

30 de Enero de 2016

Aceptado para publicación:

30 de Junio de 2016

Citar como:

Rev Cient Cienc Med
2016; 19(1): 45-51

pendiendo del estudio que se tome como referencia) con ELISA >1:160o Coombs > 2 veces el SAT provee diagnóstico definitivo, también se puede realizar la Reacción de Cadena de Polimerasa (PCR) para diferenciar entre especies (a diferencia de lo que sucede con los test serológicos recomendados por la Oficina Internacional de Epizootias (OIE) con reactividad cruzada); existen métodos inmunohistoquímicos para genes, enzimas y proteínas estructurales (de los cuales se pueden mencionar repA, Omp o la de ácidos nucleicos por nanomembranas como S. Senapatiet al o Inmunostrips como Lianget al) y análisis metabólicos como la prueba de crecimiento en fibroblastos o la eficiencia de las proteínas ABC en la síntesis de LPS, sin embargo ni su eficacia ni su validez han sido confirmadas ni recomendadas en boletines oficiales por la OMS, por lo que siguen en estudio, o bien son usadas de manera autorizada por consenso^{5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18}.

Esta es una “enfermedad olvidada” cuyo interés solo se incrementa a momentos por brotes, evidencia de esto es la falta de actualización en protocolos diagnósticos en el sitio oficial de la OMS desde 2006, de en métodos diagnósticos capaces de determinar la especie que sean asequibles para países de mayor incidencia, que presentan socioeconómicas en la erradicación; en resumen, que las dificultades a la hora de proporcionar estadísticas veraces y fiables de brucelosis son tanto técnicas como socioeconómicas^{18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26}.

Incluso con los obstáculos mencionados cabe notar el esfuerzo realizado en varios países endémicos por proveer datos a los profesionales en salud a para tomar decisiones clínicas con base a las características epidemiológicas de su área^{18, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33}.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS, NIVELES DE EVIDENCIA

Estrategia de búsqueda: se utilizó el metabuscador bibliográfico Worldcat.org con la suscripción de la Universidad de Salamanca, MEDLINE y PubMed de manera simultánea. Se tomó el periodo de tiempo 2006-2015, para la palabra clave “brucelosis”, con los términos “incidencia brucelosis” y “brucelosis humana” a fin de concretar el área de estudio deseada; se filtró la búsqueda para obtener solamente artículos revisados colegialmente con texto completo disponible. Se obtuvieron 28 resultados en Worldcat, 16 en MEDLINE y 34 en PubMed, una vez descartados los resultados repetidos, estudios estrictamente veterinarios o no epidemiológicos, los reportes de casos aislados, las publicaciones reiteradas de un mismo estudio en diferentes tiempos de investigación y las

cartas al editor.

CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO POR PAÍSES.-

Asia.-

China:

La sepa más prevalente es Bm con 90.7%, observando la evolución de la incidencia entre 2005-2010 – mencionando que a pesar de que la incidencia en ganado no varió entre 1990 y 2001 la humana incremento considerablemente – durante este tiempo 155 959 casos nuevos fueron reportados, 50% pertenecientes a Mongolia Interior con una tasa de incidencia de 33.17-68.33/100 000hab., además 10 999 cabezas de bovino y 11 329 de ovino fueron sacrificadas; esta situación se da a pesar de que la República Popular de China implementa programas de vacunación para tres especies de *Brucella* e incluso aplica vacunas a humanos en trabajos de riesgo, además de campañas de educación con 7 objetivos: (1) fortalecer la responsabilidad de supervisión en gobiernos locales y departamentales, (2) mejorar el tratamiento preventivo en la brucelosis humana y las habilidades profesionales de los expertos, (3) monitorizar las epidemias de brucelosis humanos y mejorar el sistema de reportes al CDC, (4) ejecutar la prevención de brucelosis animal, (5) investigar las epidemias con el trabajo conjunto del ministerio de Salud y el de Agricultura, (6) CDC provinciales que supervisen el control y prevención de brucelosis, (7) promover las campañas de educación para concientizar a la población acerca de la prevención de brucelosis humana y animal; a pesar de estos esfuerzos y debido a la correlación en el Análisis de repetición de Multilocus Variable con panel para 16 loci (MLVA-16) entre el norte y este ya endémicos, y el anteriormente libre de brucelosis sur, se presume que el principal origen de las infecciones es el traslado y comercio de ganado desde la hiper endémica Mongolia a Mongolia Interior (China) y desde ahí al resto del país²⁷.

