

112361/10



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA

Scroprevalencia de anticuerpos anti-*Brucella* en
disponentes de sangre con fines terapéuticos en
3 bancos de sangre del Instituto Mexicano del
Seguro Social.

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PATOLOGIA CLINICA
PRESENTA:
DR. JUAN CARLOS TORRES PADILLA



ASESORES: DR. EN C. AHIDE LOPEZ MERINO
DRA. ROSA MA. GARCIA ESCAMILLA
DR. JOSE NATALIO GUTIERREZ GARCIA

MEXICO, D. F.

OCTUBRE AÑO 2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

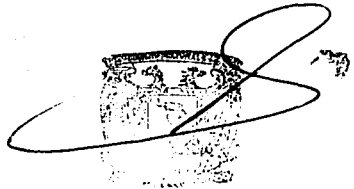


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



Título de la Tesis:

"Seroprevalencia de anticuerpos anti - *Brucella* en disponentes de sangre con fines terapéuticos en 3 bancos de sangre del Instituto Mexicano del Seguro Social," A. M.

DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Vo Bo. Dr. Rubén Argüero Sánchez.

Director del Hospital de Cardiología del
Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

Vo Bo. Dr. Juan Carlos Necoechea Alva.

Jefe de la División de Educación Médica
e Investigación del Hospital de Cardiología
del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.



HOSP. DE CARDIOLOGIA
C.M.N. SIGLO XXI
DIV. DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION.

Vo Bo. Dr. Alonso Peña González.

Subjefe de la División de Educación Médica
e Investigación del Hospital de Cardiología
del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.



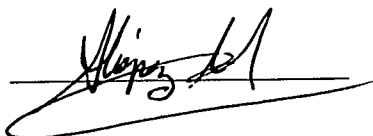
HOSP. DE CARDIOLOGIA
C.M.N. SIGLO XXI
DIV. DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Vo Bo. Dra. Rosa Ma. García Escamilla.
Profesora Titular del Curso de Postgrado en
Patología Clínica del Hospital de Cardiología
del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.
Directora de la Tesis.



Vo Bo. Dra. Ahidé López Merino.
Profesora Investigadora y Titular C de la
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
del Instituto Politécnico Nacional.
Directora de la Tesis.



Vo Bo. Dr. José Natalio Gutiérrez García.
Epidemiólogo del Hospital de Cardiología
Del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.
Director de la Tesis.



AGRADECIMIENTOS:

El éxito jamás es individual, es siempre compartido y depende de muchas personas. Por su valiosa colaboración en estudio, quiero agradecer de manera muy especial a los siguientes profesionales que me brindaron incondicionalmente su apoyo en esta investigación. Gracias nuevamente a todos:

QBP: Roberto Migranas Ortíz: Gerente General de Laboratorios MICSA.

Dra. Barbara Novelo Garza: Directora. BCS "La Raza" del IMSS.

Dra. Araceli Malagón Martínez: Jefe de Educación Médica. BCS "La Raza" del IMSS.

QFB. Luz del Carmen Mávila Lara: Jefe del Laboratorio. BCS "La Raza" del IMSS.

Dr. Benny R. Palomares Martínez: Director. Banco de Sangre del HGZ 25 del IMSS.

QFB: Julia Flores Aguilar: HGZ 25 del IMSS.

Dr. Raúl Ambríz Fernández: Director. BCS Siglo XXI del IMSS.

Dra. Rebeca Rivera López: Jefe del Laboratorio. BCS Siglo XXI del IMSS.

DEDICATORIA:

Mi incommensurable agradecimiento al creador por darme la oportunidad de realizar todos
mis anhelos.

Gracias Alis por tu apoyo, cariño, respeto, por ser ejemplo y guía en mi vida. Al Dr. Sergio
Aguilar, maestro y amigo que siempre está a mi lado.

A las personas que a lo largo de la Residencia en la especialidad de Patología Clínica me
brindaron su sabiduría con vehemencia y viveza: Dr. Rubén Argüero Sánchez, Dr.
Armando Mansilla Olivares, Dra. Ahidé López Merino, Dra. Patricia Escalante, Dr. José
N. Gutiérrez, Dra. Nohemi Castillo, M en C. Abigail Aguilar, Dr. Rubén López Martínez,
Dra. Rosa Ma. García Escamilla, Dra. Gloria Reyes, Dra. Malva Mejía, QFB. Elisita
Quintanar, y a todos aquellos que por omisión olvidé mencionar y me transmitieron su
invaluable conocimiento.

A mis compañeros de residencia porque tenemos una aspiración en común: Dra. Azucena
Rulz, Dr. Daniel Meráz, Dr. Roberto Miranda, Dra. Leticia Piedras, Dr. Alexis Galván, Dr.
Gamaliel Benítez y Dr. Walter Quintero (RIP).

A Emilio Ameo por tu valor y lealtad a la vida, Gabriela Hernández por estar siempre
conmigo, Adrián Azueta por tu amistad, Vicente Aristi por tu sencilla manera de ver la
vida, Natividad García por tu calidez humana y a Carolina Villareal, mi niña.

A María del Carmen Torres (RIP), porque siempre fuiste grande.

ÍNDICE :

TEMA:	PÁGINA:
PRESENTACIÓN	01
OBJETIVOS	02
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	03
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	09
HIPÓTESIS	10
VARIABLES	11
DISEÑO DEL ESTUDIO	12
MATERIALES Y MÉTODOS	13
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
RECURSOS Y FACTIBILIDAD	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
RESUMEN	33

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA.**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.**

**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL.
ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS BIOLÓGICAS.**

TESIS DE ESPECIALIDAD

TÍTULO:

**Seroprevalencia de anticuerpos anti-*Brucella* en donantes de sangre con fines terapéuticos
en 3 bancos de sangre del Instituto Mexicano del Seguro Social.**

PRESENTA:

**Dr. Juan Carlos Torres Padilla.
Residente de segundo año de la Especialidad en Patología Clínica.
HCCMN Siglo XXI. IMSS. México, D.F.**

ASESORES:

**Dr. en C. Ahidé López Merino.
Profesora e Investigadora de la ENCB-IPN. México, D.F.
Investigador Nacional.**

**Dra. Rosa Ma. García Escamilla.
Profesora Titular del Curso en la Especialidad
de Patología Clínica.
HCCMN Siglo XXI. IMSS. México, D.F.**

