

40

11227

2oj.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

PREVALENCIA DE BRUCELOSIS EN DISPONENTES DE SANGRE DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
O.D.

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
**MEDICO ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**
P R E S E N T A :
DR. ANTONIO HERNANDEZ BASTIDA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

TUTOR DE TESIS: DRA. MED. JULIETA ROJO MEDINA.
DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA.

HGM

Organismo Descentralizado

MEXICO, D. F. ENERO DE 1988.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

268776



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PREVALENCIA DE BRUCELOSIS EN DISPONENTES DE SANGRE DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

El protocolo de esta tesis fue registrado y aprobado por las comisiones de ética e investigación con clave de registro: DIC/97/401 A/03/101.

El contenido y presentación del presente trabajo son responsabilidad exclusiva del autor y tutor de la misma. Su reproducción total o parcial necesita autorización escrita de ambos.

AUTOR

Dr. Antonio Hernández Bastida..

Fecha de entrega:

11

TUTOR DE TESIS

Dra. med. Julieta Rojo Medina.
Subjefe del Banco de Sangre H.G.M.

TUTOR DE TESIS

Dr. Antonio Cruz Estrada.
Médico adscrito a la unidad 308 M.I. y
Profesor del curso universitario de M.I.

RECIBIDA POR

22. Nov 97

Dr. Jorge Lozano Flores.

Profesor titular del curso de especialización
en Medicina Interna UNAM.

***Dedico esta tesis a Dios,
Porque el siempre estuvo conmigo
Y me dio la fortaleza
Para llegar a ser médico.
Gracias.***

A mis Padres
por ser el tesoro más grande
Que tengo, por darme tanto,
cuidarme y guiarme
Hoy con esta tesis termino
Y doy gracias a ellos que e llegado
A ser médico internista.
Que Dios los bendiga.

Agradecimiento

Agradesco al jefe de servicio del Banco de Sangre del Hospital General de México, Dr. Ramiro Bonifaz por las facilidades otorgadas para la realización de esta tesis, así como a la Dra. Med. Julieta Rojo, así como al Dr. Antonio Cruz Estrada por dirigir esta tesis, al personal médico en especial al Dr. Pedro Garcia por su valiosa cooperación para recolección de hemodisponentes serologicamente positivos, a la técnica en laboratorio Srta. Patricia Zarajua por la realización de pruebas serológicas. Muchas gracias sinceramente por su gran apoyo, que sin el mismo no hubiera sido factible realizar este trabajo.

**Agradezco sinceramente al
Dr. Jorge Lozano flores
Profesor titular del curso
De posgrado de
Medicina Interna,
Por sus atenciones para
Conmigo en la enseñanza
De la especialidad.**

INDICE

	Página
Resumen	3
Introducción	4
Historia	5
Concepto	5
Incidencia	5
Etiología	6
Descripción del patógeno	6
Epidemiología	7
Patogenia	8
Aspectos clínicos	9
Diagnóstico clínico	12
Pruebas de laboratorio	12
Diagnóstico por inmunología	14
Complicaciones clínicas	17
Tratamiento	21
Prevención	22
Hipótesis	23
Objetivos	23
Justificación	23
Material y método	24
Resultados	26
Discución	27
Conclusiones	29
Gráficas de resultados	30
Anexos	39
Bibliografía	40

RESUMEN

De mayo de 1994 a mayo de 1995 se atendieron en banco de sangre 18,491 hemodisponentes, 317 de los cuales fueron positivos a brucela confirmados por rosa de Bengala (1.71%). El presente estudio se realizó debido a la alta detección de disponentes de sangre asintomáticos que presentan reacción positiva a brucela por métodos convencionales como Huddleson y rosa de Bengala. La brucelosis constituye un problema de salud pública en todo el mundo, en México existe en todo el territorio nacional, afectando principalmente al estado de Guanajuato, lamentablemente no se tiene conocimiento exacto de la población en riesgo del Estado de México y Distrito Federal, el 90% de los casos son producidos por *B.mellitensis*. La brucelosis es una enfermedad producida por microorganismos del género brucela, con reservorio en ganado y animales domésticos, ubres, útero gestante así como genitales de macho, caracterizada por un polimorfismo clínico en el que predomina la fiebre, sudoración y dolores articulares, su curso natural puede ser prolongado, pudiendo persistir por meses o años, así como generar múltiples complicaciones a diversos órganos y sistemas. Se adquiere por contacto con animales, sus productos cárnicos así como leche y derivados, predominando el consumo de leche de cabra bronca y sus derivados.

Objetivo: Conocer la prevalencia de brucela positiva por serología en disponentes de sangre, detectar, diagnosticar y tratar a disponentes con brucela activa, así como realizar vigilancia en aquellos crónicos asintomáticos, detectar el supuesto medio por el cual se infectaron de brucela y proporcionar orientación para la salud.

Material y método: Disponentes de sangre positivos a brucela por rosa de Bengala y Huddleson, familiares de pacientes con serología positiva a brucelosis, con una muestra mínima de 200 disponentes que reúnan los criterios de la norma técnica para hemodisponentes (NOM-003-SSA2 1993). Se realizó la selección de hemodisponentes en el banco de sangre, se separaron aquellos donadores con serología de rutina positivos y se realizó encuesta para determinar los posibles orígenes de la infección, se realizó interrogatorio dirigido para determinar si es un estado activo asintomático o crónico además de examen físico. En los casos con serología positiva y clínicamente enfermos se indicó tratamiento con rifampicina y trimetropim con sulfametoxazol por un mes.

Resultados: Se obtuvo una muestra de 228 hemodisponentes positivos a las pruebas de Huddleson y rosa de Bengala con una prevalencia de 2.8% de un total de 9,590 donadores, se encontró un solo hemodisponente positivo serológica y clínicamente, el cual recibió tratamiento por un mes con rifampicina y trimetropim con sulfametoxazol, posteriormente se perdió el rastro del paciente ya que no acudió a cita de control. 227 hemodisponentes presentaron serología positiva a ambas pruebas más clínicamente asintomáticos. Se confirmó la hipótesis alterna de que los hemodisponentes seropositivos a ambas pruebas no padecen brucelosis crónica asintomática en el 99% de los casos. De estos disponentes, 160 corresponden a hombres (71%) y 68 a mujeres (29%), con edades entre 18 a 55 años, se encontró una prevalencia mayor en hombres entre 25 a 35 años, predominando en el Estado de México, de estos el municipio de Nezahualcoyotl 19%, seguido de Ecatepec 18%, con una población blanco predominante en empleados. De estos, 90% consume leche y derivados de tipo comercial. Con relación del D.F. la población afectada es de mujeres entre 26 a 25 años, con una población blanco empleados, encontrando mayor incidencia en la Delegación Iztapalapa 13% y Alvaro Obregón 12%. Un 98% de esta población consume leche y derivados de tipo comercial, se encontró una paciente serología y clínicamente positiva en la Delegación Xochimilco con el antecedente de consumir leche y derivados de cabra de tipo bronco en el Estado de México, que presentaba poliartalgias, fiebre, ataque al estado general, tos productiva, cefalea y mialgias. No hubo relación entre las variables y las pruebas serológicas.

Conclusiones: Consideramos que las pruebas serológicas empleadas en banco de sangre no son válidas para determinar brucelosis activa no son suficientes para dar de baja los productos de los hemodisponentes. El importante desperdicio de hemoderivados de donadores serologicamente positivos y clínicamente negativos obliga a tomar una conducta mas conservadora en cuanto al manejo de estos productos y apoyarnos en la clínica así como en la confirmación serológica con 2 mercaptoetanol en aglutinación en tubo. Considerar al D.F. y al Estado de México como zonas endémicas de brucelosis, esto debido a la gran migración de los estados hacia estas áreas geográficas.

INTRODUCCIÓN:

De mayo de 1994 a mayo de 1995 se atendieron en banco de sangre 18,491 hemodisponentes, 317 de los cuales fueron positivos a brucela con la prueba de rosa de Bengala. (1.71%). El presente estudio se realizó debido a la alta detección de disponentes de sangre asintomáticos que presentan reacción positiva a brucela, por métodos convencionales (Huddleson) y por rosa de Bengala. A los disponentes detectados se les realizó valoración médica clínica y en los casos necesarios les fue dado tratamiento médico con doble esquema de antibióticos con rifampicina y trimetoprim con sulfametoxazol. Posterior al tratamiento los pacientes se reevaluaron clínicamente y de ser necesario se repitió la serología. Se determinó la seroprevalencia de brucela en disponentes del Banco de Sangre del Hospital General de México. La brucelosis constituye un importante problema de salud pública presente en todo el mundo, provoca significativas pérdidas económicas por el daño causado a animales fuentes de productos cárneos y lácteos y con frecuencia es transmitida al hombre en áreas donde la enfermedad es enzoótica. (1) El padecimiento existe en todo el territorio nacional, predominando en los estados del norte y afecta principalmente al estado de Guanajuato, el 90% de los casos son producidos por *B. mellitensis*. (2,3,4,5,6,7) Se ha identificado otra zona de alta incidencia de brucelosis por determinación de anticuerpos, que abarca: Tabasco, Campeche y Veracruz. Lamentablemente no se tiene conocimiento exacto de la población en riesgo del Estado de México y del Distrito Federal. En todos se ha encontrado que las especies de brucela tienen como reservorio animal: ubres, útero así como genitales del macho (3,4,5). En el Hospital General de México, se realizan principalmente la prueba de Huddleson como tamiz y como complementaria la de rosa de Bengala. (3,4,6,8,9)

HISTORIA:

La brucelosis fue descrita por primera vez durante la guerra de Grecia de 1828, en soldados que padecían “fiebres” sin causa aparente y seguidas de la ingesta de leche. La brucela, fue denominada por primera vez como agente causal de abortos infecciosos en vacunos por Bang. Posteriores estudios revelaron que la enfermedad estaba presente en el ganado de muchos países como Rusia, Grecia, España y otros. (1)

CONCEPTO:

La brucelosis es una enfermedad producida por un microorganismo del género brucela, con reservorio en ganado y animales domésticos. Está caracterizada por un polimorfismo clínico en el que predominan la fiebre, sudoración y dolores osteoarticulares. No son frecuentes las formas afebriles o aquellas con sintomatología predominantemente visceral de comienzo. Su curso natural puede ser prolongado, pudiendo persistir por meses o años. (2)

INCIDENCIA:

Se calculan en España más de 15,000 casos anuales, afecta principalmente a los países con ganado caprino y ovino, como Rusia, México, países del Mediterráneo y sudamericanos. La presencia de ganado caprino reviste un especial interés por tratarse del ganado que transmite la brucela mellitensis, la especie más patógena para el hombre. En México, el 90% de los casos tiene su origen en los caprinos. El padecimiento existe en todo el territorio nacional, predominando en el área triangular con base en la frontera norte y vértice en el centro, la base incluye los estados de Chihuahua, Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas; el vértice afecta principalmente al estado de Guanajuato, el 90% de los casos son producidos por brucela mellitensis. Se ha identificado otra zona de alta incidencia de brucelosis por determinación de anticuerpos: Veracruz, Tabasco, Estado de México y Distrito Federal. En todos se ha encontrado que las especies de brucela tienen como reservorio animal: ubres, útero gestante, así como los genitales de los animales machos. (2,3,4,9)

HISTORIA:

La brucelosis fue descrita por primera vez durante la guerra de Grecia de 1828, en soldados que padecían “fiebres” sin causa aparente y seguidas de la ingesta de leche. La brucela, fue denominada por primera vez como agente causal de abortos infecciosos en vacunos por Bang. Posteriores estudios revelaron que la enfermedad estaba presente en el ganado de muchos países como Rusia, Grecia, España y otros. (1)

CONCEPTO:

La brucelosis es una enfermedad producida por un microorganismo del género brucela, con reservorio en ganado y animales domésticos. Está caracterizada por un polimorfismo clínico en el que predominan la fiebre, sudoración y dolores osteoarticulares. No son frecuentes las formas afebriles o aquellas con sintomatología predominantemente visceral de comienzo. Su curso natural puede ser prolongado, pudiendo persistir por meses o años. (2)

INCIDENCIA:

Se calculan en España más de 15,000 casos anuales, afecta principalmente a los países con ganado caprino y ovino, como Rusia, México, países del Mediterráneo y sudamericanos. La presencia de ganado caprino reviste un especial interés por tratarse del ganado que transmite la brucela mellitensis, la especie más patógena para el hombre. En México, el 90% de los casos tiene su origen en los caprinos. El padecimiento existe en todo el territorio nacional, predominando en el área triangular con base en la frontera norte y vértice en el centro, la base incluye los estados de Chihuahua, Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas; el vértice afecta principalmente al estado de Guanajuato, el 90% de los casos son producidos por brucela mellitensis. Se ha identificado otra zona de alta incidencia de brucelosis por determinación de anticuerpos: Veracruz, Tabasco, Estado de México y Distrito Federal. En todos se ha encontrado que las especies de brucela tienen como reservorio animal: ubres, útero gestante, así como los genitales de los animales machos. (2,3,4,9)

HISTORIA:

La brucelosis fue descrita por primera vez durante la guerra de Grecia de 1828, en soldados que padecían “fiebres” sin causa aparente y seguidas de la ingesta de leche. La brucela, fue denominada por primera vez como agente causal de abortos infecciosos en vacunos por Bang. Posteriores estudios revelaron que la enfermedad estaba presente en el ganado de muchos países como Rusia, Grecia, España y otros. (1)

CONCEPTO:

La brucelosis es una enfermedad producida por un microorganismo del género brucela, con reservorio en ganado y animales domésticos. Está caracterizada por un polimorfismo clínico en el que predominan la fiebre, sudoración y dolores osteoarticulares. No son frecuentes las formas afebriles o aquellas con sintomatología predominantemente visceral de comienzo. Su curso natural puede ser prolongado, pudiendo persistir por meses o años. (2)

INCIDENCIA:

Se calculan en España más de 15,000 casos anuales, afecta principalmente a los países con ganado caprino y ovino, como Rusia, México, países del Mediterráneo y sudamericanos. La presencia de ganado caprino reviste un especial interés por tratarse del ganado que transmite la brucela mellitensis, la especie más patógena para el hombre. En México, el 90% de los casos tiene su origen en los caprinos. El padecimiento existe en todo el territorio nacional, predominando en el área triangular con base en la frontera norte y vértice en el centro, la base incluye los estados de Chihuahua, Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas; el vértice afecta principalmente al estado de Guanajuato, el 90% de los casos son producidos por brucela mellitensis. Se ha identificado otra zona de alta incidencia de brucelosis por determinación de anticuerpos: Veracruz, Tabasco, Estado de México y Distrito Federal. En todos se ha encontrado que las especies de brucela tienen como reservorio animal: ubres, útero gestante, así como los genitales de los animales machos. (2,3,4,9)

ETIOLOGÍA:

La brucela es un cocobacilo aeróbico, gram negativo, pleomorfo, no flagelado y no esporulado. Existen varias especies del género brucela con sus conocidos reservorios animales. Las tres más importantes son: *B. mellitensis* en las cabras y ovejas, menos en los bovinos; *B. abortus* más en el ganado porcino; *B. suis* en los cerdos; a las que se han añadido *B. canis* en el perro, *B. ovis* en el ganado ovino, y *B. neotomae* en la rata, estas últimas con poca o ninguna importancia en la patología humana. Crece con un pH óptimo de 6.6 a 7.4, facilitando el cultivo en numerosas cepas de algunas especies las concentraciones de CO₂ al 10%. Producen fácilmente SH₂ (*B. abortus* o *B. suis*). Resisten varias semanas en agua, alimento y suelo, destruyéndose por calor y antisépticos. Dentro del género brucela la identificación de la especie presenta dificultades, y todavía más la identificación de los biotipos dentro de cada especie. Mediante sueros específicos pueden diferenciarse los distintos géneros de brucela (10,11,12)

DESCRIPCIÓN DEL PATÓGENO:

De las seis especies reconocidas de brucelas mencionadas, se sabe que son bacilos humanos excepto *B. ovis* y *neotomae*. Las brucelas son bacilos cortos o cocobacilos gramnegativos, aeróbicos y de tamaño pequeño, son móviles y no forman esporas. Muchas cepas de *B. abortus* y *B. ovis* requieren CO₂ para crecer, en particular para aislamiento primario, y todas las especies tienden a crecer en forma lenta y difícil; no crecen bien en los medios comunmente usados en laboratorios de microbiología clínica. El crecimiento es óptimo en agar-soya-tripticosa, agar-brucelas o agar-suero-dextrosa a 37 C, en especial si se utiliza un sistema de cultivo bifásico. Se ha demostrado que las brucelas tienen proteínas en la membrana externa que se asemejan a Ompf y OmpA de *Escherichia Coli*. Los complejos lipopolisacáridos presentes en la pared celular de *B. abortus*, *B. suis* y *B. mellitensis* poseen dos antígenos de superficie mayores (AyM), con predominio de A en *B. abortus* y de M en *B. mellitensis*. Estos microorganismos no producen exotóxicas, pero su pared celular contiene una endotóxina que difiere un poco en cuanto a su actividad biológica y estructura química de las endotóxicas producidas por muchos bacilos entéricos. Las reacciones cruzadas serológicas observadas entre especies de Brucela y *Yersinia*, *Francisella tularensis*, *Vibrio Cholerae* y *Salmonelas* se deben a similitudes de las cadenas laterales O-específicas de los residuos lipopolisacáricos de estos microorganismos.(9,10,11)

ETIOLOGÍA:

La brucela es un cocobacilo aeróbico, gram negativo, pleomorfo, no flagelado y no esporulado. Existen varias especies del género brucela con sus conocidos reservorios animales. Las tres más importantes son: *B. mellitensis* en las cabras y ovejas, menos en los bovinos; *B. abortus* más en el ganado porcino; *B. suis* en los cerdos; a las que se han añadido *B. canis* en el perro, *B. ovis* en el ganado ovino, y *B. neotomae* en la rata, estas últimas con poca o ninguna importancia en la patología humana. Crece con un pH óptimo de 6.6 a 7.4, facilitando el cultivo en numerosas cepas de algunas especies las concentraciones de CO₂ al 10%. Producen fácilmente SH₂ (*B. abortus* o *B. suis*). Resisten varias semanas en agua, alimento y suelo, destruyéndose por calor y antisépticos. Dentro del género brucela la identificación de la especie presenta dificultades, y todavía más la identificación de los biotipos dentro de cada especie. Mediante sueros específicos pueden diferenciarse los distintos géneros de brucela (10,11,12)

DESCRIPCIÓN DEL PATÓGENO:

De las seis especies reconocidas de brucelas mencionadas, se sabe que son bacilos humanos excepto *B. ovis* y *neotomae*. Las brucelas son bacilos cortos o cocobacilos gramnegativos, aeróbicos y de tamaño pequeño, son móviles y no forman esporas. Muchas cepas de *B. abortus* y *B. ovis* requieren CO₂ para crecer, en particular para aislamiento primario, y todas las especies tienden a crecer en forma lenta y difícil; no crecen bien en los medios comunmente usados en laboratorios de microbiología clínica. El crecimiento es óptimo en agar-soya-tripticosa, agar-brucelas o agar-suero-dextrosa a 37 C, en especial si se utiliza un sistema de cultivo bifásico. Se ha demostrado que las brucelas tienen proteínas en la membrana externa que se asemejan a Ompf y OmpA de *Escherichia Coli*. Los complejos lipopolisacáridos presentes en la pared celular de *B. abortus*, *B. suis* y *B. mellitensis* poseen dos antígenos de superficie mayores (AyM), con predominio de A en *B. abortus* y de M en *B. mellitensis*. Estos microorganismos no producen exotóxicas, pero su pared celular contiene una endotóxina que difiere un poco en cuanto a su actividad biológica y estructura química de las endotóxicas producidas por muchos bacilos entéricos. Las reacciones cruzadas serológicas observadas entre especies de Brucela y *Yersinia*, *Francisella tularensis*, *Vibrio Cholerae* y *Salmonelas* se deben a similitudes de las cadenas laterales O-específicas de los residuos lipopolisacáricos de estos microorganismos.(9,10,11)

EPIDEMIOLOGÍA:

La brucelosis es primariamente una enfermedad de animales bovinos y caprinos y provoca aborto contagioso u otros problemas reproductivos en bovinos (*B.abortus*), cerdos (*B.suis*), cabras (*B.mellitensis*), perros (*B.canis*) y ovejas (*B.ovis*). Los microorganismos pueden afectar las glándulas mamarias y son eliminados en la leche, en especial en bovinos, cabras y ovejas. Se ha recuperado brucela neotamae de ratas del desierto en el oeste de los Estados Unidos de América. También se ha descrito brucelosis en camellos, liebres, cerdos salvajes, renos salvajes y bisontes. (10)

La brucelosis se transmite de animales a humanos por tres vías: contacto directo entre tejidos, sangre o linfa infectados con las conjuntivas o erosiones cutáneas, ingesta de productos cárneos o lácteos contaminados e inhalación de aerosoles infecciosos.

La brucelosis aparece en todos los continentes y afecta a aproximadamente 500,000 personas al año en todo el mundo. Antes de utilizar la pasteurización de forma rutinaria en los productos derivados de la leche, la brucelosis era relativamente frecuente en varios países, estimados 5,000 casos al año. Sin embargo, la vacunación del ganado con cepa 19 de la brucela abortus viva atenuada, así como programas de evaluación del ganado, con el sacrificio de los animales infectados ha disminuido su incidencia. En los Estados Unidos de América más de la mitad de los casos reportados en los últimos años provienen de los estados de Texas, California, Virginia y Florida, predominando aún Texas y California. Se ha observado de igual forma un aumento de la enfermedad en primavera y verano y disminuye en otoño e invierno. La enfermedad asociada con exposición a cerdos o bovinos afecta sobretudo a individuos empleados en la industria de la carne (empacadoras, criadores, carniceros etc.) y en menor medida a los veterinarios, siendo los más afectados los carniceros por el contacto directo con la carne contaminada de los animales. La transmisión por vía aérea de la brucelosis es más frecuente en zonas destinadas al manejo de la carne que en zonas inmediatamente aledañas a ésta.

La brucelosis adquirida por contacto directo con animales afecta sobre todo a hombres entre los 20 y 60 años. Esta distribución etaria y sexual refleja la importancia de los trabajadores de rastros y criadores de ganado como los principales grupos de riesgo de brucelosis. La brucelosis humana producida por *B. canis* es rara, y se adquiere por accidente en laboratorios. (2,3,7,9,10,11,12,)

PATOGENIA:

Las brucelas son bacilos intracelulares facultativos capaces de evadir cierto número de mecanismos de defensa del huésped y pueden sobrevivir dentro de las células fagocíticas durante lapsos prolongados. La *B. mellitensis* es la especie más virulenta, seguida por brucela suis y brucela abortus.

Las brucelas pueden entrar en el cuerpo a través de las mucosas, abrasiones cutáneas o inhalación. Se considera que los leucocitos polimorfonucleares (PMN) son la primera línea de defensa contra los microorganismos. Tanto la *B. abortus* como la *B. mellitensis* pueden ser opsonizadas por suero humano normal, lo cual promueve la fagocitosis de los microorganismos por PMN. Los PMN son capaces de destruir *B. abortus*, pero tienen poca capacidad para destruir *B. mellitensis* intracelular. Estudios usando PMN bovinos sugieren que la capacidad de las brucelas para permanecer viables dentro de los PMN puede deberse a la producción de monofosfato de 5'-guanosin y adenina, lo cual inhibe la degradación de gránulos peroxidasa-positivos en los PMN, inhibiendo así el sistema antibacteriano de mieloperoxidasa-H₂O₂-haluro. El suero humano normal tiene buena actividad bactericida contra *B. abortus*, pero no contra *B. mellitensis*, ésta al resistir el efecto bactericida del suero y la destrucción intracelular por PMN es más virulenta. (1,10,13,14,15)

Los microorganismos que no son destruidos por PMN migran hacia ganglios linfáticos regionales y luego hacia el torrente circulatorio, donde tienden a localizarse en órganos del sistema reticuloendotelial que son capaces de ingerir brucelas, pero algunos microorganismos pueden sobrevivir y proliferar en forma intracelular, en especial en el bazo. Cuando se activan los macrófagos, los microorganismos intracelulares aparentemente son destruidos, con liberación de endotoxina desde la pared celular bacteriana. La respuesta del huésped a endotoxina de brucela puede ser responsable de algunos de los signos y síntomas característicos de una brucelosis aguda.

La reacción tisular provocada por la infección con brucela es variable, dependiendo del animal infectado y la especie de brucela involucrada. Por ejemplo, cuando se infectan ratones con *B. abortus*, los animales desarrollan granulomas hepáticos macroscópicamente visibles que persisten más de 30 días. En contraste, ratones infectados con *B. mellitensis* desarrollan microabscesos hepáticos que desaparecen en hasta 30 días. En cobayos, la *B. abortus* causa escasa reacción hística, la *B. mellitensis* presenta una moderada formación de abscesos y la *B. suis* provoca abscesos en el bazo, hígado y testículos. (1,10,14,15,16,17,18,19,20,21)

ASPECTOS CLINICOS

La enfermedad se caracteriza por su extraordinario polimorfismo. Siguiendo su evolución natural puede autolimitarse en el intervalo de varios meses, tras varios cuadros febriles. Otras veces se establece localización de la infección o el proceso no se resuelve espontáneamente y tiende a la recurrencia y a la cronicidad. Un porcentaje de pacientes son totalmente asintomáticos, difíciles de diagnosticar. El periodo de incubación oscila en la mayoría de los casos entre 10 y 20 días, sin embargo, algunas veces los síntomas aparecen más tarde, e incluso después de muchos meses. (20)

El inicio de la enfermedad es variable e incidiioso, puede ser agudo o subagudo, con fiebre elevada, escalofríos, sudoración profusa, con un olor sui generis, cefalea, artralgias y ataque al estado general, todos ellos en intervalo de días, además, pueden presentarse tos, infecciones asociadas, sepsis grave y choque séptico el cual es muy raro. Otros pacientes pueden presentar una forma más discreta con febrilculas y ataque al estado general, algunos otros con manifestaciones clínicas localizadas como artralgias, visceropatías etc. El patrón clásico de la brucelosis se caracteriza por fiebre de tipo "ondulante", el 60% de los pacientes presentan cuadro de tos seca, 20% estreñimiento, entre el 5-10% diarrea, un 5% presentan lesiones cutáneas en forma de pápulas nodulares y de forma muy rara, eritema pseudonodoso; el estudio histológico de estas lesiones ha demostrado infiltración linfocitocítica, y en algunas ocasiones se han aislado de ellas *B.mellitensis*.(21)

El desarrollo de alteraciones localizadas, es característico de la enfermedad, y su desarrollo aumenta con relación al tiempo de evolución, de la infección, previo al inicio del tratamiento. Estas manifestaciones localizadas pueden presentarse en cualquier momento de la enfermedad, acompañadas o no de síntomas sistémicos y a menudo asociadas entre sí. Un 30% de los pacientes muestran alguna localización a lo largo de la evolución, predominando de manera muy notable las osteoarticulares de éstas la más frecuente es la sacroileítis que se observa en el 10 al 15% de los casos, de predominio en pacientes jóvenes sin distinción de sexos (22,23,24). Puede ser poco llamativa desde el punto de vista clínico, ocasionalmente es bilateral o asociado a una espondilitis lumbar, todos estos factores dificultan el diagnóstico. Su evolución suele ser benigna. La espondilitis predomina en el varón de edad avanzada, es de mayor gravedad y se presenta con poca frecuencia, se localiza preferentemente en el tramo lumbar y afecta más de un nivel en el 10% de los

casos. (25,26) El diagnóstico inicial puede ser difícil de documentar mediante las exploraciones complementarias (radiografías o gammagrafías) (24,25), y así cualquier dolor vertebral persistente es sospechoso de espondilitis. De forma característica el dolor es muy intenso y ocasiona gran pérdida funcional. Cerca de un 15 % de los casos de espondilitis se acompañan de un absceso radiopaco, complicación que debe sospecharse ante la persistencia de dolor o fiebre durante el tratamiento con antibióticos. (19,23,24,26,27,28,29)

El 70% de los pacientes presentan artralgiás, sólo un pequeño porcentaje desarrolla artritis de grandes o pequeñas articulaciones y puede aislarse el germen del líquido articular, pero la evolución suele ser más benigna que la de otro tipo de artritis piógena. La coxitis se observa poco, aunque produce una grave destrucción articular que puede requerir la implantación de una prótesis total de cadera. El desarrollo de una osteomielitis es anecdótico, predominando la esternoclavicular y condroesternal. La inflamación de tejidos blandos periarticulares como tenosinovitis, bursitis etc., se aprecia con moderada frecuencia y puede tener un curso incidioso o reaparecer, aún con tratamiento médico. Las manifestaciones neurológicas son raras, se presentan en forma de meningitis con o sin afección al encéfalo, de curso relativamente agudo y pueden llegar a la cronicidad. Puede observarse cualquier tipo de focalización neurológica y en los casos de larga evolución puede generar hidrocefalia. La afectación vascular del sistema nervioso central no es rara y se manifiesta en forma de eventos isquémicos transitorios. (19,25).

El líquido cerebroespinal es generalmente claro, con celularidad aumentada de predominio linfocitario, glucosa baja y proteínas elevadas. El cultivo es positivo en el 45-60% de los casos y la positividad de las pruebas serológicas en el líquido cefalorraquídeo (LCR), a menudo se presenta con títulos muy bajos o altas diluciones con alto valor diagnóstico. En ocasiones se presenta una epiduritis o absceso epidural, secundario habitualmente a espondilitis. Rara vez los pacientes desarrollan mononeuritis o síntomas inespecíficos como parestesias o temblores, incluso semanas posteriores al inicio del tratamiento. La localización en tracto respiratorio es rara, más puede presentarse a cualquier nivel. La hemoptisis y el broncoespasmo son síntomas frecuentes de esta enfermedad. Un 60% de los casos muestran hepatomegalia, 50% un moderada citólisis y el 30% discreta elevación de la fosfatasa alcalina. La ictericia es muy rara, y puede ser debida a una hepatitis intersticial de carácter granulomatoso. El curso evolutivo es benigno y remite rápidamente con el tratamiento. De manera muy esporádica puede establecerse un absceso hepático, complicación debida frecuentemente por *B. suis* que es la más tendiente a ser supurativa,

50% de los casos cursan con esplenomegalia discreta a moderada y un 25% con adenopatias (15,27,18).

La orquiepididimitis es característica de la enfermedad y se presenta del 5 a 10% de los casos, ocasionalmente es bilateral, más no se asocia a atrofia ni a esterilidad, la prostatitis es mucho más rara. Cerca del 5% de los pacientes pueden desarrollar una discreta insuficiencia renal, manifestada por un ligero incremento en la urea y creatinina sérica, con mínimas anomalías del sedimento urinario. El desarrollo de una glomerulonefritis o pielonefritis puede ser debido a una infiltración linfocitaria intersticial con o sin lesión glomerular focal.

Cuando la enfermedad se presenta en el curso del embarazo no produce un aborto, es como cualquier otra infección sistémica acompañada de bacteremia. (28)

La endocarditis es una de las localizaciones más significativas por su extraordinaria gravedad, aunque se presenta en menos del 2% de los pacientes hospitalizados por brucelosis. Una gran parte de los fallecimientos debidos a la enfermedad se relacionan con esta complicación. Puede afectar a válvulas previamente sanas, con predominio de la válvula aórtica sobre la mitral en una proporción de 2 a 1. Su curso clínico suele ser agudo, con sepsis grave y desarrollo de inestabilidad hemodinámica por insuficiencia valvular. Macroscópicamente suelen encontrarse grandes vegetaciones, abscesos anulares miocárdicos, ulceración y destrucción valvular.