Un estudio del periodo 2004-2010 busco los principales factores de riesgo asociados a brucelosis, en este tiempo 25 de 32 provincias fueron endémicas, se consideraron datos medioambientales y climáticos que se creía podrían estar relacionados: cría de animales, densidad de ganado (ovino, caprino, cerdos y vacunos), elevación promedio, cobertura forestales, temperatura, milímetros de lluvia, horas de sol, humedad relativa y velocidad del viento, datos extraídos a partir de 130 centros nacionales de meteorología; al final del análisis de datos usando regresión de Poisson (RP) se hallaron los siguientes resultados: la incidencia en varones era significativamente mayor (74.59%

con $p < 0.001$) a nivel de condado la incidencia variaba de 0 a 1440 casos por 100 000 habitantes, y que 5 variables estaban significativamente asociadas a la incidencia número de ovejas, cabras y cerdos (no vacunos), elevación y porcentaje de cobertura por pastizales; en tanto a lo climático menores temperaturas, menor cantidad de horas de sol facilitaban la adquisición de brucelosis con un retardo de 1-7 meses .

Corea del Sur:

Dado que el primer caso descrito de brucelosis en este país fue descrito en 2002 los programas de vigilancia y control de esta enfermedad son recientes, al analizar series temporales e investigar la relación entre incidencias de humanos y vacunos, a través promedios móviles auto regresivos integrados (ARIMA), modelos de Poisson y Regresiones Binomiales Negativas (NBR); entre 2005-2010 hubo 587 casos humanos y 74 493 vacunos, por ARIMA observase que el tiempo de mayor correlación entre la infección vacuna y humana está entre 0 y 1 meses después de la primera (téngase en cuenta que este cálculo se utiliza para evaluar la correlación con factores impredecibles o de azar relacionados e infecciones interindividuales), si bien esta fórmula mostraba una relación cercana a la realidad, con el avance de las políticas de prevención se incrementó la brecha hasta 191.5% (entendiendo el éxito de las políticas sanitarias), resultados similares se obtuvieron a través del NBR; por ultimo al realizar un ARIMAX, versión extendida del ARIMA en que se pueden añadir variables externas, se pudo determinar que en el caso de Corea del Sur la infección del ganado no es un factor de riesgo tan importante como los ambientales y circunstanciales²⁶.

Turquía:

En el estudio de T. Buzgan et al. fue la serie de casos más grande sobre brucelosis, con 1028 casos del periodo 1998-2007, la relación hombre/mujer fue de 0.9072, 42.3% tuvo contacto con animales, mientras que 66.3% consumía productos lácteos crudos, se observó también tendencia a casos agudos en primavera y a subagudos en otoño, los síntomas más comunes en niños fueron artralgia, fiebre y fatiga, los hallazgos de laboratorio fueron PCR elevada, velocidad de sedimentación elevada y anemia, se observó compromiso articular en 25.3% con mayor frecuencia periférica; se sugirió influencia cultural como factor de riesgo, por reportarse que 55% de la población consume productos lácteos crudos, cabe recalcar que en países endémicos se recomienda emitir diagnóstico solo cuando se combina serología y clínica.

India:

En áreas rurales se estudiaron 1 733 sujetos, 998

se encontraban en contacto directo (CD) con animales y 735 en contacto indirecto (CI) por consumo de productos, por RBPT, SAT y test de 2- Mercaptoetanol (2-ME) se halló seroprevalencia de 13.3%, de los cuales 179 a 99 (dependiendo la prueba utilizada desde RBPT a 2-ME) pertenecían al grupo CD y 3 al CI, solo 3 personas del total de habían escuchado hablar de brucelosis, como enfermedad animal, 26.47% de seropositivos pertenecían a edad pediátrica, y se observó asociación altamente significativa ($P < 0.0001$) entre fiebre, dolor articular y fatiga, y seropositividad.