**Dr. José Natalio Gutiérrez García.
Epidemiólogo.
HCCMN Siglo XXI. IMSS. México, D.F.**

OBJETIVO GENERAL:

a).- Detectar anticuerpos anti-*Brucella* en los disponentes de sangre con fines terapéuticos en 3 bancos de sangre del Instituto Mexicano del Seguro Social en el Distrito Federal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

a).- Identificar la seroprevalencia de anticuerpos anti-*Brucella* en disponentes de sangre con fines terapéuticos de 3 bancos de sangre del IMSS.

b).- Comparar la tasa de seroprevalencia obtenida por el INDRE-SSA y la resultante en esta investigación.

c).- Comparar a los seropositivos con la ocupación, procedencia, edad y sexo para identificar si existen o no diferencias estadísticamente significativas.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:

La brucelosis es una enfermedad infectocontagiosa que es característica del ganado bovino, caprino y porcino, a los que conduce al aborto. Los contagios son frecuentes a partir de las secreciones genitales, envolturas fetales y a través de los residuos placentarios, que es donde abundan las bacterias. El período de abortos y partos se sitúa entre los meses de Febrero y Junio, lo que ocasiona un predominio estacional de las primoinvasiones por *Brucella* ⁽¹⁾.

El género *Brucella* oficialmente comprende seis especies: *melitensis*, *abortus*, *suis*, *ovis*, *canis* y *neotomae* ⁽²⁾.

Microscópicamente son cocobacilos Gram negativos o bacilos cortos, inmóviles, que no forman esporas. Se desarrolla en: gelosa chocolate, gelosa sangre y agar soya-tripticasa y requieren CO₂ al 5% ó 10%, en el primoaislamiento. En medios de cultivo claros forman colonias translúcidas de 1 a 3 mm de diámetro. Producen catalasa, oxidasa y ureasa. Presentan un metabolismo oxidativo por lo que no fermentan carbohidratos y son indol negativos ⁽³⁾.

Las especies *melitensis*, *abortus* y *suis*, poseen complejos lipopolisacáridos en su pared celular, con antígenos de superficie mayores denominados "A" y "M" al igual que *Yersinia enterocolitica* O:9 ⁽⁴⁾. Predomina el "A" en *B. abortus* y el "M" en *B. melitensis*. El lipopolisacárido o endotoxina está presente en la membrana externa y no difiere mucho a la producida por otras bacterias entéricas.

Actualmente se acepta la similitud a ciertas bacterias de plantas que a alguna bacteria patógena de animales. El análisis secuencial de los rRNA 16s, ha revelado algunas relaciones filogenéticas de *Brucella*: la relación más estrecha la tiene con *Ochrobactrum anthropi*, que es

una bacteria del ambiente asociada a infecciones oportunistas. Menos relacionadas pero situadas dentro del mismo subgrupo alfa 2 de la clase Proteobacteria, se encuentran *Agrobacterium*, *Phyllobacterium* y *Rhizobium*, ⁽⁵⁾ bacterias patógenas de plantas que poseen múltiples replicones, plásmidos y capacidad para crecer intracelularmente ⁽⁶⁾.

Genéticamente y basados en la alta homología de DNA-DNA ⁽⁷⁾ de sus miembros se considera que *Brucella* es un género monoespecífico con variante de única especie que es *B. melitensis*. El hombre es susceptible a cualquiera de las cuatro primeras especies y algunos de sus biovars aparte de identificarse bioquímicamente, se diferencian por la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) ⁽⁸⁾ ya que se considera que *B. ovis* y *B. neotomae* poseen una baja virulencia que las restringe solo a ciertos huéspedes. El aislamiento de *Brucella* a partir de algunas especies de mamíferos marinos, ha complicado aún mas la clasificación de este controvertido género y han denominado *B. maris* de manera no oficial a la especie formada por cepas provenientes de los cetáceos y de las focas ^(9,10).

Los huéspedes animales, excretan bacterias junto con los tejidos y otros productos del aborto así como excreciones genitales que contaminan los sitios donde se encuentran, pernactan o abrevan, contaminando el suelo, los traspacios, corrales, la paja de las camas, el agua de arroyos, canales y pozos ⁽¹¹⁾ y también la excretan en la leche ^(12,13).

El humano la puede adquirir mediante:

- a).- Exposición ocupacional.
- b).- Contacto con ambientes y consumo de alimentos contaminados.
- c).- Transmisión de persona a persona: solo existen reportes de que la transmisión se produjo por vía sexual. De mayor importancia es la infección como resultado de transfusiones de sangre ⁽¹⁴⁾ o de un trasplante de tejido. El que representa un riesgo mayor es el de médula ósea

(15). Otra manera de transmisión es de la madre al hijo a través de la leche materna o de la placenta produciendo aborto o brucelosis en el recién nacido.

d).- Riesgo laboral: el personal de laboratorio encargado de la producción de vacunas, antígenos y procesadores de especímenes clínicos encaminados a la detección del agente se encuentran en riesgo de adquirir la enfermedad a través de aerosoles (16).

La sangre fresca es peligrosa para aquellos individuos que acostumbran consumirla natural o mezclada, igual es el caso para aquellas fracciones sanguíneas de uso terapéutico obtenidas en los bancos de sangre en la cual el donador padezca de brucelosis no diagnosticada o subdiagnosticada (17) tal como lo han notificado algunos autores, y no haya sido detectada oportunamente. La leucoreducción no elimina a las bacterias de los productos sanguíneos, esto se explica por el mecanismo de patogenicidad, pues los diferentes tipos virulentos de *Brucella* infectan tanto células fagocíticas como no fagocíticas y despliegan una variedad de mecanismos para evitar o suprimir la respuesta bactericida de estas células (18). Las brucelas que se encuentran en fase lisa, sobreviven con mayor eficiencia que las que están en fase rugosa, probablemente el lipopolisacárido (19,20) liso (S-LPS) tenga un rol importante en ella (21).

La respuesta del sistema inmune del huésped hacia bacterias intracelulares (22) facultativas como *Brucella*, es de tipo humoral y celular con acción de los linfocitos CD4+ Y CD8+(23), siendo la del tipo celular la de mayor importancia porque se le relaciona con la inmunidad protectora, induciendo a la producción de anticuerpos como IgA, IgM, IgG e IgE (24).

La mayoría de los autores coinciden en considerar un período de incubación comprendido entre 1 a 5 semanas (25).