La afectación ocular es poco frecuente y limitada a defectos transitorios de la agudeza visual, sin anomalías detectables en la exploración ocular con pequeños exudados en el fondo del ojo, se han descrito todo tipo de formas clínicas, con predominio de la uveítis. Raramente puede desarrollarse una endoftalmitis y aislarse el microorganismo de la punción vítrea.

En el aspecto analítico hay que resaltar que una tercera parte de los pacientes muestran una velocidad de sedimentación globular normal y que sólo en un 10% ésta es superior a 70mm. La presencia de anemia se aprecia en un 5-10% de los casos. Alrededor del 50% presentan leucopenia, el 5% leucocitosis y el 65% linfocitosis relativa, que puede cursar con un síndrome mononucleósico; estas anomalías de la serie blanca pueden persistir por largo tiempo incluso habiendo seguido una buena evolución clínica. Más del 30% de los enfermos presentan discreta leucopenia, la pancitopenia severa es rara y el desarrollo de coagulación intravascular diseminada es excepcional. Puede detectarse hemofagocitosis en la médula ósea u otros órganos del sistema fagocítico mononuclear como expresión de la hiperreactividad macrofágica.

El término brucelosis crónica se ha utilizado históricamente de maneras muy diversas. Debería reservarse exclusivamente para los casos con una evolución superior a seis meses, aunque esta diferenciación no tiene trascendencia clínica o en la respuesta al tratamiento.

DIAGNOSTICO CLINICO

Es bien conocida la riqueza sintomática de la brucelosis, así como las grandes diferencias entre los diversos cuadro clínicos que puede provocar, diferencias que alcanzan la forma de comienzo, localizaciones y evolución, respuesta al tratamiento etc. A pesar de todo en los países de endemia, la valoración conjunta de los datos epidemiológicos y de los proporcionados por la exploración clínica, conducen con frecuencia a un diagnóstico de presunción de brucelosis. El diagnóstico exclusivamente clínico es muy difícil de realizar, por no decir imposible. Entre las enfermedades que hemos de tener en cuenta para el diagnóstico diferencial figuran: en la fase inicial de la enfermedad, la tifoidea, una confusión relativamente frecuente en nuestro país, las formas generalizadas de septicemia por tuberculosis etc. Más adelante cabe la confusión con la enfermedad de Hodgkin, diferentes procesos reumáticos, coxartrosis tuberculosa, meningitis tuberculosa, mal de Pott, metástasis vertebrales neoplásicas, endocarditis bacterianas, etc. Todo en relación, naturalmente con el predominio sintomático del caso concreto, de todos los ejemplos mencionados que están bien documentados en la bibliografía. (2,10,22,24)

Es imprescindible, pues, recurrir al laboratorio, para confirmar el diagnóstico definitivo, (8,30) que debe basarse en la demostración de la presencia de brucelas en el organismo y/ o en la de los anticuerpos antibrucela en la sangre y ocasionalmente, en otros líquidos orgánicos (líquido cerebroespinal, exudados, ascitis, pleural etc.).

Cultivo e identificación

La prueba más específica para el diagnóstico inequívoco de la brucelosis es el aislamiento e identificación del agente etiológico a partir de la sangre u de otros productos biológicos, como el LCR, médula ósea, pus, etc. Hoy día se encuentran comercializados los medios de cultivo adecuados a base de peptonas y glucosa(31,32). Si se sospecha que las muestras están contaminadas por otras bacterias, se deben utilizar medios selectivos, siendo los más recomendables el descrito por Farrell como el medio sólido y el de Brodie como un medio líquido. La sangre constituye la muestra de la que

El término brucelosis crónica se ha utilizado históricamente de maneras muy diversas. Debería reservarse exclusivamente para los casos con una evolución superior a seis meses, aunque esta diferenciación no tiene trascendencia clínica o en la respuesta al tratamiento.

DIAGNOSTICO CLINICO

Es bien conocida la riqueza sintomática de la brucelosis, así como las grandes diferencias entre los diversos cuadro clínicos que puede provocar, diferencias que alcanzan la forma de comienzo, localizaciones y evolución, respuesta al tratamiento etc. A pesar de todo en los países de endemia, la valoración conjunta de los datos epidemiológicos y de los proporcionados por la exploración clínica, conducen con frecuencia a un diagnóstico de presunción de brucelosis. El diagnóstico exclusivamente clínico es muy difícil de realizar, por no decir imposible. Entre las enfermedades que hemos de tener en cuenta para el diagnóstico diferencial figuran: en la fase inicial de la enfermedad, la tifoidea, una confusión relativamente frecuente en nuestro país, las formas generalizadas de septicemia por tuberculosis etc. Más adelante cabe la confusión con la enfermedad de Hodgkin, diferentes procesos reumáticos, coxartrosis tuberculosa, meningitis tuberculosa, mal de Pott, metástasis vertebrales neoplásicas, endocarditis bacterianas, etc. Todo en relación, naturalmente con el predominio sintomático del caso concreto, de todos los ejemplos mencionados que están bien documentados en la bibliografía. (2,10,22,24)

Es imprescindible, pues, recurrir al laboratorio, para confirmar el diagnóstico definitivo, (8,30) que debe basarse en la demostración de la presencia de brucelas en el organismo y/ o en la de los anticuerpos antibrucela en la sangre y ocasionalmente, en otros líquidos orgánicos (líquido cerebroespinal, exudados, ascitis, pleural etc.).

Cultivo e identificación

La prueba más específica para el diagnóstico inequívoco de la brucelosis es el aislamiento e identificación del agente etiológico a partir de la sangre u de otros productos biológicos, como el LCR, médula ósea, pus, etc. Hoy día se encuentran comercializados los medios de cultivo adecuados a base de peptonas y glucosa(31,32). Si se sospecha que las muestras están contaminadas por otras bacterias, se deben utilizar medios selectivos, siendo los más recomendables el descrito por Farrell como el medio sólido y el de Brodie como un medio líquido. La sangre constituye la muestra de la que

siempre se debe intentar aislar brucelas mediante el hemocultivo que normalmente se hace en frascos con un medio líquido o por el sistema de Castañeda, que incluye una fase sólida y una líquida. Es muy importante que el paciente que no haya recibido antibióticos antes de la toma de las muestras, y que los frascos de hemocultivos contengan un 10% de Co₂. Si es posible, deben practicarse al menos tres hemocultivos, y se ha recomendado incubarlos al menos durante 45 días, pues aunque la mayoría son positivos entre los días 7-27, un 2% son positivos más tarde. Los sistemas espirométricos, basados en la detección de Co₂ resultante del crecimiento bacteriano, no favorecen ventaja alguna sobre los hemocultivos convencionales. Posiblemente se debe a que las brucelas, al metabolizar los azúcares por la vía de las pentosas-fosfato, no producen la cantidad suficiente de Co₂ para facilitar la detección rápida. Recientemente se ha descrito que el sistema de lisis-concentración incrementa el número de hemocultivos y médulocultivos positivos. El porcentaje de hemocultivos convencionales positivos obtenidos por diferentes autores varía entre el 85 y el 17%. Varios factores, además de los metodológicos, pueden influir en los resultados. En primer lugar, se ha demostrado que el índice de hemocultivos en el 80% de los enfermos con recaída, refuerza la tesis de que siempre se sospeche de un caso de brucelosis humana debe intentarse el aislamiento de brucelas. En segundo lugar, los porcentajes de hemocultivos positivos descritos por los autores de los países mediterráneos y México, donde predomina la infección humana por *B. mellitensis*, son siempre más altos que en los países donde predomina la *B. abortus*. Este hecho sugiere que el éxito del hemocultivo puede depender de la especie infectante.

Además de la sangre, se ha recomendado intentar aislar las brucelas de muestras de médula ósea. La identificación de géneros de la brucela, siempre que obtengamos colonias en la fase lisa, se puede realizar en cualquier laboratorio de bacteriología, basándose en el tiempo de crecimiento, las características de las colonias, el resultado de la tinción de gram y de la aglutinación con el suero de antibrucelas en la fase lisa. La técnica de coaglutinación con estafilococos sensibilizados con un suero antibrucela de conejo, es el procedimiento más rápido y claro para la identificación serológica de una colonia de brucelas. Para la determinación de la especie y del biotipo se debe enviar siempre la cepa aislada a un centro especializado. (1,2,22,23,30,31,32)

Diagnóstico por inmunología

1. **El agregado de 2 mercapto-etanol (2m-e)** a la prueba de STA (seroaglutinación en tubo) inactiva los anticuerpos IgM y permite la detección de anticuerpos IgG contra brucela, un título de 1:160 o más obtenido más de un año después de la enfermedad es sugestivo de infección en curso con brucelas. Por el contrario un título de menos de 1:160 es una fuerte evidencia en contra de una brucelosis crónica si se obtiene un año después del comienzo. Puesto que no se consigue siempre el aislamiento de la brucela, es obligatorio recurrir para el diagnóstico al empleo de métodos inmunológicos, con los que pretendamos una respuesta específica del tipo humoral o celular. La prueba ideal que sirva para detectar las infecciones latentes, agudas, crónicas, recaídas y que indique, además, cuando un paciente está curado, no se ha descrito. Sin embargo, es posible obtener información importante si, en la elección de una prueba serológica, tenemos en cuenta frente a que antígeno queremos detectar anticuerpos y la clase de inmunoglobulina que interviene en la reacción. Si tomamos en cuenta la estructura antigénica del género brucela y la respuesta del tipo humoral, las reacciones serológicas se pueden agrupar según el antígeno o la clase de inmunoglobulina que interviene en la reacción. En todas las pruebas que se emplean células enteras y en fase lisa se detectan anticuerpos frente a la cadena O. Entre estas destacan la seroaglutinación lenta en tubo rosa de Bengala, fijación del complemento, pruebas de Coombs e inmuno fluorescencia indirecta, prueba de Huddleson. Para detectar anticuerpos frente a lipopolisacáridos(LPS) purificados se pueden emplear: el radioinmunoanálisis, el enzimoimmunoanálisis (ELISA) y la precipitación en gel.
2. **La rosa de Bengala** es una prueba rápida de aglutinación (en 3 minutos) en la que se emplea una suspensión de brucelas en tampón lactato de pH 3.6 teñidas con este colorante, esta prueba sustituye a la descrita por Huddleson (33,34) por ser más sensible y específica. Aunque solamente se debe utilizar como prueba de escrutinio, es necesario señalar que posee una alta correlación con la aglutinación ($p < 0.001$) y ninguna con la prueba de Coombs. Por lo tanto, es posible que en pacientes con brucelosis crónica o curada, con títulos de aglutinación menores o iguales a 1/20 o 1/40 la prueba sea negativa.
3. **La seroaglutinación lenta en tubo** ha sido la más utilizada en el diagnóstico serológico de la brucelosis humana. El único problema que plantea es la definición del título con significación diagnóstica. El comité de expertos en brucelosis de FAO/OMS ha recomendado que las suspensiones

aglutinantes se estandaricen con un patrón internacional de suero antibrucela abortus y que exprese el título en unidades internacionales (UI). De acuerdo con las indicaciones de la OMS, los sueros que contienen 100 o más UI/ml son indicativos de brucelosis activa, pero sin olvidar que en una proporción no despreciable de pacientes con brucelosis activa, el título de seroaglutinación puede ser inferior a 100UI/ml. En realidad, el valor del título de la seroaglutinación lenta en tubo, expresado en UI o en diluciones, siempre debe ser valorado con relación a la historia clínica del paciente y los datos epidemiológicos. Así se ha sugerido que un título de 1/80 posee un valor diagnóstico en zonas urbanas y áreas no endémicas, mientras que si el paciente procede de áreas rurales donde la brucelosis sea prevalente, los títulos diagnósticos son superiores. Como en la mayoría de las ocasiones no es posible obtener una muestra de suero al comienzo de la enfermedad, rara vez se observa seroconversión. Por todas estas razones, además de considerar los resultados del hemocultivo, los datos clínicos, epidemiológicos y los de seroaglutinación, a menudo es necesario realizar pruebas adicionales entre las que destacan la de Coombs.

4. **La prueba de la antiglobulina o Coombs** es más compleja que la de seroaglutinación y se basa en la demostración de anticuerpos no aglutinantes. Los títulos de la prueba de Coombs guardan correlación con los de la fijación de complemento pero no con los de la seroaglutinación. Foz ha demostrado que los títulos de la prueba de Coombs son de 4 a 16 veces superiores a los de la seroaglutinación en los casos de brucelosis aguda, mientras que en las formas crónicas son de 16 a 200 veces más altos.
5. **El método de ELISA**. Aunque mediante las técnicas de inmunofluorescencia y de radioinmuno ensayo (RIA) se pueden cuantificar por separado las diversas clases de inmunoglobulinas antibrucela, el más sencillo y económico es el método de ELISA. Como antígenos se pueden emplear suspensiones de brucelas, extractos ricos de lipopolisacáridos o LPS purificados, adheridos a la fase sólida. De los trabajos publicados se obtiene la conclusión de que es una prueba de gran especificidad y sensibilidad. (30,31,32)
6. **La contrainmunolectroforesis** es la técnica más útil y rápida para la demostración de anticuerpos frente a los antígenos citoplasmáticos de naturaleza proteica, específicos del género brucela. Aproximadamente en el 90% de los pacientes se demuestran anticuerpos frente a los antígenos mencionados. Por lo tanto sirven para el diagnóstico serológico diferencial, en caso de duda, de las infecciones por brucela y de las causadas por las bacterias que comparten determinantes antígenicos con los LPS.

Existen métodos basados en la demostración de una respuesta inmunológica de tipo celular, estos estudios, no desarrollados aún ampliamente, han aportado datos muy interesantes en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad y de su evolución. Por el contrario su aplicación con fines diagnósticos apenas se ha utilizado. *El estudio de la sensibilidad alérgica cutánea mediante la prueba de la melitina* y similares se ha utilizado ampliamente. El hecho de que su positividad solamente nos indique la existencia de una infección presente o pasada y de que, por otra parte, la mayoría de las preparaciones antigénicas utilizadas están contaminadas con LPS y, por tanto, inducen a la aparición de anticuerpos detectables mediante las pruebas serológicas clásicas que bienen a perturbar una posterior valoración de ellas, hacen que no sea aconsejable su empleo con fines diagnósticos.(30,31)

Diagnóstico de la neurobrucelosis. En este caso, siempre se debe intentar aislar la brucela a partir de LCR, inoculando una muestra en el frasco de hemocultivo, además, se deben practicar rosa de Bengala, seroaglutinación en tubo, la prueba de Coombs y quizás , una prueba de ELISA con el LCR.(30,31,32,33)

Otros hallazgos de laboratorio:

Biometría hemática: se encuentra ligera anemia hipocrómica o hiperocrómica/macrocítica en algunos casos. En los primeros días puede observarse, a veces, una fugaz leucocitosis pero enseguida se instala una leucopenia que puede llegar a 3.000 o menos con linfocitosis absoluta o relativa incluso con linfocitos inmaduros (desviación a la izquierda de los linfocitos) hasta el 60% y los monocitos hasta el 20%, neutrófilos con moderada desviación hacia la izquierda pero no se observa granulación tóxica, y sí disminución de los eosinófilos. En las formas crónicas puede encontrarse leucopenia discreta hasta leucocitosis, especialmente esta última en las complicaciones. Las plaquetas disminuyen en una parte de los casos con síndrome hemorrágico, púrpura, epistaxis etc. La velocidad de sedimentación globular (VSG) sólo con ligera aceleración, generalmente de 12 a 15 mm, mientras no aparezcan complicaciones articulares.

Inmunodeterminación: Entre las inmunoglobulinas destacan un aumento de IgG, IgM en la brucelosis aguda y en las exacerbaciones de la crónica, en la alergia a *B. abortus* se eleva la IgG en respuesta a la exposición al antígeno.