Europa.-

Portugal:

Las variedades prevalentes de Brucellason Bmy Ba, la primera supone mayor riesgo sanitario por la incidencia (46 casos humanos y 80 en vacunos entre 2001-2012), por lo que estas eran de interés médico, con MLVA-16 se determinó que ninguno de estos casos se debió a la sepa "Mediterránea Occidental" sino que 39 casos eran "Mediterránea Oriental" de alta homogeneidad genética y 7 del grupo "Américas" con alta diversidad, revelando probable origen importado reciente en la primera (quizá España o Turquía, típicamente relacionados con la cepa) y mucho más antiguo del segundo, quizá de cuando Portugal mantenía territorios coloniales en América del Sur; la mayor utilidad de este estudio fue la de resaltar la capacidad de investigar el origen de un brote a través del análisis por MLVA-1630.

Dinamarca:

En países no endémicos el personal de laboratorio se encuentra en mayor riesgo de exposición entre 1999 y 2004 hubo 1 caso por año en promedio y entre 2005 y 2007 otros 8, siendo muy poco usual encontrarse con esta enfermedad es de esperar que no se sospeche ni realicen pruebas para esta en un inicio; de 17 muestras de brucelosis confirmada por cultivo (aunque el diagnóstico en Dinamarca se realiza por aglutinación de antisuero), se buscó hacer una caracterización por especie y se halló por PCR que las infecciones se debieron a Bm, incluso aquellas sospechadas por Ba, por MLVA-16 se observa que todas salvo una pertenecían a la cepa "Mediterránea Oriental", el restante estaba más emparentado con la cepa "Américas", de nuevo mostrando relación entre la brucelosis en Europa con la de Turquía y Medio Oriente .

España:

Se investigó un brote de brucelosis en 2007 que afectó a 4 granjas (> 550 vacunos) relacionadas epidemiológicamente por que tres de ellas (A, B, C) utilizaban a la cuarta (D) para el cuidado de gestantes, el

caso índice fue un trabajador de una de las primeras tres; tras controles serológicos correspondientes se determinó el origen en una vaca de la granja A que había tenido un aborto sin seguimiento luego de contactar con un rebaño de ovejas, la especie responsable fue Bm; debido a que las granjas A y B se encontraban con un alto número de animales infectados todos los animales fueron sacrificados, mientras que la granja C con menor seropositividad solamente debió eliminar a los reactantes, en la granja D se separó a las vacas afectadas y se mantuvo en observación por 30 días a todos los recién nacidos para observación, por último todos los trabajadores con brucelosis (7) resultantes de este brote fueron tratados; la conclusión del equipo investigador fue que tres acciones son necesarias para prevenir estas situaciones: Adoptar medidas de control inmediatamente, realizar cultivo y caracterización del agente etiológico para encontrar el caso primario y adoptar medidas según la información obtenida para evitar utilizar vacunación (considerando que con Bm puede alterar la serología)²⁵.

Georgia:

País endémico para Bm donde se utilizó un Modelo Basado en Agentes, simulación de una sociedad virtual compleja y heterogénea considerando los datos de población humana, medidas de asociación de los rebaños de vacuno y ovino, patrones de comportamiento e interacción animal validados en estudios previos; se obtuvo que cada villa simulada contenía cuatro pastores por cada 300 ovinos y 75 vacunos, de los cuales 48% y 98% eran ordeñados respectivamente, el periodo de riesgo era de 244 días para ovinos y 335 para vacunos, controlable y reducible a través de vacunación y sacrificio de animales infectados cuando la prevalencia (P) es menor a 2%, con P entre 2 y 10% 3 años con testeo de 50% del ganado y eliminación de todo el rebaño infectado por dos años, y si P > 10% entonces 3 años de intervención; a través del modelo se observó que en 5 años se puede reducir significativamente la prevalencia y los más beneficiados serían los pastores .

Grecia:

Endémico para Bm, con incidencia de hasta 1 110 por 100 000 habitantes en ciertas comunidades rurales, en el estudio de áreas rurales se dio un enfoque de dos etapas, una primera de casos y controles 1997-1998 (123 casos y 274 controles apareados) donde los sujetos de estudio recibieron visitas a casa, se dio educación en salud respecto a brucelosis y métodos preventivos a las familias, luego entre 1999-2002 se realizaron campañas de vacunación (Rev1) por vía conjuntiva a caprinos y ovinos, y medidas de erradi-

cación como la emisión de certificados de transporte de ganado con información sanitaria; se compararon las incidencias en ambos periodos por RP con una disminución significativa tras la intervención (10.3/1000hab. vs 0.3/1000hab.) e incluso en aquellos sujetos cuyo ganado aún no había sido vacunado la incidencia fue de 1.4 /1000hab., de este deduce con certeza estadística que la combinación de vacunación y educación son altamente efectivas en la erradicación de brucelosis.