La brucelosis es una de las zoonosis más importantes del país porque además de su impacto en la salud pública (26), es una enfermedad invalidante para el humano y provoca importantes

pérdidas económicas en la ganadería nacional. La Secretaría de Salud ha incluido a la brucelosis NOM-022-SSA2-1994 ⁽²⁷⁾ , para la prevención y control de la brucelosis en el hombre en el primer nivel de atención.

En los Bancos de Sangre a nivel Nacional se emplea la Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993 para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos ⁽²⁸⁾ , señalando en el apartado 5.3.4 que serán causa de exclusión permanente “los que tengan cualquiera de los antecedentes personales que se enlistan a continuación”: puntualizando en el inciso e).- “Brucelosis, con persistencia de positividad en la prueba serológica”. Sin embargo, en el apartado 7.2.1 “Con antecedentes de haber padecido residir en zonas de riesgo para brucelosis, cualquiera de las pruebas serológicas siguientes:

- Aglutinación en placa con antígeno teñido con rosa de bengala.
- Aglutinación en presencia de 2 mercaptoetanol.
- Otras que indique la Secretaría”.

En el Programa Prioritario de Zoonosis , así como en el proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-007-ZOO-1993 ⁽²⁹⁾ ; se han establecido estrategias básicas que incluyen la atención estratificada de acuerdo con la situación epidemiológica.

La brucelosis en el humano es una enfermedad sistémica y el cuadro clínico tiene 3 etapas: aguda, subaguda y crónica, no tiene signos ni síntomas patognomónicos y cuando se manifiesta son de naturaleza proteiforme. En la etapa aguda la fiebre se presenta en 95% a 98%, escalofrío 69% a 85%, diaforesis 85% a 88% y en menor porcentaje: cefalea, anorexia, fatiga, mialgias, pérdida de peso y hepatoesplenomegalia en 20% a 40% de los casos ⁽³⁰⁾ .

En la biometría hemática, los leucocitos rara vez exceden los 10,000 / mm³ mas la leucopenia y la linfocitosis es lo característico en los pacientes bacterémicos. En la fase subaguda por lo general se realiza el diagnóstico de fiebre de origen oscuro, pero la disociación entre pulso-

temperatura puede orientar al diagnóstico de brucelosis; en ocasiones el único hallazgo clínico es la hepatoesplenomegalia. Otras fases observadas son: aguda, crónica y persistente.

La recaída se va a presentar dependiendo del tratamiento instituido y en promedio es del 15%, después de dos a tres meses de haberlo concluido. Las complicaciones observadas son las siguientes: esqueléticas, neurobrucelosis, genitourinarias, endocárdica, pulmonar, hematológicas (con invasión a médula ósea), tiroideas, colitis ulcerativa, oftálmicas y cutáneas (31).

El tratamiento farmacológico de la brucelosis humana es con base en los esquemas de la Norma Oficial Mexicana 022-SSA2-1994 y la Organización Mundial de la Salud (32).

El diagnóstico de la brucelosis en el hombre no se realiza basándose en los aspectos clínicos ya que la enfermedad se presenta con variedad de manifestaciones. Por tal motivo es esencial practicar el estudio bacteriológico complementado con el serológico, así como realizar una historia clínica muy detallada incluyendo los antecedentes personales de tipo epidemiológico. Se aísla de diversas fuentes, la sangre (33,34,35) es el material que se emplea con mayor frecuencia para realizar el cultivo bacteriológico. Actualmente existen otras técnicas de aislamiento y el PCR (36) que es un método indirecto para evidenciar a *Brucella spp* en la sangre.

Las pruebas que emplean células completas como antígeno son: la de Rosa de Bengala (RB) que se utiliza de escrutinio, por ser la más rápida y sensible, los resultados deben ser confirmados bacteriológica y serológicamente, con: 1).- Aglutinación Estándar (AEM), 2).- Aglutinación con 2 Mercaptoetanol (2-ME) ambas se realizan en microplaca y 3).- Coombs indirecto (37,38). Otras pruebas (39,40) que emplean extractos conteniendo S-LPS son: Inmunoensayo enzimático indirecto (ELISA) y doble difusión en gel o con proteínas solubles: ELISA indirecto y contraimmunoelectroforesis.

La evolución de las inmunoglobulinas se puede medir empleando ELISA-IgM⁽⁴¹⁾ o la prueba de AEM por su buena correlación. Una vez concluido el tratamiento algunos pacientes persisten con títulos de IgM durante un año posterior al tratamiento. Los pacientes que sufren recaídas o reinfecciones presentan incremento en las IgG, determinadas mediante ELISA-G o por la prueba 2-ME. Entre estas no existe la misma correlación mencionada para AEM/ELISA-M y la diferencia se debe a que la prueba de ELISA-G determina tanto anticuerpos aglutinantes como los que no aglutinan, por lo tanto los títulos obtenidos con ELISA-G son de mayor magnitud que los obtenidos con 2-ME, la que solo determina IgG aglutinantes. Es importante correlacionar el isotipo y el título de los distintos anticuerpos anti-*Brucella* con el curso clínico que siga la infección. Si no se observa disminución en el título de anticuerpos IgG, una vez concluido el tratamiento, es necesario realizar nuevamente evaluación del paciente ya que podría presentar recaída o focalización de la bacteria en algún órgano, que lo conduce a brucelosis crónica. Algunos pacientes desarrollan anticuerpos del isotipo IgA sérica e IgE, cuya función se desconoce, se les ha relacionado con episodios alérgicos o de dermatitis por *Brucella*. El diagnóstico serológico recomendado es aquel realizado con antígenos (RB, AEM, 2-ME, Coombs indirecto y otros) preparados con suspensiones de *Brucella abortus* cepa 119-3 en fase lisa y que hayan pasado por un proceso de control de calidad y de estandarización, con lo cual se garantizan los resultados medidos como sensibilidad, especificidad y reproducibilidad^(42,43) características que no todos los antígenos que hay en el comercio cumplen íntegramente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La brucelosis es una antropozoonosis cosmopolita y en México ocupa un lugar importante por su prevalencia. Existen datos representativos de brucelosis humana en los estados del centro del país, en donde los más afectados, de acuerdo al estudio seroepidemiológico del Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE) de la Secretaría de Salud (SS)⁽²⁶⁾ son: Estado de México (13.50%), Distrito Federal (3.98%), Puebla (1.83%), Hidalgo (1.34%), Querétaro (0.97%), Tlaxcala (0.66%) y Morelos (0.24%).