Intradermoreacción a la melitina (Burnet) Se examina a las 24 a 48hrs y se considera positiva a la aparición de una zona de eritema y edema de 2cms de diámetro o más. (32)

COMPLICACIONES

Se han informado complicaciones de la brucelosis aguda en un 1 a 30% de los casos. Con *B abortus* y *suis*, la tasa de complicaciones es menor del 1% en pacientes que son diagnosticados y tratados a pocas semanas del comienzo, pero la tasa aumenta en forma sustancial cuando la infección ha estado presente durante más de 60 días antes del inicio del tratamiento específico. Las complicaciones pueden afectar a cualquier órgano. A continuación se describen algunas de ellas:

Esqueléticas: Se produce compromiso osteoarticular por brucelosis en un 20 a 85% de los pacientes en algunas series, con un mayor porcentaje en los casos de *B mellitensis* (16). Los hallazgos informados incluyen artralgias, artritis, espondilitis, osteomielitis, tenosinovitis, bursitis y sacroileítis. El tipo de compromisos esqueléticos parece depender en parte de la edad del paciente y de la especie de brucela involucrada. En un estudio realizado de una serie de 304 pacientes con brucelosis, 103 presentaron compromiso óseo, siendo la más frecuente la sacroileítis, artritis periférica, sacroileítis y artritis periféricas combinadas y en menor frecuencia espondilitis pura. El comienzo de la artritis puede ser agudo o incidioso, afecta más comúnmente la cadera o la rodilla. El recuento celular en líquido sinovial varía entre 200 a 19000/mm³ y revela una predominancia linfocítica en la mayoría de los casos. Los cultivos de líquido sinovial a menudo son negativos, pero se han recuperado brucelas de líquido sinovial en hasta un 50% de los casos de artritis por brucela en el medio Ruiz-Castañeda. (30,31,32)

La espondilitis, que habitualmente se ve en adultos mayores, a menudo se manifiesta como dolor sobre los cuerpos vertebrales afectados, con irradiación al hombro o flanco. Un 10 a 20% de los pacientes con espondilitis desarrollan abscesos paravertebrales, los que pueden requerir drenaje quirúrgico. Se ha descrito una artritis reactiva no destructiva que puede remitir sin tratamiento con antibióticos en pacientes con brucelosis y se cree que se deba a la formación de complejos inmunes. Sin embargo, no se ha informado de la identificación del antígeno de brucela en complejos inmunes de tejido sinovial. Se ha informado asociación entre haloantígeno HLA-B27 y espondiloartritis en la brucelosis crónica debida a *B. abortus*, pero en un estudio posterior de pacientes con espondilitis anquilosante por *B. mellitensis*, no se halló esta

Intradermoreacción a la melitina (Burnet) Se examina a las 24 a 48hrs y se considera positiva a la aparición de una zona de eritema y edema de 2cms de diámetro o más. (32)

COMPLICACIONES

Se han informado complicaciones de la brucelosis aguda en un 1 a 30% de los casos. Con *B abortus* y *suis*, la tasa de complicaciones es menor del 1% en pacientes que son diagnosticados y tratados a pocas semanas del comienzo, pero la tasa aumenta en forma sustancial cuando la infección ha estado presente durante más de 60 días antes del inicio del tratamiento específico. Las complicaciones pueden afectar a cualquier órgano. A continuación se describen algunas de ellas:

Esqueléticas: Se produce compromiso osteoarticular por brucelosis en un 20 a 85% de los pacientes en algunas series, con un mayor porcentaje en los casos de *B mellitensis* (16). Los hallazgos informados incluyen artralgias, artritis, espondilitis, osteomielitis, tenosinovitis, bursitis y sacroileitis. El tipo de compromisos esqueléticos parece depender en parte de la edad del paciente y de la especie de brucela involucrada. En un estudio realizado de una serie de 304 pacientes con brucelosis, 103 presentaron compromiso óseo, siendo la más frecuente la sacroileítis, artritis periférica, sacroileítis y artritis periféricas combinadas y en menor frecuencia espondilitis pura. El comienzo de la artritis puede ser agudo o incidioso, afecta más comúnmente la cadera o la rodilla. El recuento celular en líquido sinovial varía entre 200 a 19000/mm³ y revela una predominancia linfocítica en la mayoría de los casos. Los cultivos de líquido sinovial a menudo son negativos, pero se han recuperado brucelas de líquido sinovial en hasta un 50% de los casos de artritis por brucela en el medio Ruiz-Castañeda. (30,31,32)

La espondilitis, que habitualmente se ve en adultos mayores, a menudo se manifiesta como dolor sobre los cuerpos vertebrales afectados, con irradiación al hombro o flanco. Un 10 a 20% de los pacientes con espondilitis desarrollan abscesos paravertebrales, los que pueden requerir drenaje quirúrgico. Se ha descrito una artritis reactiva no destructiva que puede remitir sin tratamiento con antibióticos en pacientes con brucelosis y se cree que se deba a la formación de complejos inmunes. Sin embargo, no se ha informado de la identificación del antígeno de brucela en complejos inmunes de tejido sinovial. Se ha informado asociación entre haloantígeno HLA-B27 y espondiloartritis en la brucelosis crónica debida a *B. abortus*, pero en un estudio posterior de pacientes con espondilitis anquilosante por *B. mellitensis*, no se halló esta

asociación. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con compromiso músculo esquelético tiene centellografías óseas positivas que muestran lesiones vertebrales y extravertebrales. Las centellografías óseas parecen ser más sensibles que las radiografías para detectar lesiones vertebrales debidas a brucelosis. (1,2,16,25,26,33,34)

Neurológicas: Las complicaciones neurológicas de la brucelosis incluyen meningoencefalitis, mielitis, paresias, parestesias, depresión y psicosis. Se produce compromiso del SNC en aproximadamente del 2 al 5% de los casos de brucelosis crónica y generalmente se presenta como meningoencefalitis aguda. Es interesante hacer notar que solo un 33% de los pacientes con compromiso meníngeo tienen rigidez de nuca. Se ha informado de formas crónicas de meningitis pero son raras, En muchos casos el líquido cefalorraquídeo muestra una pleocitosis linfocítica con proteínas aumentadas y glucosa normal. Algunas veces los cultivos del líquido cefalorraquídeo son positivos. Un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) que detecta IgM, IgA e IgG específica para brucelosis parece ser una prueba sensible y específica para el diagnóstico rápido de neurobrucelosis. Una tomografía computarizada de cráneo puede mostrar calcificación en ganglios basales, dilatación ventricular o edema cerebral.(17,19,20,29)

Genitourinarias: Se documenta un compromiso genitourinario en el 2 al 40% de los casos, pero se afecta a sólo del 2 al 10% de los casos. Una epididimoorquitis unilateral es una de las complicaciones genitourinarias más comunes. A menudo causa dolor y tumefacción local, con poca disuria o ninguna. El análisis de orina por lo general es normal y los cultivos de orina de rutina son negativos. Rara vez pacientes con brucelosis pueden desarrollar una nefritis intersticial aguda o pielonefritis, que causan proteinuria, hematuria y piuria. El compromiso renal puede causar granulomas caseosos y calcificaciones similares a las observadas en la tuberculosis renal. También se ha informado prostatitis y cistitis debidas a brucela. La brucelosis a menudo causa aborto en animales, más no se ha documentado ampliamente en humanos(23,24)

Cardiovasculares: Se produce endocarditis en menos del 2% de los casos, pero es la causa más común de muerte en pacientes con brucelosis. La endocarditis por brucela constituye menos del 1% de todos los casos de endocarditis infecciosa en muchas series publicadas, pero puede constituir el 8 al 10% de los casos en algunas áreas donde las infecciones con *B. mellitensis* son endémicas. La mayoría de los pacientes afectados han estado enfermos durante más de tres meses antes del diagnóstico. La válvula aórtica es la más

comunmente afectada, estando involucradas la válvula mitral o una prótesis valvular en los casos restantes. El ecocardiograma a menudo muestra vegetaciones masivas y de manera no sorprendente son frecuentes los fenómenos embólicos. Una insuficiencia cardiaca congestiva progresiva es la causa más común de muerte. En muchas ocasiones se justifica un reemplazo valvular, ya que pocos pacientes bien documentados han sido tratados en forma exitosa con antibióticos exclusivamente. Otras complicaciones cardiovasculares incluyen I miocarditis, pericarditis y aortitis infecciosa. (1,2, 22,23)

Digestivas: La brucelosis a menudo afecta el hígado en animales de laboratorio infectados en forma experimental. Un 30 a 60% de los pacientes presentan pruebas de función hepática anormales en tanto que un porcentaje menor desarrolla hepatomegalia. La *B. abortus* puede causar hepatitis granulomatosa, con granulomas caseosos y no caseosos. Si bien la *B. mellitensis* también es capaz de producir una hepatitis granulomatosa, del mismo modo puede causar una hepatitis difusa con formación de granulomas. También se han descrito abscesos hepáticos y colecistitis. (1,2)

Esplénicas: Las brucelas se localizan con frecuencia en el sistema reticuloendotelial, incluyendo ganglios linfáticos, hígado y bazo. Esto puede llevar a esplenomegalia o a la formación de abscesos en bazo e hígado. Se ha informado la presencia de calcificaciones esplénicas con un aspecto radiológico indiferenciable de la tuberculosis o una histoplasmosis. El drenaje quirúrgico de las lesiones supurativas localizadas y una esplenectomía en una brucelosis crónica con hiperesplenismo secundario y trombocitopenia asociada puede tener valor si el tratamiento antimicrobiano es ineficaz. (1,2,15)

Pulmonares: Puede producirse compromiso pulmonar en la brucelosis luego de inhalación de aerosoles infecciosos y posiblemente por diseminación del microorganismo hacia los pulmones. Aproximadamente el 15 a 25% de los pacientes con brucelosis desarrolla tos u otros síntomas pulmonares. En algunas series publicadas, los síntomas pulmonares rara vez se han acompañado de alteraciones en las radiografías de tórax. En contraste un estudio reporta 16% de pacientes con brucelosis con radiografía de tórax anormal, que en algunos casos se asemejó a una tuberculosis miliar. Los pacientes de este último estudio estuvieron enfermos durante un promedio de tres meses antes del diagnóstico. También se han descrito adenopatías hiliares, infiltrados perihiliares, lesiones nodulares, abscesos de pulmón, derrames pleurales y neumotórax en pacientes con brucelosis. (1,2,23,24)

Hematológicas: La presencia de anemia, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia se han informado con mayor frecuencia en pacientes con infección con *B. mellitensis* que en los infectados con otras especies. La frecuencia de estas anormalidades varia mucho entre las series informadas. Se ha descrito hipoprotrombinemia y coagulación intravascular diseminada el pocos casos (1,2).

Cutáneas: Se producen manifestaciones cutáneas en aproximadamente un 5% de los pacientes. Se han descrito muchas lesiones cutáneas transitorias y a menudo inespecíficas, incluyendo eritema nodoso, pápulas, erupciones exematosas y erupciones rubeoliformes y escarlatiniformes. También se han informado petequias, púrpura, vasculitis granulomatosa cutánea.(1,2)

TRATAMIENTO

Se han usado muchos regímenes para el tratamiento de la brucelosis y aún existe un considerable debate entre expertos en cuanto a combinaciones de medicamentos, dosis y días de tratamiento. Los pacientes tratados con monoterapia como tetraciclina, estreptomina, rifampicina o trimetoprim con sulfametoxazol tienen un 10 a 40% de las posibilidades de sufrir una recaída. Por ende se considera el uso combinado de antibióticos. En individuos con brucelosis aguda que no se acompaña de compromiso del sistema nervioso central o endocarditis, los regímenes conteniendo estreptomina han producido menos recaídas que los regímenes de uno o dos fármacos que no incluyen estreptomina. (35,36,37) Pautas de tratamiento previas de la OMS aconsejaban la tetraciclina de 2gr/día durante 6 semanas, mas estreptomina 1gr /día durante tres semanas. Este régimen se ha usado ampliamente y se asocia con una baja tasa de recaídas. (35,36, 37) El hecho de que la estreptomina deba administrarse intramuscularmente puede llegar a dificultar su administración en algunos casos y cumplimiento del tratamiento.

En la actualidad, el tratamiento con doxicilina 200mg/día, más rifampicina 600-900mg/día durante 6 semanas es considerado el régimen de elección por la organización mundial de la salud (37,38,39) Algunos investigadores favorecen incluso tratamientos más prolongados con este régimen a fin de evitar recaídas, o si se demuestran procesos supurativos localizados. La administración de doxicilina más rifampicina durante lapsos más breves (30 días) se ha asociado con una alta tasa de recaídas, hasta en un 40% de los casos tratados. La rifampicina se considera el fármaco de primera elección por su seguridad para el tratamiento de las mujeres embarazadas con brucelosis activa. Se ha usado trimetoprim con sulfametoxazol para tratar a niños con brucelosis aguda. (36,39,40)

Algunos casos de brucelosis aguda no complicada, pueden presentarse recaídas en pacientes con compromiso del sistema nervioso central, debida a los bajos niveles séricos alcanzados de tetraciclina y estreptomina en el líquido cerebroespinal. Los pacientes que presentan complicaciones cardiovasculares del tipo de la endocarditis, generalmente requieren un implante valvular protésico además del tratamiento médico. No hay un consenso en cuanto a qué combinación antibiótica es la mejor, así como la duración optima del tratamiento, aunque se ha utilizado de forma exitosa la combinación entre tetraciclina, estreptomina y trimetoprim con sulfametoxazol por 6 semanas o trimetoprim/sulfametoxazol mas rifampicina durante 6 a 9 meses. (37,38,39,40). Existen pruebas de que las brucelas son sensibles, además, a

otros antibióticos como imipenem, ciprofloxacina, ofloxacina, cefalosporinas de tercera generación con algunas fallas, y terapia inmunológica como el interferón y el levamisol. (40,41,42,43)

EVOLUCION DURANTE EL TRATAMIENTO

Un 25% de los pacientes experimentan incremento de la fiebre y de los síntomas en las primeras 24-48hrs del tratamiento, debido a un efecto denominado Spink, que está condicionado por la destrucción súbita y masiva de las bacterias, en general es poco significativo y no tiene suficiente repercusión clínica como para administrar esteroides de forma simultánea. El periodo agudo de la enfermedad en la mayoría de los casos se alcanza en unos cuantos días, unos pocos persisten con fiebre o febrícula al finalizar el tratamiento, por un periodo variable, en ocasiones de varios meses, algunos acaban en franca recaída de la enfermedad, pero en otros la febrícula remite completamente.

Las recaídas se presentan generalmente en los meses siguientes de terminado el tratamiento, su diagnóstico puede ser difícil, y ante la sospecha clínica tendrá que repetirse el examen de laboratorio, hemocultivo, así como la serología. En caso de resultar nuevamente positivo el examen de laboratorio, se recomienda repetir el tratamiento completo y agregar un tercer o cuarto antibiótico por 6 semanas mas. (36,37,40,44,45)

PREVENCION

La prevención de la brucelosis humana es erradicando la brucelosis animal, la vacuna antibrucelar humana con fines profilácticos se utilizaba en la antigua Unión Soviética, en donde se empleaba una vacuna con gérmenes vivos atenuados, preparada con la cepa 19-BA o 104-M de *B. abortus*. Se administraba por vía intradérmica o subcutánea con valor protector limitado. Otro tipo de vacuna es la francesa denominada fracción PI, un complejo glicoprotéico de la pared de *B. mellitensis*, se administra por vía subcutánea y con pocas reacciones secundarias, con mayor protección que la vacuna rusa.