América.-

EE.UU:

A pesar de lo infrecuente que resulta la brucelosis en este país (100-200 casos anuales mayormente extranjeros) se condujo un estudio multicentrico pediátrico (edad media 6.5 años) en hospitales de tercer nivel de Chicago, revisando datos de 21 de 22 casos entre 1986-2008, 14 latinos y 5 árabes entre estos, 18 habían viajado a un país endémico, 11 fueron a México; la presentación clínica inicio un promedio de 0.5 meses después del contacto, debutando con 60% esplenomegalia, 55% hepatomegalia y 35% artritis, se hallaron transaminasas elevadas en el 80%; por último se menciona el cambio cualitativo de la población afectada (de granjeros en 1951 a viajeros en el siglo XXI)²⁹.

Ecuador:

El país no cuenta con un sistema de control de enfermedades zoonóticas, a pesar de esto se estima que 1.92% a 10.62% del ganado bovino se encuentra infectado y se sabe que un promedio de 12 casos en humanos son reportados cada año; se tomaron los datos para incidencia de brucelosis 1996-2008 a nivel municipal para todo el país, se analizaron 163 casos reportados en 217 municipalidades con RP, árbol de RP y regresión espacio-temporal vía simulaciones de Monte Carlo en software específicos; se hallaron los factores de riesgo: si la población indígena era menor a 1.5% el riesgo dependía de la población de ganado vacuno, si era mayor dependía del caprino, si había menos de 21 cabras la incidencia era de 1.7, mientras si eran más dependía del número de ovejas, más de 402 la incidencia era 7.7, si eran menos dependía del % de tierra con riego artificial >5 entonces la incidencia era de 4.1, caso contrario era de 0.3 . En el estudio existen tres factores a señalar: primero dada la colindancia con regiones endémicas de Colombia y Perú la incidencia puede deberse a una situación similar a la China, segundo los datos extraídos fueron exclusivamente hospitalarios, por lo que el sesgo de Berkson puede estar presente y debido a los hábitos alimentari-

cios y las prácticas de manejo del ganado la población indígena se encontraba en mayor riesgo.

Argentina:

En un estudio observando la prevalencia de brucelosis en veterinarios del área rural del centro del país, se tomaron en cuenta infecciones adquiridas después del egreso como profesionales, de 562 veterinarios (graduados entre 1964 y 2008) la densidad de incidencia fue 19.5%; el periodo de mayor incidencia fueron los años próximos a la graduación, con una incidencia acumulada de 41.1% a los 20 años de profesión, cabe recalcar que dentro de este país la población que se presume con mayor riesgo de adquirir brucelosis son los veterinarios, pues solo 1% de los trabajadores de ganadería reportan zoonosis²⁸.

África.-

Ruanda:

En este país la incidencia de brucelosis no está documentada, de 60 muestras de pacientes que habían sufrido un aborto o dado a luz a mortinatos de Junio a Octubre de 2006, 15 fueron positivas por RBT, 11 habían abortado y 4 dado a luz a mortinatos, 7 consumían leche cruda y 6 trabajaban en ganadería, el estudio puede haber dado indicios de una relación entre patología del embarazo y brucelosis.

Namibia:

Otro caso similar al anterior es este país donde debido a que no se realizan test contra *Brucellas pp.* rutinariamente no se conoce la prevalencia real, un estudio con origen a partir de un caso índice en una comunidad agraria, analizo 137 muestras del personal de mataderos locales, 1061 ovinos, 361 caprinos y 900 springboks (marsupial autóctono de la zona y consumido por los locales) entre 2009 y 2010, vacunado con Rev1; 3 humanos dieron positivo para

brucelosis, ningún ovino o springbok dio positivo, y 38 caprinos resultaron infectados, el análisis post mortem del ganado positivo no revelo lesiones típicas de brucelosis ni se pudo aislar la bacteria, por lo que los investigadores sugieren reactividad cruzada con *Yersinia enterocolica* O:9, dando por entendido que si bien existe el riesgo prevenible por la Rev1 es necesario aplicar otras pruebas para prevenir reacciones cruzadas.