Datos sobre estudios seroepidemiológicos de brucelosis en Bancos de Sangre publicados en la literatura no existen en forma representativa y es importante realizar esta investigación en los Bancos de Sangre del Distrito Federal (DF), seleccionados por su ubicación geográfica y por su vecindad con el Estado de México y la capital de la República Mexicana, el cual posee el primer lugar de frecuencia en el país, seguido de la Ciudad de México en duodécimo lugar. Será realizado el análisis de sueros sanguíneos humanos que correspondan a los disponibles de sangre con fines terapéuticos que acudan al área de estudio, con el fin de comparar la tasa de seroprevalencia obtenida en la encuesta del INDRE-SS y los resultados obtenidos en este estudio, y si la frecuencia resultante es significativa, se sugieran incluirse como pruebas de rutina en la búsqueda de anticuerpos anti-*Brucella* en los Bancos de Sangre y no solo en las zonas calificadas como "endémicas" por la Norma Oficial Mexicana emitida por la Secretaría de Salud y las Subsecretarías correspondientes.

HIPÓTESIS:

H1: La seroprevalencia de anticuerpos anti-*Brucella* en los Bancos de Sangre del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS): Centro Médico Nacional Siglo XXI, Centro Médico Nacional "La Raza" y HGR 25 de la Ciudad de México, será mayor que la notificada por la encuesta nacional seroepidemiológica del INDRE-SSA realizada en población abierta.

H2: La seroprevalencia de anticuerpos anti-*Brucella* en el Banco de Sangre del Centro Médico Nacional "La Raza" será mayor que la observada en los Bancos de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI y del HGR 25.

H0: En los resultados obtenidos en esta investigación no existirán diferencias estadísticas significativas entre los Bancos de sangre estudiados ni en lo reportado por la encuesta nacional seroepidemiológica del INDRE-SSA.

VARIABLES DEPENDIENTES:

Anticuerpos anti-*Brucella* determinados por las siguientes técnicas:

- a).-Rosa de Bengala: positiva o negativa.**
- b).-Aglutinación Estándar en Microplaca y con 2 Mercaptoetanol, con títulos \geq 1:20.**

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Sexo.

Ocupación.

Procedencia por estados.

Edad.

Grupo de actividad.

Grado de estudios académicos.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

El tipo de estudio de la investigación fue de seroprevalencia y de corte transversal , de una sola determinación y desde el punto de vista del fenómeno de acuerdo al momento histórico: prospectivo. Por la metodología utilizada fue observacional y comparativo. La recolección de datos se hizo a través del sistema de cómputo y expediente del donante de sangre con fines terapéuticos empleado en cada Banco de Sangre.

Los resultados se expresaron mediante el uso de cuadros y gráficos de frecuencia.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el uso de las medidas de tendencia central y de dispersión.

MATERIALES Y METODOS:

Universo de Trabajo:

El estudio se llevó a cabo en disponentes de sangre con fines terapéuticos seleccionados para donación, previa historia clínica, examen médico y pruebas de laboratorio, con base a la Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993 ⁽²⁸⁾ en el apartado 5.1 al 5.4.2. en los Bancos de Sangre seleccionados.

El procesamiento de los sueros se realizó en el Laboratorio de Microbiología General de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB) del Instituto Politécnico Nacional (IPN) acorde con el manual de procedimientos para el diagnóstico de brucelosis empleado en el propio laboratorio.

Los sueros se obtuvieron por centrifugación a 2, 500 rpm durante 5 minutos. A todos los sueros seleccionados en forma aleatoria se les practicó la prueba discriminativa RB y los métodos cuantitativos de AEM y con 2-ME; bajo su empleo se consideró como resultado positivo títulos $\geq 1:20$ además de la prueba positiva cualitativa de RB.

Criterios de inclusión:

- 1).- Fueron incluidos al inicio de la investigación solo aquellos disponentes que aprobaron el examen médico y donaron sangre.
- 2).- Del mismo modo, se incluyeron solo aquellas personas procedentes de los estados de: México, Hidalgo, Morelos, Puebla, Tlaxcala, Distrito Federal y Querétaro para evitar sesgos por la situación geográfica.

Criterios de no inclusión:

- 1).- Se rechazaron aquellos disponentes que al haber aprobado el examen médico y durante el procedimiento de extracción sanguínea, ésta haya sido interrumpida por alguna situación operacional como lo es la ruptura del sistema cerrado.
- 2).- No se incluyeron:
 - a).- Las donaciones interrumpidas debido a circunstancias propias del disponente como es la presentación involuntaria de lipotimia.
 - b).- Los disponentes con diagnóstico previo de brucelosis, avalado por algún facultativo y exámenes microbiológicos e inmunológicos específicos.
 - c).- Los sueros con hemólisis o lipemia (quilosos) ya que alteran los resultados de las pruebas serológicas a emplear (producen falsos positivos) además de las muestras que no se acompañaron de los datos completos del disponente.

El punto de vista psicológico careció de implicación para el donador, biológicamente conllevó a los riesgos mínimos de flebotomía y socialmente no tuvo implicaciones éticas por parte del grupo de investigadores dada la naturaleza del estudio de corte transversal.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Previo al análisis estadístico se procedió a recabar el número total de disponentes efectivos que se reciben por año en cada uno de los bancos de sangre seleccionados, como se observa en el cuadro 1, y de allí hacer la distribución porcentual del tamaño total de la muestra de acuerdo al número de disponentes efectivos recibidos por año.

Cuadro 1: Relación de disponentes efectivos de sangre con fines terapéuticos procedentes de los Bancos de Sangre Seleccionados para la investigación.

MES	BANCO CENTRAL	LA RAZA	HGR 25
SEPTIEMBRE 2000	2480	5014	561
OCTUBRE	2934	4993	620
NOVIEMBRE	2600	4871	627
DICIEMBRE	2650	5029	374
ENERO 2001	2773	4494	548
FEBRERO	3052	5178	609
MARZO	2606	4707	516
ABRIL	3106	4428	544
MAYO	2331	4822	488
JUNIO	2574	5337	568
JULIO	2599	5218	565
AGOSTO	2350	5561	587
TOTAL:	32055	59652	6607

Fuente: Informe mensual de disponentes efectivos de sangre con fines terapéuticos por banco de sangre.

El número de disponentes contabilizados son efectivos, es decir, aquellos individuos que donaron sangre, no incluyéndose así el número total de personas que acuden a los bancos de sangre para donación ya que algunos de ellos se auto-excluyen o bien fueron excluidos previo examen médico con base en la NOM-003-SSA2-1993 ⁽²⁸⁾.