Se recomienda el uso estricto de pasteurización de las leches tanto de vaca o cabra, así como control sanitario estricto en la fabricación, manipulación y distribución de derivados de la leche (44,45).

otros antibióticos como imipenem, ciprofloxacina, ofloxacina, cefalosporinas de tercera generación con algunas fallas, y terapia inmunológica como el interferón y el levamisol. (40,41,42,43)

EVOLUCION DURANTE EL TRATAMIENTO

Un 25% de los pacientes experimentan incremento de la fiebre y de los síntomas en las primeras 24-48hrs del tratamiento, debido a un efecto denominado Spink, que está condicionado por la destrucción súbita y masiva de las bacterias, en general es poco significativo y no tiene suficiente repercusión clínica como para administrar esteroides de forma simultánea. El periodo agudo de la enfermedad en la mayoría de los casos se alcanza en unos cuantos días, unos pocos persisten con fiebre o febrícula al finalizar el tratamiento, por un periodo variable, en ocasiones de varios meses, algunos acaban en franca recaída de la enfermedad, pero en otros la febrícula remite completamente.

Las recaídas se presentan generalmente en los meses siguientes de terminado el tratamiento, su diagnóstico puede ser difícil, y ante la sospecha clínica tendrá que repetirse el examen de laboratorio, hemocultivo, así como la serología. En caso de resultar nuevamente positivo el examen de laboratorio, se recomienda repetir el tratamiento completo y agregar un tercer o cuarto antibiótico por 6 semanas mas. (36,37,40,44,45)

PREVENCION

La prevención de la brucelosis humana es erradicando la brucelosis animal, la vacuna antibrucelar humana con fines profilácticos se utilizaba en la antigua Unión Soviética, en donde se empleaba una vacuna con gérmenes vivos atenuados, preparada con la cepa 19-BA o 104-M de *B. abortus*. Se administraba por vía intradérmica o subcutánea con valor protector limitado. Otro tipo de vacuna es la francesa denominada fracción PI, un complejo glicoprotéico de la pared de *B. mellitensis*, se administra por vía subcutánea y con pocas reacciones secundarias, con mayor protección que la vacuna rusa.

Se recomienda el uso estricto de pasteurización de las leches tanto de vaca o cabra, así como control sanitario estricto en la fabricación, manipulación y distribución de derivados de la leche (44,45).

HIPOTESIS.

Ho

Los disponentes de sangre seropositivos a la prueba de Huddleson padecen brucelosis crónica asintomática.

Los disponentes de sangre seropositivos a la prueba de rosa de Bengala padecen brucelosis crónica asintomática.

Hi

Los disponentes de sangre seropositivos a la prueba de Huddleson no padecen brucelosis crónica asintomática.

Los disponentes de sangre seropositivos a la prueba de rosa de Bengala no padecen brucelosis crónica asintomática.

OBJETIVOS.

Conocer la prevalencia de brucela positiva por serología en disponentes de sangre.

Detectar, diagnosticar y tratar a disponentes con brucela activa, así como realizar vigilancia en aquellos crónicos asintomáticos.

Vigilar y valorar a miembros de la familiar del disponente positivo.

Confirmar la remisión clínica a brucela en aquellos casos positivos sintomáticos o agudos.

Detectar en lo posible, el supuesto medio por el cual se infectaron de brucela y proporcionar educación para la salud.

JUSTIFICACION

Debido a que existe una elevada frecuencia de disponentes de sangre positivos a brucela en la población de Banco de Sangre del Hospital General de México se pretende detectar, diagnosticar y tratar medicamente a los disponentes positivos con enfermedad activa, así como dar un seguimiento serológico a aquellos con sintomatología. Se pretende vigilar la seroprevalencia en el entorno familiar a fin de detectar otros casos asintomáticos o crónicos de brucelosis y dar tratamiento en caso necesario. De esta manera, finalmente se contribuirá a la detección y manejo de la brucela en la población de disponentes del Hospital General de México, evitando las posibles secuelas

HIPOTESIS.

Ho

Los disponentes de sangre seropositivos a la prueba de Huddleson padecen brucelosis crónica asintomática.

Los disponentes de sangre seropositivos a la prueba de rosa de Bengala padecen brucelosis crónica asintomática.

Hi

Los disponentes de sangre seropositivos a la prueba de Huddleson no padecen brucelosis crónica asintomática.

Los disponentes de sangre seropositivos a la prueba de rosa de Bengala no padecen brucelosis crónica asintomática.

OBJETIVOS.

Conocer la prevalencia de brucela positiva por serología en disponentes de sangre.

Detectar, diagnosticar y tratar a disponentes con brucela activa, así como realizar vigilancia en aquellos crónicos asintomáticos.

Vigilar y valorar a miembros de la familiar del disponente positivo.

Confirmar la remisión clínica a brucela en aquellos casos positivos sintomáticos o agudos.

Detectar en lo posible, el supuesto medio por el cual se infectaron de brucela y proporcionar educación para la salud.

JUSTIFICACION

Debido a que existe una elevada frecuencia de disponentes de sangre positivos a brucela en la población de Banco de Sangre del Hospital General de México se pretende detectar, diagnosticar y tratar medicamente a los disponentes positivos con enfermedad activa, así como dar un seguimiento serológico a aquellos con sintomatología. Se pretende vigilar la seroprevalencia en el entorno familiar a fin de detectar otros casos asintomáticos o crónicos de brucelosis y dar tratamiento en caso necesario. De esta manera, finalmente se contribuirá a la detección y manejo de la brucela en la población de disponentes del Hospital General de México, evitando las posibles secuelas

HIPOTESIS.

Ho

Los disponentes de sangre seropositivos a la prueba de Huddleson padecen brucelosis crónica asintomática.

Los disponentes de sangre seropositivos a la prueba de rosa de Bengala padecen brucelosis crónica asintomática.

Hi

Los disponentes de sangre seropositivos a la prueba de Huddleson no padecen brucelosis crónica asintomática.

Los disponentes de sangre seropositivos a la prueba de rosa de Bengala no padecen brucelosis crónica asintomática.

OBJETIVOS.

Conocer la prevalencia de brucela positiva por serología en disponentes de sangre.

Detectar, diagnosticar y tratar a disponentes con brucela activa, así como realizar vigilancia en aquellos crónicos asintomáticos.

Vigilar y valorar a miembros de la familiar del disponente positivo.

Confirmar la remisión clínica a brucela en aquellos casos positivos sintomáticos o agudos.

Detectar en lo posible, el supuesto medio por el cual se infectaron de brucela y proporcionar educación para la salud.

JUSTIFICACION

Debido a que existe una elevada frecuencia de disponentes de sangre positivos a brucela en la población de Banco de Sangre del Hospital General de México se pretende detectar, diagnosticar y tratar medicamente a los disponentes positivos con enfermedad activa, así como dar un seguimiento serológico a aquellos con sintomatología. Se pretende vigilar la seroprevalencia en el entorno familiar a fin de detectar otros casos asintomáticos o crónicos de brucelosis y dar tratamiento en caso necesario. De esta manera, finalmente se contribuirá a la detección y manejo de la brucela en la población de disponentes del Hospital General de México, evitando las posibles secuelas

de la brucelosis crónica como lesiones óseas, cardíacas, neurológicas etc, en aquellos casos susceptibles a tratamiento.

MATERIAL Y METODO

Población y muestra:

Disponentes de sangre positivos a la prueba de rosa de Bengala y de Huddleson, familiares de pacientes con serología positiva a brucelosis.

Muestra mínima de 200 disponentes positivos.

CRITERIOS DE INCLUSION

Disponentes que reúnan los criterios de la norma técnica para hemodisponentes. (NOM -003-SSA2 1993.) (46)

Participar de forma voluntaria.

Radicar en el Distrito Federal o Estado de México.

Ser serológicamente positivo a brucela.

Familiares directos del disponente positivo.

Hombres o mujeres.

Ser sintomático a asintomático.

Compromiso de acudir a citas necesarias para valoración clínica y serológica.

En caso de ser familiar del disponente y ser menor de 18 años, presentar consentimiento de sus padres por escrito.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

No ser candidato a disponente.

Patología infecciosa activa al momento de ser entrevistado, distinta de brucelosis.

Radicar fuera del D.F. o Edo Mex.

No ser familiar directo del disponente.

Tratamiento farmacológico presente.

Inmunosupresión por cualquier causa.

Pacientes oncológicos.

No cooperar en el protocolo.

CRITERIOS DE ELIMINACION.

Muerte.

Deseo voluntario de salir del protocolo.

Reacción a los fármacos empleados.

METODOLOGIA:

- Se realizó la selección de hemodisponentes en el banco de sangre (anexo 1), todos aquellos candidatos a donadores a los cuales se les realizó la serología de rutina y que fueron positivos a las pruebas de Huddleson y de rosa de Bengala (técnicas descritas anteriormente) fueron separados para su estudio.
- En estos pacientes se realizó encuesta para determinar los posibles orígenes de la infección por brucelosis(anexo 2), así como autorización de los mismos para participar en el protocolo, en todos aquellos que reunían criterios de inclusión.
- Se realizó interrogatorio dirigido para determinar si es un estado activo, asintomático o crónico (anexo 2 y 3), además de examen físico para confirmar los datos del interrogatorio.
- En los casos con serología positiva y sintomatología se indicó tratamiento farmacológico con rifampicina-trimetoprim/sulfametoxazol.
- Se evaluó a los principales familiares del hemodisponente positivo en búsqueda de más pacientes.
- Se notificó al paciente del tipo de protocolo y firma hoja de consentimiento (anexo 3).
- Se indicó nuevo control serológico en aquellos pacientes con serología positiva o con manifestaciones clínicas.
- En caso de detectarse una complicación tardía de la brucelosis, se canalizaría el paciente al servicio de medicina interna para su estudio y manejo.

RESULTADOS:

Se obtuvo una muestra de 228 hemodisponentes positivos a las pruebas de Huddleson y rosa de Bengala. Con una seroprevalencia de 2.18 % de un total de 9,590 hemodisponentes.

Se encontró un sólo hemodisponente clínicamente enfermo al cual se dió tratamiento por espacio de un mes, con rifampicina y trimetoprim con sulfametoxazol. Posterior a esto se perdió el rastro del paciente ya que no asistió a la cita de control, por lo que se desconoce su estado actual y la respuesta al tratamiento.

El resto, los 227 hemodisponentes presentaron serología positiva con ambas pruebas, mas clínicamente se encontraban sanos, es decir, eran portadores asintomáticos, no se presentó relación entre las variables de estudio: edad, sexo, ocupación, lugar de origen y la serología positiva.

Se confirmó la hipótesis alterna de que los hemodisponentes seropositivos tanto a Huddleson como a rosa de Bengala no padecen brucelosis crónica asintomática en el 99% de los casos.

De los 228 hemodisponentes, 160 correspondieron a hombres (71%) y 68 a mujeres (29%) con edades entre 18 y 55 años. (gráfica 1 y 1-A). Se encontró una prevalencia mayor en hombres entre los 26 y los 35 años, (gráfic 1-A) predominando en el Estado de México, de éstos el municipio más afectado es el de Nezahualcóyotl, seguido de Ecatepec; (gráfica 3 y 4) con una población blanco predominante en empleados. De éstos la gran mayoría consume leche de vaca de tipo comercial, así como los derivados de ésta y escasamente se consumen derivados de tipo bronco. (gráficas 5,6,7y 8) Ninguno de estos hemodisponentes positivos presentó datos clínicos.

Con relación al Distrito Federal la población afectada es de mujeres entre 26 a 35 años, (gráfica 1y 1-A), la población blanco es de empleados, (gráfica 4) encontrando mayor incidencia en la Delegación Iztapalapa y Alvaro Obregón. (gráfica 2). La gran mayoría consume leche y derivados de tipo comercial, así como escaso consumo de leche y derivados broncos, (gráficas 5,6,7,y 8) todos de vaca excepto un hemodisponente de Xochimilco el cual resulta positivo a la serología y clínicamente enfermo y que consume leche bronca en el Estado de México, mismo que presentaba poliartalgias, fiebre, ataque al estado general, tos productiva, cefalea y mialgias.

La sangre de estos disponentes seropositivos fue dada de baja junto con sus fracciones: plasma y concentrados plaquetarios, en total 684 productos.

Llama la atención de forma importante que la población mayormente afectada es la joven y económicamente activa, predominando aquellos trabajadores con

nivel socio-cultural medio bajo. Otro punto importante a destacar es que la gran mayoría de consumidores de leche tanto del D.F. como del Estado de México beben leche de vaca comercial y derivados de ésta, realmente son muy pocos los consumidores de leche de establo y muy raros aún los de leche bronca, o de cabra obligándonos a pensar en una relación entre la brucelosis clínica y el antecedente de su consumo.

DISCUSION:

Ante el hecho de un alto desperdicio de sangre y sus derivados resultado de un gran número de hemodisponentes serológicamente positivos y clínicamente negativos, que estrictamente hablando son sanos y únicamente con memoria a la enfermedad (basado en la aglutinación), se debe considerar la realización de pruebas más confiables en el escrutinio de la brucelosis a fin de evitar la pérdida de un gran número de unidades y contar con la posibilidad de utilizar la sangre de estos hemodisponentes. En un estudio realizado en la ciudad de Guanajuato por el Centro de transfusión y la Universidad de Guanajuato (33) se mencionan casos semejantes al de nuestro estudio en donde se encuentran 48 unidades rechazadas por serología positiva, ningún hemodisponente era clínicamente positivo. La norma técnica oficial para la prevención y control de la brucelosis humana, establece un título de dilución de 1:80 o mayor para el diagnóstico, pero la norma oficial de manejo de la sangre humana indica el desecho de unidades con pruebas serológicas positivas sin indicar estándares ni títulos, sólo desecho en general. (46) Es común que persista una huella serológica por varios años, por lo que se recomienda la prueba de 2-mercaptoetanol para destruir la aglutinación residual y permitir la medición de anticuerpos que indiquen enfermedad aguda.

Se trata en este estudio de una enfermedad no ocupacional, que afecta a personas de cualquier edad y estrato social, independientemente del tamaño de la localidad de residencia. Fue predominante en mujeres. Históricamente la brucelosis a permanecido endémica, sin embargo en la actualidad, debido posiblemente a los mejores sistemas de notificación y de diagnóstico, así como a la migración, se está observando un ascenso en su incidencia, además de que quizá perdura por falta de supervisión y control en los medios de preparación y conservación de los productos lácteos. Observamos una seroprevalencia importante en la población económicamente activa, así como predominio de las mujeres, esto quizá por una mayor exposición a los alimentos y elaboración de

nivel socio-cultural medio bajo. Otro punto importante a destacar es que la gran mayoría de consumidores de leche tanto del D.F. como del Estado de México beben leche de vaca comercial y derivados de ésta, realmente son muy pocos los consumidores de leche de establo y muy raros aún los de leche bronca, o de cabra obligándonos a pensar en una relación entre la brucelosis clínica y el antecedente de su consumo.

DISCUSION:

Ante el hecho de un alto desperdicio de sangre y sus derivados resultado de un gran número de hemodisponentes serologicamente positivos y clínicamente negativos, que estrictamente hablando son sanos y unicamente con memoria a la enfermedad (basado en la aglutinación), se debe considerar la realización de pruebas más confiables en el escrutinio de la brucelosis a fin de evitar la perdida de un gran número de unidades y contar con la posibilidad de utilizar la sangre de estos hemodisponentes. En un estudio realizado en la ciudad de Guanajuato por el Centro de transfusión y la Universidad de Guanajuato (33) se mencionan casos semejantes al de nuestro estudio en donde se encuentran 48 unidades rechazadas por serología positiva, ningún hemodisponente era clínicamente positivo. La norma técnica oficial para la prevención y control de la brucelosis humana, establece un título de dilución de 1:80 o mayor para el diagnóstico, pero la norma oficial de manejo de la sangre humana indica el desecho de unidades con pruebas serológicas positivas sin indicar estándares ni títulos, sólo desecho en general. (46) Es común que persista una huella serológica por varios años, por lo que se recomienda la prueba de 2-mercaptoetanol para destruir la aglutinación residual y permitir la medición de anticuerpos que indiquen enfermedad aguda.