Nigeria:

Se realizaron RBPT y ELISA (IgG e IgM) a 224 trabajadores de los dos mataderos más grandes de Abuja entre 2010 y 2011, divididos en 6 grupos por ocupación, 54 fueron positivos en al menos un test, entre estos 59.2% eran carniceros, se halló mayor seroprevalencia entre 18-25 años, con los siguientes factores de riesgo estadísticamente significativos: manejo de fetos abortados, sacrificar animales cuando el carnicero tiene una herida, consumo de carne cruda y experiencia laboral mayor a 5 años; si bien se abarco a mayores de 18 años por el consentimiento informado se observó que menor riesgo estaba en mayores de 41 años, se recomendó la implementación de testeo del personal frecuente en este tipo de negocios.

Conclusión: A pesar de los programas implementados estatalmente si se carece de concienciación de la población y de coordinación con sus niveles de organización próximos la brucelosis es difícilmente controlable. Incluso cuando estas condiciones se cumplen de no ser posible un control fronterizo o de traslado de ganado eficiente toda acción resulta inútil, sin embargo a través de modelos matemáticos se puede prever la efectividad de diversas estrategias y proceder metódicamente hacia la erradicación de esta zoonosis.

REFERENCIAS

1. Heymann EDL. **BRUCellosis IN HUMANS AND ANIMALS.: WHO GUIDANCE.** GENEVA, WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005. (ED.). CONTROL OF COMMUNICABLE DISEASES MANUAL: AN OFFICIAL REPORT OF THE AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION. World Health Organization/American 18th ed. Washington DC, Public Health Association, 2004.
2. Hamid SH, Keramat F, Ranjbar M, Mamani M, Farzam A, Jamal-Omidi S. **OSTEOARTICULAR COMPLICATIONS OF BRUCellosis IN HAMEDAN, AN ENDEMIC AREA IN THE WEST OF IRAN.** *International Journal of Infectious Diseases* 2007; 11(6): 496-500, ISSN 1201-9712. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2007.01.008>.
3. Herrick JA, Lederman RJ, Sullivan B, Powers JH, Palmore TN. **BRUCella ARTERITIS: CLINICAL MANIFESTATIONS, TREATMENT, AND PROGNOSIS.** *The Lancet Infectious Diseases* 2014. Volume 14(6): 520-526. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70270-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70270-6).
4. Corbel MJ. **BRUCellosis IN HUMANS AND ANIMALS, WHO LIBRARY CATALOGUING-IN-PUBLICATION DATA.** World Health Organization 2006, ISBN 92 4 154713 8. Disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf?ua=1>.
5. Godfroid J, Dahouk SA, Pappas G, Roth F, Matope G, et al. **A "ONE HEALTH" SURVEILLANCE AND CONTROL OF BRUCellosis IN DEVELOPING COUNTRIES: MOVING AWAY FROM IMPROVISATION, COMPARATIVE IMMUNOLOGY.** *Microbiology and Infectious Diseases* 2013; 36(3): 241-48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cimid.2012.09.001>.
6. Hollender D, Conde SB, Salustio E, Samartino LE. **DETECCIÓN DE UN COMPLEJO CLONAL CON EL GE NOTIPO DE BRUCella ABORTUS BIOVARIEDAD 2 COMO FUNDADOR EN AISLAMIENTOS DE BA DE ARGENTINA.** *Revista Argentina de Microbiología* 2013; 45(4): 229-39. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0325-7541\(13\)70029-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0325-7541(13)70029-4).