Para esta investigación se calculó el número total de muestras séricas representativas mediante la siguiente fórmula de proporciones para población infinita:

$$n = \frac{Zc^2 p q}{d^2}$$

Donde:

n = al tamaño de la muestra significativa.

Zc= representa el nivel de error determinado al 1%

p = a la proporción de personas que se presenta como la frecuencia más alta informada a nivel nacional.

q = a la proporción de personas que no presentan la enfermedad

d = es el intervalo de confianza que representa la variabilidad que puede tener "p".

Al despeje de la fórmula se obtuvo:

$$n = \frac{(2.58)^2 \cdot (0.13) (0.87)}{(0.05)^2} = \frac{0.7528}{0.0025} = 301$$

Por lo cual se analizaron mediante un muestreo aleatorio y con una mínima muestra representativa un total de 301 sueros más por ampliación del análisis estadístico inferencial se procesaron 500 muestras. En el cuadro 2 se describe el porcentaje en razón al número de disponentes efectivos por banco de sangre.

TESIS CON
PALLA DE ORIGEN

Cuadro 2: Relación de la distribución del numero total de muestra representativa por banco de sangre en porcentajes.

BANCO CENTRAL SXXI		CMN LA RAZA		HGR. 25	
POBLACIÓN:	32055	POBLACIÓN:	59652	POBLACIÓN:	6607
PORCENTAJE:	33%	PORCENTAJE:	61%	PORCENTAJE:	6%

Fuente: *Tesis de Especialidad "Frecuencia de anticuerpos anti-Brucella en disponentes de sangre con fines terapéuticos en 3 bancos de sangre del IMSS".*

RECURSOS Y FACTIBILIDAD:

Para el desarrollo de esta investigación los antígenos fueron donados por el laboratorio MICSA y los reactivos necesarios para llevar a cabo el estudio los proporcionó el Laboratorio de Microbiología General de la ENCB-IPN.

El Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HCCMNSXXI) del IMSS proporcionó los tubos viales de plástico con tapa, pipetas automáticas y sus respectivas puntas de plástico.

Los Bancos de Sangre participantes suministraron los sueros y la información requerida de cada donante para integrar la base de datos correspondientes.

El tesisista elaboró el protocolo de este estudio bajo la supervisión de los asesores, para la ulterior revisión del mismo por parte de del Comité de Revisión de Protocolos las Divisiones de Educación e Investigación Médica del HCCMNSXXI y de los Banco de Sangre participantes.

Las pruebas de laboratorio específicas para la búsqueda de anticuerpos anti-*Brucella* se determinaron una vez aprobado el proyecto.

RESULTADOS:

Serología:

De los 500 sueros analizados, 18 resultaron positivos a RB, asimismo 16 mostraron títulos $\geq 1:20$ por el método de AEM y ninguno por el de AME, como se muestra en el cuadro 3 y 4. Los sueros positivos presentaron inmunoglobinas de la clase IgM. Los títulos mas elevados (1:40 y 1:80) los presentaron individuos del sexo masculino procedentes del DF y con grado de actividad secundaria. En el cuadro 3 se observa que el Banco de Sangre con mayor seroprevalencia fue el CMN SXXI con un 2%, seguido del CMN la Raza con 1.2% y finalmente el HGZ 25 con 0.4%.

Procedencia por estados:

Se manifestó una distribución estadísticamente diferencial entre las regiones geográficas consideradas, como se muestra en la figura 1, el mayor número de donadores procedieron del DF (51%) y del Estado de México (45.2%). Se obtuvo una tasa global de seroprevalencia de 3.6%. Los disponentes positivos a las pruebas provinieron de los estados DF y Estado de México, 50% respectivamente; en comparación con los de Tlaxcala, Hidalgo y Morelos que no mostraron disponentes positivos a las pruebas de laboratorio efectuadas en este estudio, como se muestra en el cuadro 4.

Sexo:

La distribución de disponentes según el sexo se representa en la figura 2; predominó el masculino con un 76% a diferencia del femenino con un 24%, sin embargo, es necesario señalar que el número de muestras positivas para las mujeres fue de 4 (16.6%) y para los hombres fue de 14 (83.4%) como se observa en el cuadro 5.

Grupo de actividad:

El universo de la muestra por grupo de actividad se observa en la figura 3, la mayor seropositividad se registró en aquellos individuos que comprenden las actividades secundarias (según el INEGI), con un 72.2%, seguido de las actividades terciarias (22.2%) y finalmente las amas de casa con un 5.6%, como se representa en el cuadro 5.

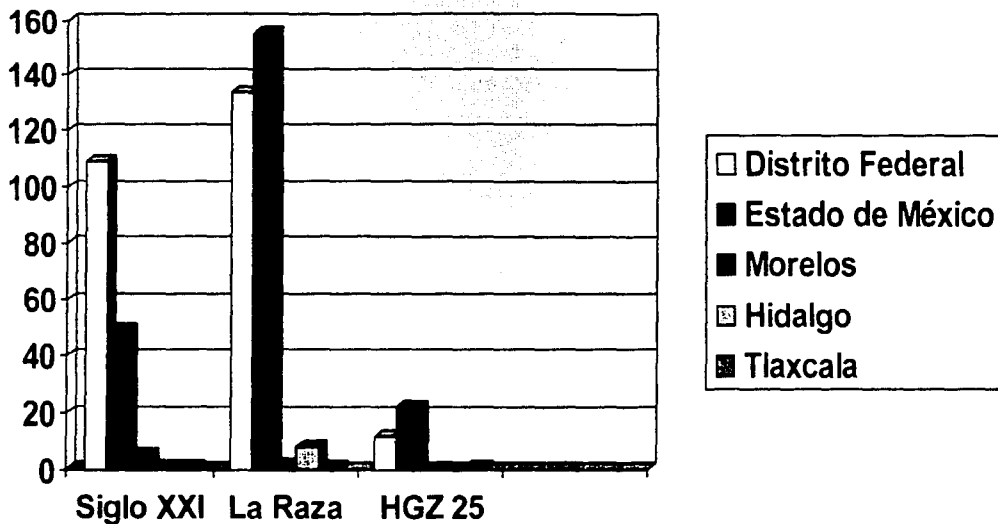
Grado de estudios:

El universo de la muestra según el grado de estudio se muestra en la figura 4, se observó en forma global que los correspondientes a secundaria ocuparon el primer lugar de frecuencia y con una seroprevalencia de 55.6%, seguido de la licenciatura con un 22.2%. Datos representados en el cuadro 5.