Se trata en este estudio de una enfermedad no ocupacional, que afecta a personas de cualquier edad y estrato social, independientemente del tamaño de la localidad de residencia. Fue predominante en mujeres. Históricamente la brucelosis a permanecido endémica, sin embargo en la actualidad, debido posiblemente a los mejores sistemas de notificación y de diagnóstico, así como a la migración, se está observando un ascenso en su incidencia, además de que quizá perdura por falta de supervisión y control en los medios de preparación y conservación de los productos lácteos. Observamos una seroprevalencia importante en la población económicamente activa, así como predominio de las mujeres, esto quizá por una mayor exposición a los alimentos y elaboración de

los mismos. La seroprevalencia encontrada en nuestro estudio de 2.76% fue muy semejante a la encontrada en el estado de Zacatecas con 2.3% (47) y semejante a la del estado de Chihuahua con 3.7% (48), en general la prevalencia encontrada no dista mucho de la prevalencia general observada para las zonas no endémicas como Hidalgo 0.68%, Veracruz 0.40%, Colima 0.76% (49,50) siendo fácilmente comparable ya que en todos los estudios realizados se utilizó la misma prueba serológica de rosa de Bengala.

Concluimos al igual que Martínez CJ, (33) que debe de valorarse el rechazo en el banco de sangre e incluir en todo caso la prueba de 2 mercaptoetanol como estandar, aplicada a los hemodisponentes serologicamente positivos a las pruebas de Huddleson y rosa de Bengala, para mejorar el aprovechamiento de este vital recurso. A pesar de ser endémica la brucelosis y de contar con pruebas serológicas altamente específicas y sensibles para su detección, consideramos vital que se tome en consideración la correlación clínica para el desecho de hemoderivados. El hecho de consumir leche y derivados de vaca de origen comercial no descarta la posibilidad de ser infectado por brucela, aunque en menor probabilidad, esto basado en nuestro estudio. Las pruebas serológicas empleadas en bancos de sangre no son realmente factor diagnóstico de enfermedad aguda, ya que en su gran mayoría, puede ser unicamente memoria a la exposición de este agente. Este estudio da margen a realizar nuevos estudios controlados para mejorar el aprovechamiento de los hemoderivados mediante pruebas diagnósticas más específicas.

CONCLUSIONES:

- ◆ Aún y cuando el tamaño de la muestra no es significativo para sacar conclusiones, consideramos que las pruebas serológicas empleadas en banco de sangre no son válidas para determinar brucelosis activa, ni para dar de baja los productos de los hemodisponentes.
- ◆ El importante desperdicio de hemoderivados de pacientes serologicamente positivos y clínicamente negativos obliga a tomar una conducta más conservadora en cuanto al manejo de estos productos y apoyarnos en la clínica y otras pruebas serológicas para descartar menos productos.
- ◆ Se deberá considerar al Distrito Federal y al Estado de México como zonas endémicas de brucelosis, esto debido a la gran migración que existe de los Estados hacia estas áreas geográficas.
- ◆ Se deberán realizar estudios confirmatorios en pacientes clínicamente sanos de forma protocolizada con 2 mercapto etanol en aglutinación en tubo.

Gráfica 1 : Distribución por edades

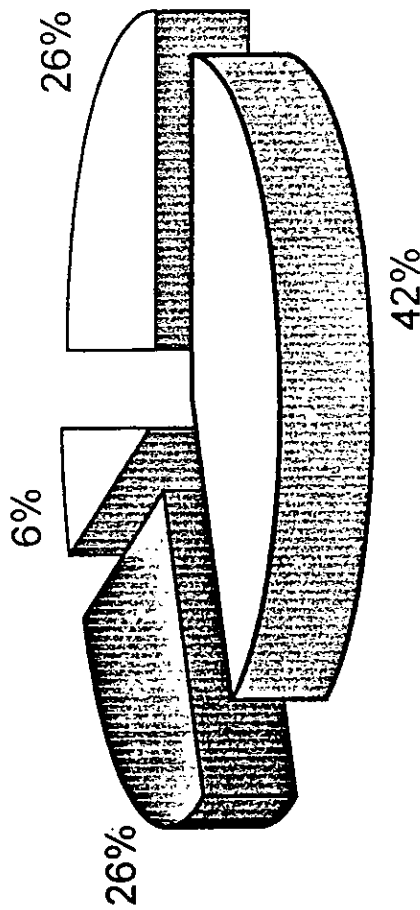
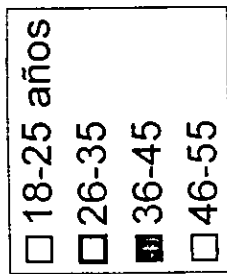
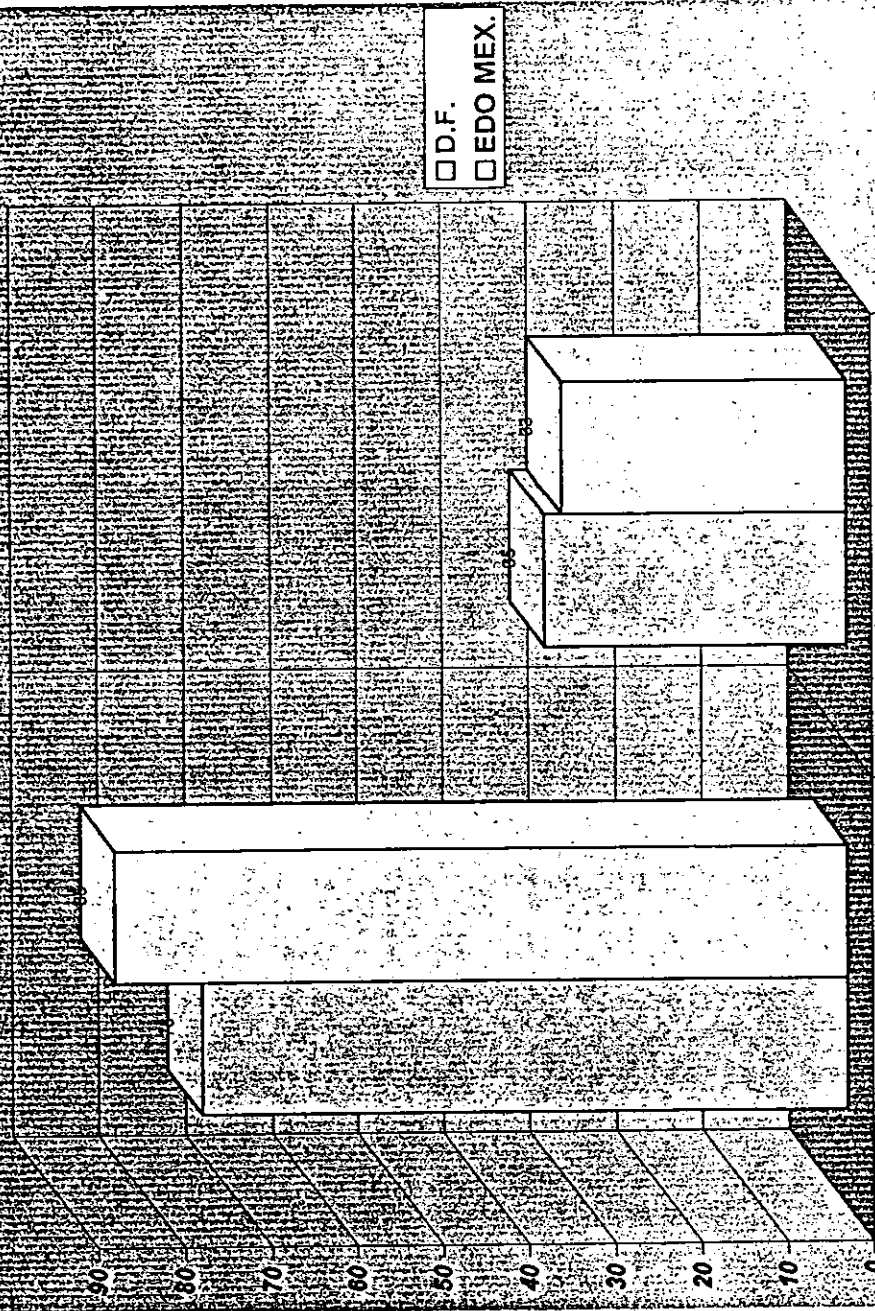


Gráfico A. Distribución por sexo

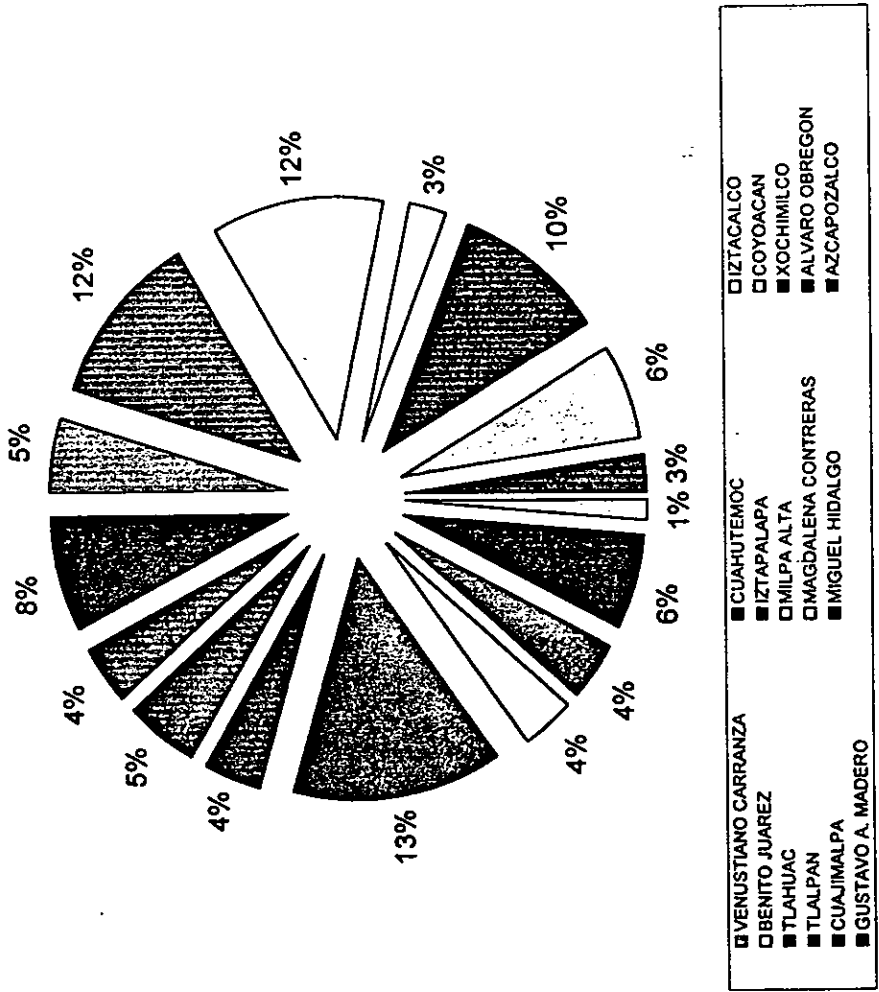


n = 228

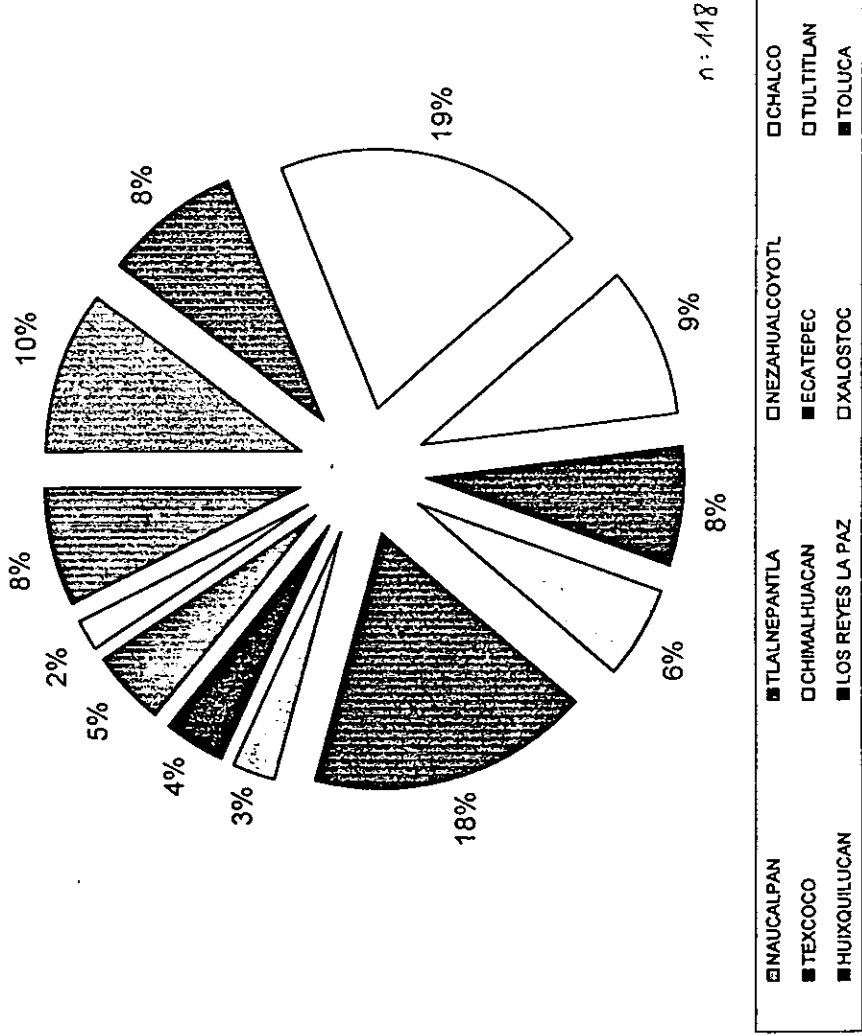
MUJERES

HOMBRES

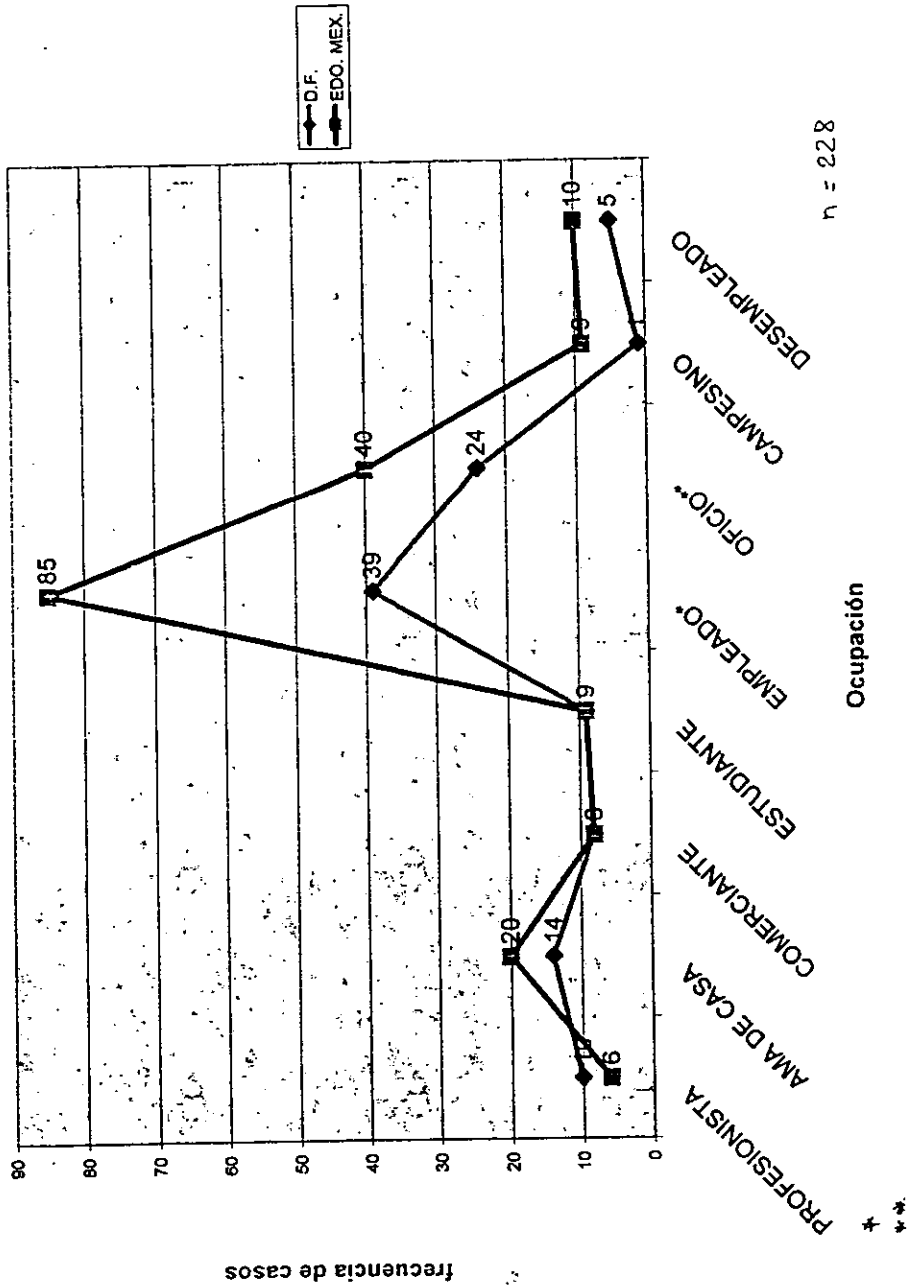
Gráfica 2: Distribución de casos por delegación política D.F.