7. Lusk TS, Strain E, Kase JA. **COMPARISON OF SIX COMMERCIAL DNA EXTRACTION KITS FOR DETECTION OF BRUCELLA NEOTOMAE IN MEXICAN AND CENTRAL AMERICAN-STYLE CHEESE AND OTHER MILK PRODUCTS.** *Food Microbiology* 2013; 34(1): 100-105. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fm.2012.11.007>.
8. Zhen GL, Zheng FY, Zhou JZ, Gong XW, Wang GH, Chang-Qing Qiu XA. **LOOP-MEDIATED ISOTHERMAL AMPLIFICATION ASSAY TARGETING THE OMP25 GENE FOR RAPID DETECTION OF BRUCELLA SPP.** *Molecular and Cellular Probes* 2011; 25(2-3): 126-129. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcp.2011.01.001>.
9. Wang JY, Wu N, Liu WH, Ren JJ, Tang P, Qiu YH, Wang CY, Chang CD, Liu HJ. **A REPA-BASED ELISA FOR DISCRIMINATING CATTLE VACCINATED WITH BRUCELLA SUIIS 2 FROM THOSE NATURALLY INFECTED WITH BRUCELLA ABORTUS AND BRUCELLA MELITENSIS.** *Molecular and Cellular Probes* 2014; 28(5-6):251-254. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcp.2014.06.002>.
10. Hinić V, Brodard I, Thomann A, Cvetnić Z, Makaya PV, Frey J, Abril C. **NOVEL IDENTIFICATION AND DIFFERENTIATION OF BRUCELLA MELITENSIS, BA, B. SUIIS, B. OVIS, B. CANIS, AND B. NEOTOMAE SUITABLE FOR BOTH CONVENTIONAL AND REAL-TIME PCR SYSTEMS.** *Journal of Microbiological Methods* 2008;75(2): Pages 375-378. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2008.07.002>.
11. Mirnejad R, HosseiniDoust R, Kachuei R, Mortazavi SM, Khoobdel M, Ahamadi A. **SIMULTANEOUS DETECTION AND DIFFERENTIATES OF BRUCELLA ABORTUS AND BRUCELLA MELITENSIS BY COMBINATORIAL PCR.** *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2012;5(1):24-28. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645\(11\)60239-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645(11)60239-3).
12. Praud A, Gimenez O, Zanella G, Pozzi N, Antras V, Meyer L, Garin-Bastuji B. **EVALUATION OF FIVE SEROLOGICAL TESTS FOR THE DIAGNOSIS OF PORCINE BRUCELLOSIS IN FRENCH POLYNESIA.** *Tropical Animal Health and Production*; 45(4):931-933. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11250-012-0309-8>
13. Liang L, Tan X, Juarez S, Villaverde H, Pablo J, Nakajima-Sasaki R, Gotuzzo E, Saito M, Hermanson G, Molina D, Felgner S, Morrow WJ, Liang X, Gilman RH, et al. **"SYSTEMS BIOLOGY APPROACH PREDICTS ANTIBODY SIGNATURE ASSOCIATED WITH BRUCELLA MELITENSIS INFECTION IN HUMANS."** *Journal of Proteome Research* 2011: 4813-24.
14. Díaz R, Casanova A, Ariza J, Moriyón I. **THE ROSE BENGAL TEST IN HUMAN BRUCELLOSIS: A NEGLECTED TEST FOR THE DIAGNOSIS OF A NEGLECTED DISEASE.** *Plos Neglected Tropical Diseases* 2011; 5(4): 1-7.
15. Almajid F. **LYMPHOCYTE ACTIVATION TEST FOR DIAGNOSIS OF SERONEGATIVE BRUCELLOSIS IN HUMANS.** *Indian Journal Of Pathology & Microbiology* 2011; 54(4): 775-781.
16. Satyajyoti S, Zdenek S, Sunny SS, Susanta K, et al. **AN ION-EXCHANGE NANOMEMBRANE SENSOR FOR DETECTION OF NUCLEIC ACIDS USING A SURFACE CHARGE INVERSION PHENOMENON.** *Biosensors and Bioelectronics* 2014; 60(15):92-100. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bios.2014.04.008>.
17. Rossetti CA, Galindo CL, Everts RE, Lewin HA, Garner HR, Adams LG. **COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EARLY TRANSCRIPTOME OF BRUCELLA ABORTUS – INFECTED MONOCYTE-DERIVED MACROPHAGES FROM CATTLE NATURALLY RESISTANT OR SUSCEPTIBLE TO BRUCELLOSIS.** *Research in Veterinary Science* 2011;91(1):40-51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.09.002>.