Edad:

Para el análisis de esta información es conveniente señalar que el tamaño de la población obtenida fue intencionada con un rango de 18 a 65 años, que es lo establecido para la donación de sangre (28). Bajo esta consideración se deduce que existió en el universo de la muestra un promedio general de 33.44, con medidas de tendencia central como son: moda (32), mediana (32) y media (19.82), con una desviación estándar de 10.24, un intervalo de confianza de ± 0.898 , una varianza de 104.97 y un coeficiente de variación de 30.6. En cuanto a los dispuestos seropositivos, los cálculos estadísticos se efectuaron a partir de la información contenida en el cuadro 4 y se obtuvieron los siguientes resultados: rango de 18 a 59 años, promedio: 32.38, moda: 32, mediana: 31, media: 17.91. La desviación estándar fue de 10.44, un intervalo de confianza de ± 1.66 , una varianza de 109.07 y un coeficiente de variación de 32.24.

Figura 1: Distribución de donadores según estados. Bancos de sangre IMSS.

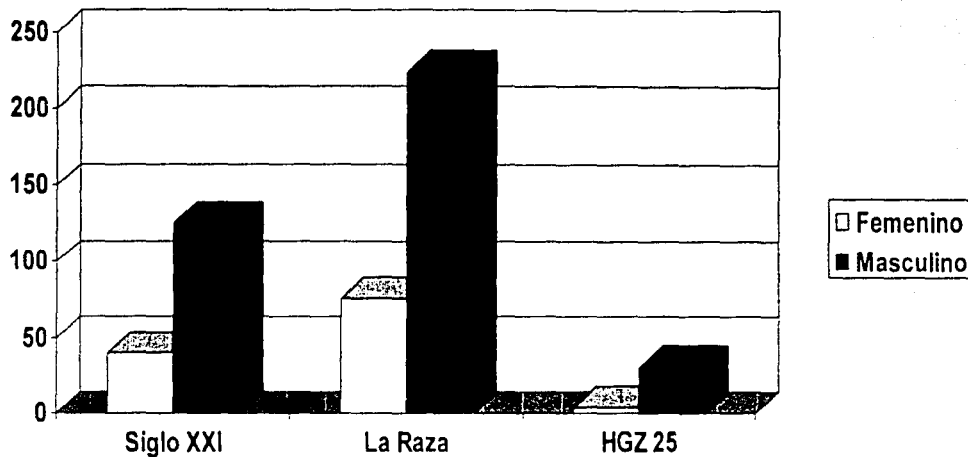


	DF	Edo. Mex.	Morelos	Hidalgo	Tlaxcala	Total
Siglo XXI	109 (21.8%)	49 (9.8%)	5 (1.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	165 (33%)
La Raza	134 (26.8%)	155 (31%)	2 (0.4%)	8 (1.6%)	1 (0.2%)	300 (60%)
HGZ 25	12 (2.4%)	22 (4.4%)	0	0	1 (0.2%)	35 (7%)
Total	255 (51%)	226 (45.2%)	7 (1.4%)	9 (1.8%)	3 (0.6%)	500 (100%)

Fuente: Tesis de Especialidad: IMSS/IPN/UNAM

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

Figura 2: Distribución de donadores según sexo. Bancos de Sangre IMSS.

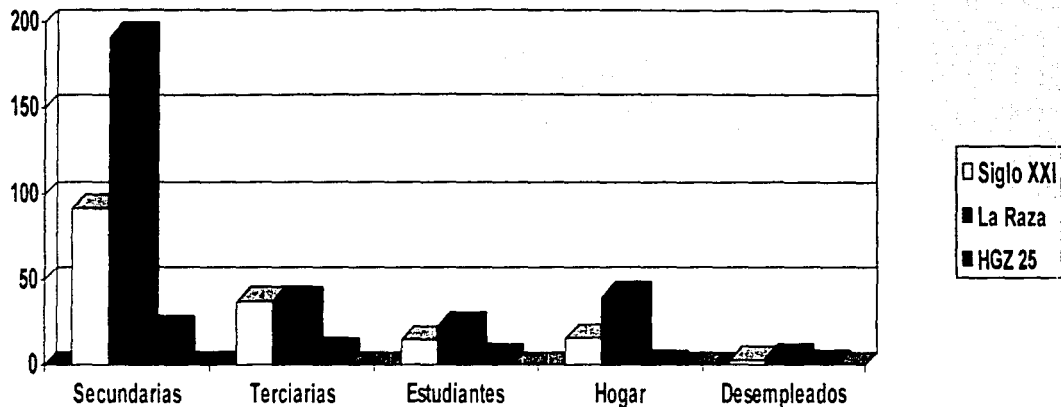


	Siglo XXI	La Raza	HGZ 25	Total:
Femenino	40 (8%)	76 (15.2%)	4 (0.8%)	120 (24%)
Masculino	125 (25%)	224 (44.8%)	31 (6.2%)	380 (76%)
Total:	165 (33%)	300 (60%)	35 (7%)	500 (100%)

Fuente: Tesis de Especialidad IMSS/ IPN/UNAM.

TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

Figura 3: Distribución de donadores según grupo de actividad. Bancos de Sangre IMSS.

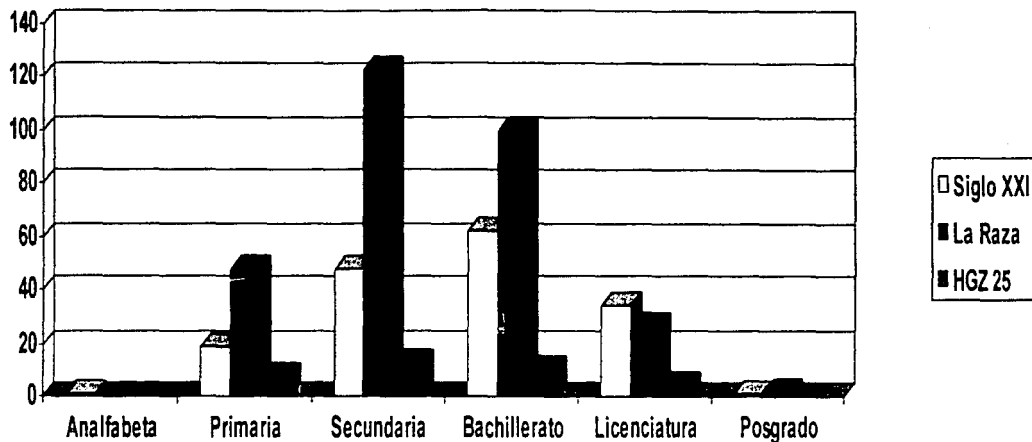


TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

	Secundarias	Terciarias	Estudiantes	Hogar	Desempleados	Total
Siglo XXI	92 (18.4%)	38 (7.6%)	15 (3.0%)	17 (3.4%)	3 (0.6%)	165 (33%)
La Raza	192 (38.4%)	39 (7.8%)	24 (4.8%)	41 (8.2%)	4 (0.8%)	300 (60%)
HGZ 25	21 (4.2%)	8 (1.6%)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	35 (7%)
Total:	305 (61.0%)	85 (17%)	43 (8.6%)	59 (11.8%)	8 (1.6%)	500 (100%)