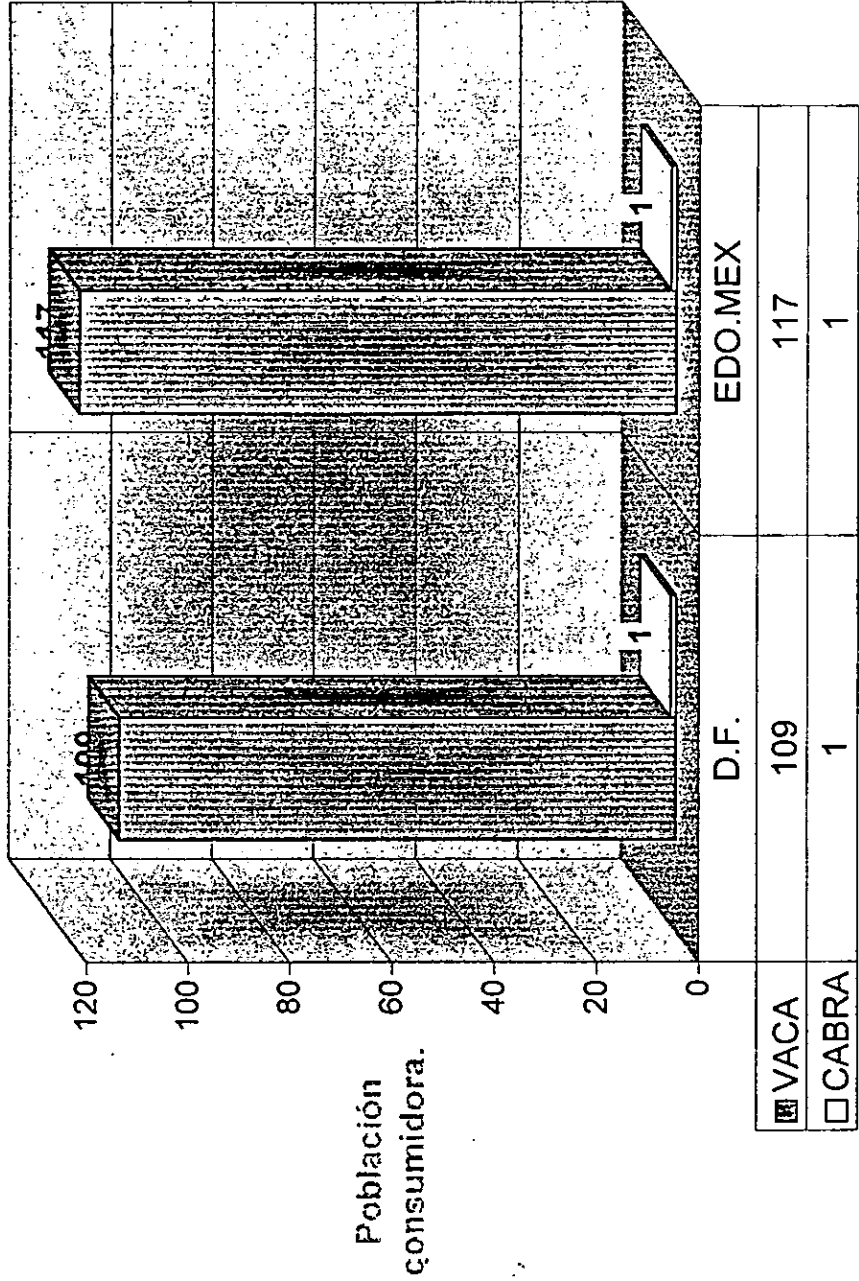
Gráfica 3: Distribución de casos por municipio en el EDO. MEX.



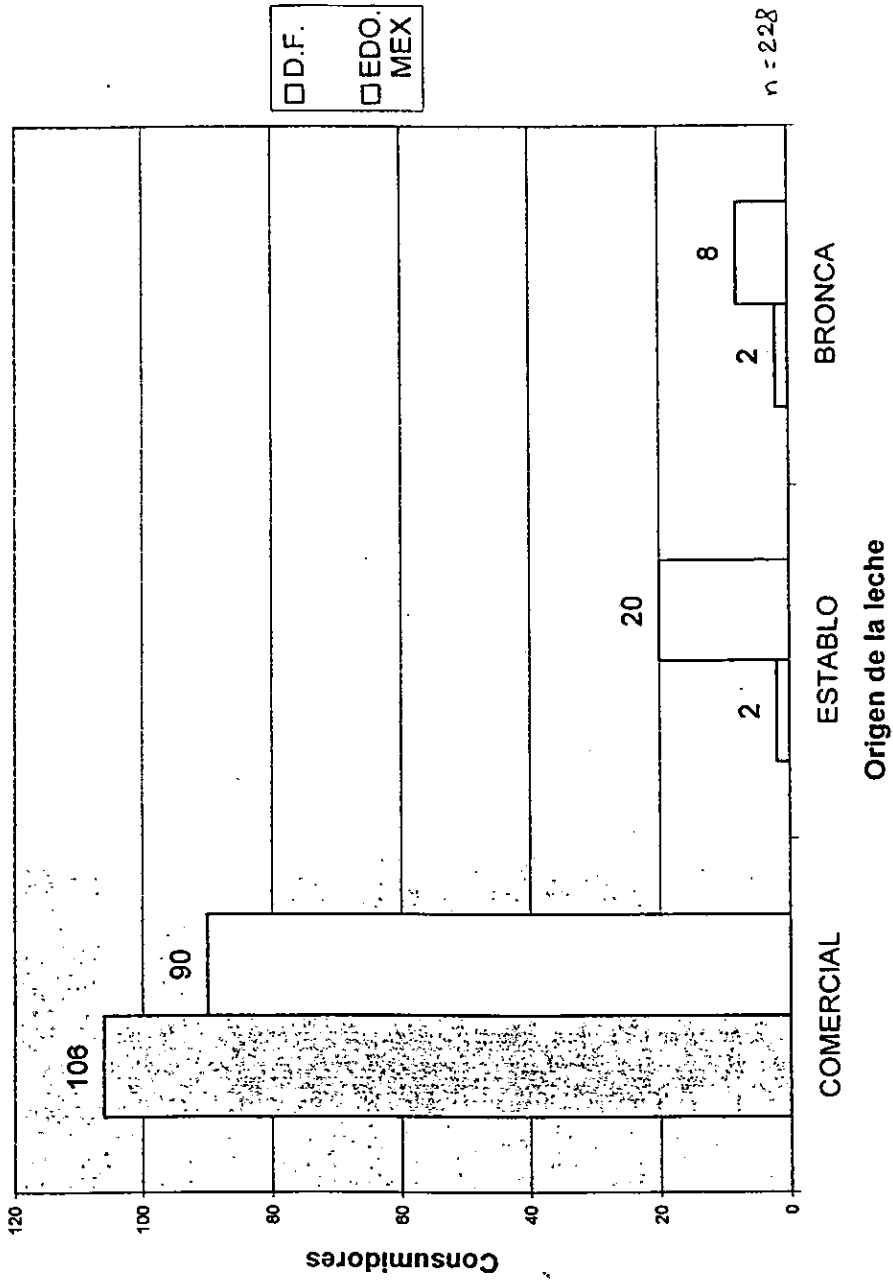
Gráfica 4: Frecuencia de casos según ocupación comparando al D.F. y EDO.MEX.



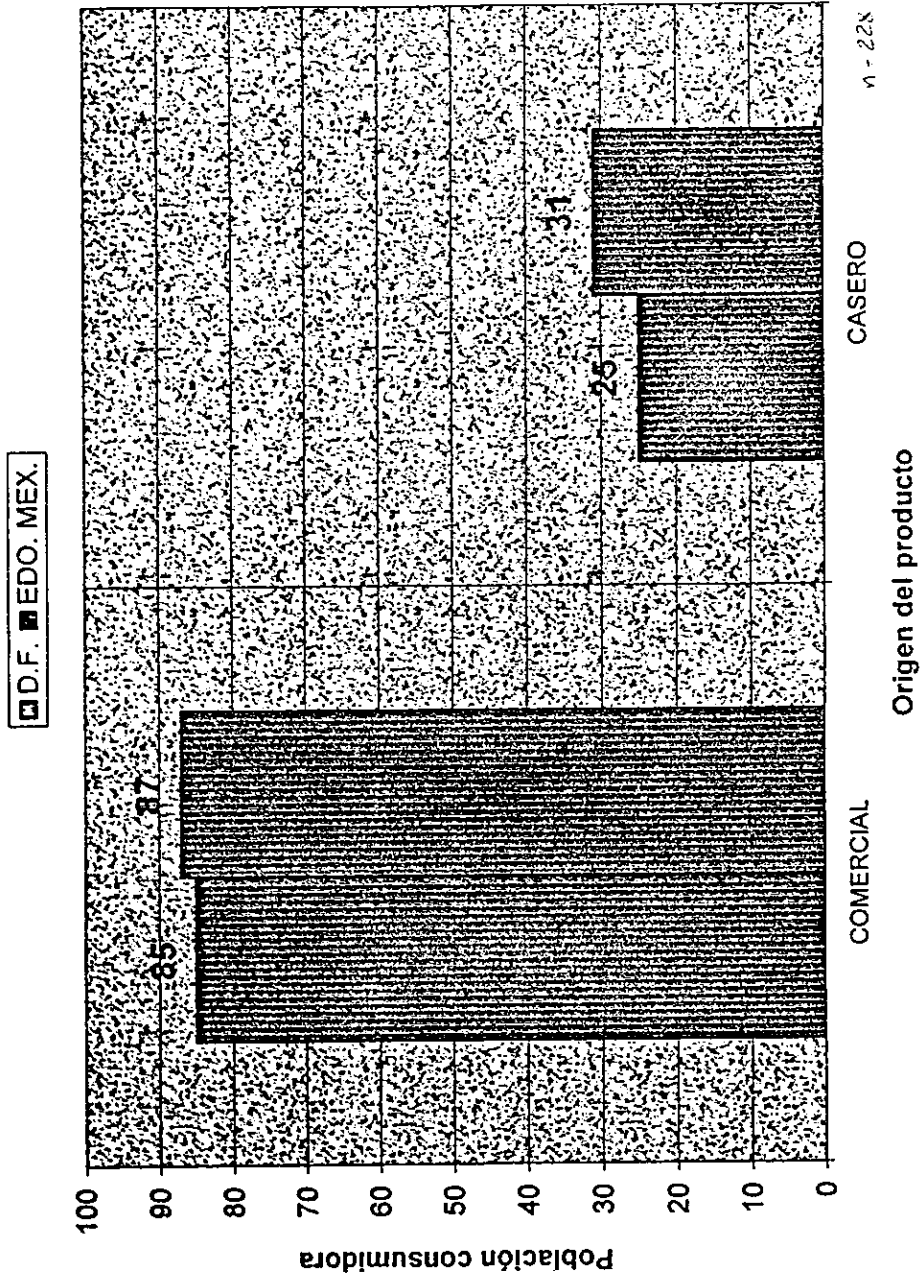
Gráfica 5: Origen de la leche consumida.



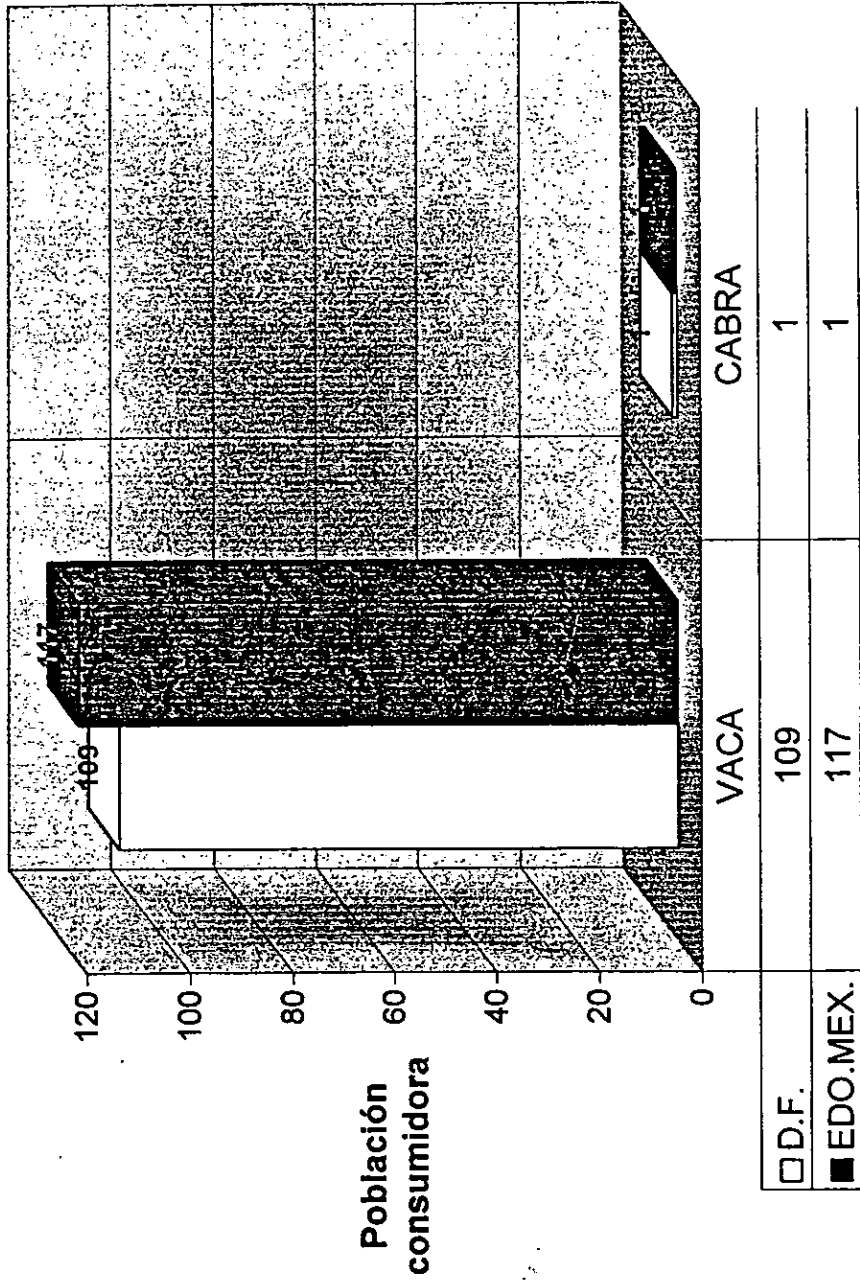
Gráfica 6: Tipo de leche de vaca consumida.