18. Min Z, Xiangan H, Haiwen L, Mingxing T, Chan D, Jun S, Xiaoqing S, Zongping L, Shengqing Y. **INACTIVATION OF THE ABC TRANSPORTER ATPASE GENE IN BRUCELLA ABORTUS STRAIN 2308 ATTENUATED THE VIRULENCE OF THE BACTERIA.** *Veterinary Microbiology* 2013;164: (3-4): 322-329. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.02.017>.
19. Hotez PJ, Gurwith M. **EUROPE'S NEGLECTED INFECTIONS OF POVERTY.** *International Journal of Infectious Diseases* 2011(9):611-e619. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2011.05.006>.
20. Flores-Figueroa J, Okhuysen P, Von Sonnenburg F, DuPont H, Libman M, Freedman D, et al. **PATTERNS OF ILLNESS IN TRAVELERS VISITING MEXICO AND CENTRAL AMERICA: THE GEOSENTINEL EXPERIENCE.** *Clinical Infectious Diseases* 2011; 53(6): 523-531.
21. Roy S, McElwain T, Yan W. **A NETWORK CONTROL THEORY APPROACH TO MODELING AND OPTIMAL CONTROL OF ZOOSES: CASE STUDY OF BRUCELLOSIS TRANSMISSION IN SUB-SAHARAN AFRICA.** *Plos Neglected Tropical Diseases* 2011; 5(10): 1-15.
22. Marcotty T, Thys E, Conrad P, Godfroid J, Craig P, Zinsstag J, Meheus F, Boukary AR, Badé MA, et al. **INTERSECTORAL COLLABORATION BETWEEN THE MEDICAL AND VETERINARY PROFESSIONS IN LOW-RESOURCE SOCIETIES: THE ROLE OF RESEARCH AND TRAINING INSTITUTIONS.** *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious* 2013;36(3):233-239. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cimid.2012.10.009>.
23. Field V, Gautret P, Schlegelhauf P, Burchard GD, Caumes E, Jensenius M, Castelli F, Gkrania-Klotsas E, et al. **TRAVEL AND MIGRATION ASSOCIATED INFECTIOUS DISEASES MORBIDITY IN EUROPE 2008.** *J BMC Infectious Diseases* 2010;10(1):330. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/330>
24. Knudsen A, Kronborg G, Dahl Knudsen J, Lebech AM. **LABORATORY EXPOSURE TO BRUCELLA MELITENSIS IN DENMARK: A PROSPECTIVE STUDY.** *Journal of Hospital Infection* 2013;85(3):237-239. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2013.08.005>.
25. Álvarez J, Sáez JC, García N, Serrat C, Pérez SM González S, Ortega MJ, Gou J, Carbajo L, Garrido F, et al. **MANAGEMENT OF AN OUTBREAK OF BRUCELLOSIS DUE TO BM IN DAIRY CATTLE IN SPAIN,** *Research in Veterinary Science* 2011;90(2):208- 211. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.05.028>.
26. Hu SL, Moon H, Michael L, George EM. **TIME SERIES ANALYSIS OF HUMAN AND BOVINE BRUCELLOSIS IN SOUTH KOREA FROM 2005 TO 2010.** *Preventive Veterinary Medicine* 2013;110(2):190-197. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prevetmed.2012.12.003>.
27. Zhijun Z, Shuang Y, Xichun W, Shicun D, Jie X, et al. **HUMAN BRUCELLOSIS IN THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA DURING 2005–2010.** *International Journal of Infectious Diseases* 2013;17(5):e289-e292. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2012.12.030>.
28. Molineri A, Signorini M, Pérez L, Tarabla H. **ZOOSES IN RURAL VETERINARIANS IN THE CENTRAL REGION OF ARGENTINA.** *Australian Journal Of Rural Health* 2013; ; 21(5): 285-290.
29. Latania K. Logan, Norman MJ, James BM, Robert AW, Evan JA. **A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY OF CHILDHOOD BRUCELLOSIS IN CHICAGO, ILLINOIS FROM 1986 TO 2008.** *International Journal of Infectious Diseases* 2011;15(12):e812-e817. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2011.08.002>.