Fuente: Tesis de Especialidad: IMSS/IPN/UNAM.

Figura 4: Distribución de donadores según grado de estudios. Bancos de Sangre IMSS.



TESIS CON
 FALTA DE ORDEN

	Analfabeta	Primaria	Secundaria	Bachiller	Licenciatura	Posgrado
Siglo XXI	1 (0.2%)	19 (3.8%)	48 (9.6%)	62 (12.4%)	34 (6.8%)	1 (0.2%)
La Raza	0	48 (9.6%)	123 (24.6%)	100 (20.0%)	27 (5.4%)	2 (0.4%)
HGZ 25	0	8 (1.6%)	13 (2.6%)	10 (2.0%)	4 (0.8%)	0
Total:	1 (0.2%)	75 (15%)	184 (36.8%)	172 (34.4%)	65 (13.0%)	3 (0.6%)

Fuente: Tesis de Especialidad: IMSS/IPN/UNAM.

Cuadro 3: Seroprevalencia de brucelosis. Resultados en 18 sueros positivos a RB y AEM en Bancos de Sangre del IMSS.

	RB	AEM	1:20	1:40	1:80
Siglo XXI	10 (2.0%)	9 (1.8%)	7	1	1
La Raza	6 (1.2%)	5 (1.0%)	4	1	0
HGZ 25	2 (0.4%)	2 (0.4%)	2	0	0
Total:	18 (3.6%)	16 (3.2%)	13	2	1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fuente: Tesis de Especialidad: IMSS/IPN/UNAM.

Cuadro 4: Relación de variables con resultados positivos a anticuerpos anti-*Brucella* en Bancos de Sangre del IMSS.

RB	AEM	Edad	Sexo	Procedencia	Estudios	Ocupación
Positivo	1:20	37	M	DF	Licenciatura	Secundaria
Positivo	1:20	27	M	Edo. México	Licenciatura	Terciaria
Positivo	1:20	32	M	Edo. México	Licenciatura	Terciaria
Positivo	1:20	50	M	DF	Secundaria	Secundaria
Positivo	1:40	18	M	DF	Secundaria	Secundaria
Positivo	1:20	33	M	DF	Secundaria	Secundaria
Positivo	1:20	37	M	DF	Bachillerato	Secundaria
Positivo	Negativo	44	M	DF	Secundaria	Secundaria
Positivo	1:20	20	F	DF	Bachillerato	Secundaria
Positivo	1:80	25	M	DF	Primaria	Secundaria
Positivo	Negativo	20	M	Edo. México	Secundaria	Secundaria
Positivo	1:20	32	F	Edo. México	Secundaria	Terciaria
Positivo	1:20	29	M	Edo. México	Bachillerato	Secundaria
Positivo	1:40	31	M	Edo. México	Secundaria	Secundaria
Positivo	1:20	59	M	Edo. México	Secundaria	Secundaria
Positivo	1:20	26	F	DF	Secundaria	Hogar
Positivo	1:20	30	M	Edo. México	Secundaria	Secundaria
Positivo	1:20	33	M	Edo. México	Licenciatura	Terciaria

RESULTADOS POSITIVOS
 PARA LA ENFERMEDAD
 BRUCELLOSIS

Cuadro 5: Porcentaje de variables con resultados positivos a anticuerpos anti-*Brucella* en Bancos de Sangre del IMSS.

RB	AEM	Edad	Sexo	Procedencia	Estudios	Ocupación
100%	Negativos 11.1%	Promedio 32.38	Femenino 16.6%	DF 50%	Primaria 5.6%	Secundaria 72.2%
	1:20 72.2%		Masculino 83.4%	Edo. México 50%	Secundaria 55.6%	Terciaria 22.2%
	1:40 11.1%				Bachillerato 16.6%	Hogar 5.6%
	1:80 5.6%				Licenciatura 22.2%	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fuente: Tesis de Especialidad: IMSS/IPN/UNAM.

DISCUSIÓN:

Desde 1905 se acepta la existencia de la brucelosis en México, aunque el primer aislamiento de una cepa de *Brucella melitensis* se realizó años después por Pláceres en Puebla ⁽⁴⁴⁾. Es causa de grandes pérdidas económicas a la ganadería del país y constituye uno de los más importantes problemas de salud pública ^(14,45). Estudios de seroprevalencia de anticuerpos anti-*Brucella* no existen reportados en la literatura Mexicana en forma significativa o representativa, solo se tiene notificación de un estudio llevado a cabo por en el año de 1948 por Alvarez y Mena Brito los cuales informaron dos casos de infección por *Brucella abortus* en niños del Hospital Infantil de México, que recibieron sangre de un donador el cual, posteriormente fue reactivo a pruebas de aglutinación para *Brucella* y del que se aisló la bacteria utilizando el hemocultivo ⁽⁴⁶⁾. En otro estudio reportado en el año de 1960 por Ruíz Castañeda *et al* en 3819 donadores encontraron un porcentaje de 0.83% de reactores sospechosos de padecer brucelosis y solo en los casos en que la reacción de fijación por antígeno de *Brucella* se manifestó intensamente positiva se practicó hemocultivo aislando principalmente *Brucella melitensis* ⁽⁴⁷⁾.

Epidemiológicamente, en regiones o países en donde la brucelosis es endémica los individuos están continuamente expuestos a riesgo de infectarse con *Brucella*, ya sea por el consumo de leche, queso fresco y otros derivados sin pasteurizar y por contacto directo con los animales, sus excretas y residuos placentarios.