Gráfica 7: Tipo de derivados de leche consumidos.



Gráfica 8: Origen del queso consumido.





**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
BANCO DE SANGRE**

BS2

GRUPO Y RH _____ FECHA _____ FOLIO _____

NOMBRE _____ SEXO: M ___ F ___ EDAD _____ EDO. CIVIL _____
 DOMICILIO _____ TELEFONO _____
 CALLE _____ NUMERO _____ COLONIA _____
 MUNICIPIO/DELEGACION _____ ESTADO _____ C.P. _____

FECHA	Hb	Hto	RPR	BRUCELLA	AgHbs	VIH	VHC	CHAGAS	PALUDISMO	OTRAS

ESCOLARIDAD ___ PROFES. ___ MEDIO SUP. ___ SECUND. ___ PRIM. ___ LEE/ ESCRIBE ___ ANALFABETA ___
 OCUPACION _____
 TIPO DE DONACION: FAM ___ ALTRUISTA ___ DIRIGIDA ___ AUTOLOGA ___ AFERESIS ___ TIPO ___ OTRA ___
 DONACIONES PREVIAS: SI ___ NO ___ EUD. _____ No. DE DONACIONES EN EL AÑO ___ SITIO _____
 NOMBRE DEL PACIENTE _____ PARENTESCO _____
 SERVICIO O PABELLON _____ FIRMA _____ ACEPTO DONAR VOLUNTARIAMENTE: _____

INDICADORES GEOGRAFICOS:
 ORIGINARIO DE: _____ RESIDENCIA ACTUAL _____
 RESIDENCIA ULTIMOS 5 AÑOS _____
 EN LOS ULTIMOS 5 AÑOS RESIDENTE O PROCEDENTE. PALLIDISMO CHAGAS BRUCELLA DENGUE NEGATIVO
 DE ZONAS ENDEMICAS DE; _____ _____ _____ _____
 VIAJE RECIENTE A ZONAS ENDEMICAS DE: _____ _____ _____ _____
 ESPECIFIQUE LUGAR Y FECHA: _____

ANTECEDENTES:

1.- CONTACTO CON ENFERMOS DE HEPATITIS, SI ___ NO ___ Quién? _____

2.- ¿ALGUNA VEZ LE HAN REALIZADO DETECCION DE VIH o AgHbs Otro? _____
 A USTED: SI ___ NO ___ CUANDO _____ A SU PAREJA: SI ___ NO ___ CUANDO _____

3.- ANTECEDENTES PERSONALES:

	SI	NO		
ALCOHOLISMO	_____	_____	CANTIDAD/MES/ml. _____	BEBIDA HABITUAL _____
				SI NO
TOXICOMANIAS	_____	_____	TIPO: _____	ETRETINATO _____
Tx DENTAL REC.	_____	_____	TIPO: _____	Qx MAYOR REC. _____
Qx MENOR REC.	_____	_____	TIPO: _____	ALERGIA _____
INMUNIZACIONES	_____	_____	TIPO: _____	Fecha aplicación _____

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.A.
Organismo descentralizado.

México D.F. a de de 199 .

CARTA INFORMATIVA Y DE AUTORIZACION PARA PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO DE: 'PREVALENCIA DE BRUCELOSIS EN CANDIDATOS A DISPONENTES DE SANGRE DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO'.

ES MI VOLUNTAD PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE ESTE PROTOCOLO, COMPROMETIENDOME A ACUDIR A LAS CITAS NECESARIAS, ASI COMO PARTICIPAR DE LOS ESTUDIOS NECESARIOS, CONOCIENDO EL DESARROLLO DE ESTOS, Y DE SER NECESARIO ACEPTO RECIBIR TRATAMIENTO MEDICO Y SEGUIR LAS INSTRUCCIONES MEDICAS PARA EL CONTROL DE LA BRUCELOSIS.

DISPONENTE.

TESTIGO

Dra. Julieta Rojo Medina.

Responsable de protocolo.

**Dr. Antonio Hernández
Bastida**

Médico residente de M.I.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. SSA. BANCO DE SANGRE

NOMBRE:
DIRECCION:
D.F.

ESTADO DE MEXICO.

EDAD:

SEXO:
FOLIO:

TIPO DE LECHE CONSUMIDA:	VACA	CABRA	COMERCIAL	ESTABLO
	BRONCA			
TIPO DE QUESO CONSUMIDO	COMERCIAL	SIN MARCA	VACA	CABRA
OTRO DERIVADO:	COMERCIAL	SIN MARCA	VACA	CABRA

INTERROGATORIO CLINICO:					
CAFALEA	SI	NO	ARTRALGIAS	SI	NO
DIARREA	SI	NO	NAUSEA	SI	NO
VOMITO	SI	NO	FIEBRE	SI	NO
TOS	SI	NO	CATARRO	SI	NO
ASTENIA	SI	NO	ADINAMIA	SI	NO
ATAQUE AL ESTADO GENERAL				SI	NO

SEROLOGIA	<i>HUDDLESON</i>	<i>ROSA DE BENGALA</i>
-----------	------------------	------------------------

CLINICAMENTE ENFERMO	SI	NO
REQUIERE MANEJO MEDICO	SI	NO
REQUIERE INTERNAMIENTO	SI	NO

TRATAMIENTO

COMENTARIO

BIBLIOGRAFIA

- 1) Díaz Pérez F. Infecciones por brucelas En: Enfermedades Infecciosas, G. Verger Arau. Editorial Doyma España 1989.
- 2) Fox A; Diaz R; Ariza J. Brucela. en Enfermedades infecciosas y microbiología clínica . Vol 1 Evelio J.Perea. Edit Doyma España 1990.
- 3) López Merino A; Migranas Ortiz R; Perez Miravate A. Seroepidemiology of brucellosis in Mexico. Salud Pública Mex. 1992 Mar-April, 34 (2): 230-40.
- 4) Magos López C, Sanchez Villareal F; Tapia Conyer R. The national serum bank. Salud Pública Mex. 1992 Mar-April, 34 (2): 136-47.
- 5) Alballa SR; Epidemiology of human brucellosis in souther Saudi Arabia. J Trop Med Hyg 1995 Jun;98 (3): 185-89.
- 6) Gaviña Ruiz MM; Cardona Castro NM. Evaluation and comparison of different blood culture techniques for bacteriological isolation of salmonella and brucella abortus. J Clin Microbiol. 1995 Apr 33(4): 868-71.
- 7) Gandara B; Zheludkow MM; Chernysheva MI. An evaluation of the effectiveness of laboratory diagnostic methods of brucellosis. Zh Mikrobiol epidemiol immunobiol. 1994 Jul-Aug (4):55-8.
- 8) Yaguspky P. Detection of brucella mellitensis by BACTER NR660 blood culture system. J Clin Microbiol. 1994 Aug 32; (8): 1899-901.
- 9) Aldomy F.M.; Jahans KL; Altazari LH. Insolation of brucella mellitensis from aborting ruminants in Jordan. J Comp Pathol. 1992 Aug; 107 (2) 239-42.
- 10) Milkobich J D; Boyce JM. Especies Brucela en Enfermedades infecciosas principios y práctica. Mendell/Douglas/Bennett. Edit Panamericana 1994.
- 11) Chommel BB; Debess EE; Mangiamele DM; Reilly KF; Farver TF. Changing trend in the epidemiology of human brucellosis in California from 1972 to 1992: A shift toward foodborne transmission. J Infec Dis , 1994 Nov, 170 (5): 1216-23.
- 12) Trout D; Gomez TM; Bernard BP; Muller Ca . Outbreak of brucellosis at the United States pork packing plant. J Occup Environ Med 1995 Jun; 37 (6) 607-703.
- 13) Rodolf JC: Southwestern internal medicine conference: Brucellosis: Don't let it get your goat Am J Med Sci. 1994 Jan: 307(1): 64-75.
- 14) Moreno Lafon MC; López Merino A; López Santiago R. Cells response to salt extracatable and sinicated brucella mellitensis 16M antigen in human brucellosis. An Inter Med 1993 Mar: 165 (23) 78-85.
- 15) Chia JK; Kennedy CA; Ponsillo MA. Fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia in 39 years old hispanic woman. Rev Infec Dis 1990, Jul-Aug;12 (4) 636-43.
- 16) Rajapakse CN. Bacterial infeccions: Osteoarticular brucellosis. Bailleres Clin Rheumatol. 1995 Feb;9(1):167-77
- 17) Benjamin B; Khan MR: Hip involvement in childhood brucellosis. J. Bone Join surg Br. 1994 Jul;76(4) 544-7.
- 18) Hafim MA; Ayub A; Abdukaerem A. Brucella peritonitis. J Infect. 1993 sep,27 (2):169-72.
- 19) McLean DR; Russell N; Khan MY. Neurobrucellosis: Clinical and therapeutics features. Clin Infec Dis. 1992 Oct;15(4):582-90
- 20) Salmeron Y; Rodríguez Z; Manzano L; Vaquer S: Impaired activity of natural killer cells in patients with acute brucellosis. Clin Infec Dis. 1992 Nov; 15(5): 764-70
- 21) Goldbaum FA; Rubbi CP; Wallach JC: Differentiation between active and inactive human

- brucellosis by measuring antiprotein humoral immune responses. *J Clin Microbiol.* 1992 Mar; 30(3): 604-7.
- 22) Johnson AT; Dicksons PC; Adams V: Human brucellosis in american people. *Am Coll Phis* 1994 Sep; 17(suppl 2) 1890-2005.
 - 23) Pedro-Pons A; Ferreras F. *La brucelosis humana.* Edit Salvat. España. 1967.
 - 24) F Diaz P. Brucelosis. En *Tratado de Medicina Interna.* Ferreras Edit Mosby-Doyma 1997.
 - 25) Howell GE. Case report brucella osteomyelitis a difficult diagnosis. *J R Nav Med Ser.* 1995 Winter, 80(3):136-39.
 - 26) Al Shaed MS; Sharif HS; Haddad MC: imaging features of musculoskeletal brucellosis. *Radiographics.* 1994 Mar; 14(2)333-48.
 - 27) Gotuzzo E; Carrillo C; Guerra J; et al: An evaluation of diagnostic methods for brucellosis the value of bone marrow culture. *J Infect Dis* 1986 153: 122-25.
 - 28) Figueroa DR; Rojas RL; Marcano TS; Brucellosis in pregnancy course and perinatal result, *Gynecol Obst Mex.* 1995 May; 63:190-5.
 - 29) Challoner KR; Riley KB, Larsen LA: Brucella meningitidis. *Am J Emerg Med* 1990 Jan; 8(1):40-2.
 - 30) Solomon HE; Jackson D: Rapid diagnosis of brucella mellitensis in blood: some operational characteristics of the BAC-ALERT. *J. Clin Microbiol.* 1992 Jan 30(1): 222-24
 - 31) Allen L. Pusch MD: Pruebas serológicas diagnósticas de las sífilis y otras enfermedades. En: *Diagnóstico clínico por el laboratorio.* Y. Davisohn, J.B. Henry. Edit Salvat México 7 edición.
 - 32) *Manual de procedimientos en laboratorio.* Laboratorios médicos del Chopo. México 1996.
 - 33) Martínez CJ; Hernandez RI; Marias HA; Cervera LA; Desecho injustificado de sangre de transfusion por anticuerpos contra brucella. *Rev Invest Clin* 1996 Julio-Agosto 48(4) 297-300.
 - 34) Al Sahed MS; Sharif HS; Hadda MC; Aabed MY. Imaging features of musculoskeletal brucellosis. *Radiographics* 1994 Mar; 14(4):333-48
 - 35) Colmenero JD; Fernandez GL, Agundez JA: Possible implications of doxicycline-rifampin interactions for treatment of brucellosis. *Antimicrob Agents Chemoter.* 1994 Dec; 38(12)2798-802.
 - 36) Rodriguez Zapata M; Garro Herranz A; De la Morena F. J. Comparative study of two regiments in the treatment of brucellosis. *Chemotherapy* 1987; 6 (suppl 2): 360-2.
 - 37) Akova M; Uzum O; Akain HS; Hayran M; Unal S. Quinolones in treatment of human brucellosis: Comparative trial of ofloxacin-rifampin vs doxycycline-rifampin. *Antimicrob Agent Chemoter.* 1993 Sep; 37 (9):1831-4.
 - 38) Montejo JM; Alberola J; Gonzalez ZP: Open randomized therapeutic trial of six antimicrobial agents in the treatment of human brucellosis. *Clin infec Dis.* 1993 May, 16(5) 671-6.
 - 39) Khuri Bulos; Daud AH; Hazab S: Treatment of childhood brucellosis: result of prospective trial 113 childrens. *Pediatr Infect Dis J.* 1993 May; 12 (5) 377-81.
 - 40) Lang R; Dagan R; Potasman Y: Failure of ceftriazone in the treatment of acute brucellosis. *Clin Infect Dis J.* 1992 Feb; 14(2):506-9.
 - 41) Hall WH: Modern chemotherapy for brucellosis in humans. *Rev infect Dis.* 1990 Nov-Dic 12(6) 1060-99.
 - 42) Al Sibaa MB; Halim MA; El Shaker MM; Efficacy ciprofloxacin for treatment of brucella mellitensis infections. *Antimicrob Agents Chemoter,* 1992 Jan 36(1):150-2.
 - 43) Figueroa DR; Rojas Rodriguez L. Marcano TS: Brucellosis in pregnancy course and perinatal result. *Gynecol Obst Mex.* 1995 May 63:190-5.
 - 44) Printz S; Raptopoulou GM; Orphanua KH; Lagre F: Immunotherapy in cronic brucellosis. Effect of

- levamisole and interferon, mechanisms of action and clinical value. *Antimicrob Agent Chemoter.* 1994 Dec; 38(2) 2798-802.
- 45) Al Kassab AS; Nur MA; Malink MD: Evaluation of serum C reactive protein in the diagnosis of arthritic and no arthritic brucellosis. *J Trop Med Hyg.* 1991 Apr; 94(2) 2139-41.
 - 46) Norma oficial Mexicana NOM 003-SSA2 1993. para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. Secretaría de Salud.
 - 47) Dr. Jorge Manuel Santiago Vazquez. Analisis de la situación de la cobertura de las pruebas de detección de enfermedades transmisibles por transfusión y control de calidad de los bancos de sangre. Centro estatal de la transfusión. CETS. Zacatecas. Tomado del Taller de control de calidad en bancos de sangre en México Cocoyoc Morelos México. Mex 2,3 y 4 de oct 1995.
 - 48) Analisis de la situación de la cobertura de las pruebas de detección de enfermedades transmisibles por transfusión y control de calidad de los bancos de sangre. CETS. Chihuahua. Tomado del Taller de control de calidad en bancos de sangre en México Cocoyoc Morelos México. Mex 2,3 y 4 de oct 1995.
 - 49) Ocejo R.A. Analisis de la situación de la cobertura de las pruebas de detección de enfermedades transmisibles por transfusión y control de calidad de los bancos de sangre. Centro estatal de la transfusión. CETS. Veracruz. Tomado del Taller de control de calidad en bancos de sangre en México Cocoyoc Morelos México. Mex 2,3 y 4 de oct 1995.
 - 50) Zapata Menchaca, Nava, Tapia. Analisis de la situación de la cobertura de las pruebas de detección de enfermedades transmisibles por transfusión y control de calidad de los bancos de sangre. Centro estatal de la transfusión. CETS. Hidalgo. Tomado del Taller de control de calidad en bancos de sangre en México Cocoyoc Morelos México. Mex 2,3 y 4 de oct 1995.
 - 51) Dr. Ernesto Beumo Zuñiga. Analisis de la situación de la cobertura de las pruebas de detección de enfermedades transmisibles por transfusión y control de calidad de los bancos de sangre. Centro estatal de la transfusión. CETS. Manzanillo, Colima. Tomado del Taller de control de calidad en bancos de sangre en México Cocoyoc Morelos México. Mex 2,3 y 4 de oct 1995.