30. Ferreira A, Chambel L, Tenreiro T, Cardoso R, Flor L, Cloeckert A, et al. **MLVA16 TYPING OF PORTUGUESE HUMAN AND ANIMAL BRUCELLA MELITENSIS AND BRUCELLA ABORTUS ISOLATES.** *Plos ONE* 2012; 7(8): 1-9.
31. Lounes N, Cherfa M-A, Le Carrou G, Bouyoucef A, Jay M, Garin-Bastuji B, et al. **HUMAN BRUCELLOSIS IN MAGHREB: EXISTENCE OF A LINEAGE RELATED TO SOCIO-HISTORICAL CONNECTIONS WITH EUROPE.** *PLoS ONE*. 2014;9(12):e115319.
32. Alexander KA, Blackburn JK, Vandewalle ME, Pesapane R, Baipoleli EK, Elzer PH. **BUFFALO, BUSH MEAT, AND THE ZOONOTIC THREAT OF BRUCELLOSIS IN BOTSWANA.** *PLoS ONE*. 2012;7(3):1-11.
33. Al-Mariri A, Safi M. **THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF SELECTED LABIATAE (LAMIACEAE) ESSENTIAL OILS AGAINST BRUCELLA MELITENSIS.** *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2013;38(1):44-51.
34. Li Y-J, Li X-L, Liang S, Fang L-Q, Cao W-C. **EPIDEMIOLOGICAL FEATURES AND RISK FACTORS ASSOCIATED WITH THE SPATIAL AND TEMPORAL DISTRIBUTION OF HUMAN BRUCELLOSIS IN CHINA.** *BMC Infectious Diseases*. 2013;13(1):547.
35. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. **CLINICAL MANIFESTATIONS AND COMPLICATIONS IN 1028 CASES OF BRUCELLOSIS: A RETROSPECTIVE EVALUATION AND REVIEW OF THE LITERATURE.** *International journal of infectious diseases* 2010;14(6):e469-478.
36. Mangalgi SS, Sajjan AG, Mohite ST, Kakade SV. **SEROLOGICAL, CLINICAL, AND EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF HUMAN BRUCELLOSIS IN RURAL INDIA.** *Indian Journal of Community Medicine*. 2015;40(3):163-167.
37. Aftab H, Dargis R, Christensen J, LeFlèche P, Kemp M. **IMPORTED BRUCELLOSIS IN DENMARK: MOLECULAR IDENTIFICATION AND MULTIPLE-LOCUS VARIABLE NUMBER TANDEM REPEAT ANALYSIS (MLVA) GENOTYPING OF THE BACTERIA.** *Scandinavian Journal Of Infectious Diseases* 2011; 43(6/7): 536-538.
38. Havas KA, Boone RB, Hill AE, Salman MD. **A BRUCELLOSIS DISEASE CONTROL STRATEGY FOR THE KAKHETI REGION OF THE COUNTRY OF GEORGIA: AN AGENT-BASED MODEL.** *Zoonoses & Public Health*. 2014;61(4):260-270.
39. Leotsinidis M, Bikas C, Petropoulos C, Jelastopulu E. **INCIDENCE OF HUMAN BRUCELLOSIS IN A RURAL AREA IN WESTERN GREECE AFTER THE IMPLEMENTATION OF A VACCINATION PROGRAMME AGAINST ANIMAL BRUCELLOSIS.** *BMC Public Health*. 2008;8(1):1-5.
40. Lenin R, Washington B, Niko S, Jorge R, Claude S, Dirk B, Abatih E. **SPATIO-TEMPORAL CLUSTERS OF INCIDENT HUMAN BRUCELLOSIS CASES IN ECUADOR.** *Spatial and Spatio-temporal Epidemiology* 2013;5:1-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sste.2013.02.001>.
41. Rujeni N, Mbanzamihigo L. **PREVALENCE OF BRUCELLOSIS AMONG WOMEN PRESENTING WITH ABORTION/STILLBIRTH IN HUYE, RWANDA.** *Journal of Tropical Medicine* 2014:1-3.
42. Magwedere K, BiShi A, Tjipura-Zaire G, Eberle G, Hemberger Y, Dziva F, et al. **BRUCELLAE THROUGH THE FOOD CHAIN: THE ROLE OF SHEEP, GOATS AND SPRINGBOK (ANTIDORCUM MARSUPIALIS) AS SOURCES OF HUMAN INFECTIONS IN NAMIBIA.** *Journal Of The South African Veterinary Association* 2011; 82(4): 205-212.
43. Kamweli MA, Okolocha E, Kwaga J, Fasina F, Lazarus D, Suleman I, Poggensee G, Nguku P, Nsubuga P. **HUMAN BRUCELLOSIS: SEROPREVALENCE AND ASSOCIATED EXPOSURE FACTORS AMONG ABATTOIR WORKERS IN ABUJA, NIGERIA - 2011.** *The Pan African Medical Journal* 2013;16:10