No siempre se diagnostica la enfermedad con certeza ya que el diagnóstico diferencial de los signos y síntomas son amplios con otras enfermedades febriles. ^(25,48).

El período de incubación puede ser de 1 a 3 semanas o prolongarse hasta meses de allí que algunos de los infectados por la bacteria no muestren un cuadro clínico característico y sea así subdiagnosticada ^(17,49).

En la brucelosis, los anticuerpos no solo están presentes en el suero de enfermos agudos, crónicos o convalecientes, sino que también se pueden encontrar en individuos aparentemente sanos que han cursado infecciones subclínicas o inaparentes ^(50,51,52). En este estudio se identificaron 18 individuos seropositivos a RB y 16 seropositivos a AEM, dicha diferencia se explica por la dilución empleada en los antígenos 1:2 para RB y 1:20 para AEM. La combinación de pruebas serológicas empleadas (RB, AEM y AME) nos permitió inferir que todos los seropositivos estuvieron en contacto con la bacteria o probablemente cursaron con una infección subclínica, caracterizada serológicamente por presentar bajos títulos de IgM ($\geq 1:20$ hasta 1:80) sin embargo, no encontramos títulos de Ig G debido a que las pruebas practicadas con AME resultaron negativas. En cuanto a la procedencia de los disponentes por estados, se puede observar que la mayor seropositividad fue registrada en igual proporción para el Distrito Federal y para el Estado de México mas este último ocupó el primer lugar de frecuencia en la encuesta nacional realizada por López Merino *et al* ⁽²⁶⁾, cabe señalar que la comercialización de lácteos es una de las causas principales de diseminación de la enfermedad hacia el DF o bien se adquiere la brucelosis al visitar áreas endémicas y consumir alimentos. La mayor seroprevalencia fue registrada en el sexo masculino (83.4%) que en el femenino (16.6%); esto probablemente no se debió a un cambio del comportamiento epidemiológico de la brucelosis, observado en estudios previos en los cuales se menciona que el género femenino es el mas propenso a adquirir la enfermedad ^(14,17,26) esto dependerá de las personas que acuden a donar sangre debido a los hábitos laborales que conllevan sus

actividades del hogar y productivas. Según el sexo, en esta investigación los resultados contrastan a los de la encuesta nacional, con el porcentaje encontrado en este estudio ya que las mujeres son mayormente excluidas en base a historia clínica y exámenes de laboratorio (hemoglobina baja) como candidatas a donación de sangre altruista.

En cuanto al grupo de actividad, en esta investigación no se registró algún disponente con actividad primaria, que son los que ocupan la principal seroprevalencia de brucelosis de acuerdo a las notificaciones epidemiológicas ⁽¹⁴⁾, sino que las actividades secundarias ocuparon el primer lugar con un 72.2% en este estudio, lo cual se pudiera explicar probablemente a los hábitos alimenticios que este grupo posee y a su nivel socioeconómico. El promedio de edad en los individuos positivos fue de 32.38 años con rango que va de los 18 a los 59, lo cual coincide con lo reportado en la literatura en la que se reporta mayor seroprevalencia en las etapas tempranas de la vida y entre los 20 y 39 años; sin embargo es necesario hacer notar que en este estudio no detectamos individuos seropositivos en etapas tempranas de la vida ya que nuestro rango fue de 18 a 65 años de edad.

Reportes de seroprevalencia de brucelosis en bancos de sangre a nivel nacional, no existen de manera representativa, de allí que se haya tomado de referencia la encuesta nacional mexicana practicada a población abierta ⁽²⁶⁾, cuyos resultados globales (3.42%) coinciden significativamente con lo encontrado en este estudio (3.6%) aunque el tipo de población estudiada haya sido diferente en uno y otro estudio, sin embargo esta información nos permitió validar la primer hipótesis. En cuanto a la segunda hipótesis, se esperaba mayor seroprevalencia en el Banco Central de Sangre "La Raza" por poseer un mayor número de disponentes efectivos por año que los otros dos seleccionados, sin embargo 5 de los 6 disponentes seropositivos para ese banco de sangre provienen del Estado de México. El Banco de Sangre del CMN SXXI fue el que ocupó la mayor seroprevalencia pues de los 10 positivos

8 procedieron del DF y 2 del Estado de México, esto pudiera explicarse, como se mencionó anteriormente, por el grupo de actividad secundaria y por los hábitos dietéticos de los disponentes, datos que nos permitieron nulificar la esta hipótesis planteada.

CONCLUSIONES:

En base a los datos obtenidos de la seroprevalencia de anticuerpos anti – *Brucella* en la población estudiada, determinamos características epidemiológicas precisas, entre las cuales se pueden citar:

1.- La TS de brucelosis humana encontrada fue de 3.6%, lo que difiere aunque no significativamente a la reportada por la encuesta nacional de seroepidemiología del INDRE (3.42%).

2.- Afecta a los individuos de cualquier edad, en este caso, con predominio del sexo masculino ya que son los disponentes que acuden con mayor frecuencia a la donación de sangre.

3.- Los individuos procedentes del Estado de México en el Banco de Sangre “La Raza” y en el HGZ 25 son los que presentan la mayor seropositividad, no obstante, aquellos procedentes del DF para el BCS SXXI son los de mayor frecuencia.

4.- Por los resultados obtenidos deberán determinarse anticuerpos anti-*Brucella* a las muestras de suero de los disponentes efectivos para donación de sangre.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 01.- Compendio de Praxis Médica Clínica y Terapéutica. 1993. Madrid, España. Artes Gráficas Benzal S.A. 6(200):1 – 5.
- 02.- Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT and Williams ST. 1994. Genus *Brucella*. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. Ninth edition. Williams and Wilkins. Vol. 1: 79, 137-138.
- 03.- Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, and Tenover RH. 1999. Manual of Clinical Microbiology. 7th edition. American Society for Microbiology. p: 625 – 631.
- 04.- Díaz AE, Aragón V, Marín, BC, Alonso M, Font, EM, Pérez-Ortíz JM, Blasco R. and Moriyón I. Dec. 1993 Comparative analysis of *Brucella* serotype A and M and *Yersinia enterocolitica* 0:9 polysaccharides for serological diagnosis of brucellosis in cattle, sheep, and goats. J. Clin. Microbiol. (31)12:3136 – 3141.
- 05.- Fernández LL, Vallejo J, Trujillano I and Vizcaino N. July 2000. Fluorescent whole-cell hybridization with 16S rRNA-targeted oligonucleotide probes to identify *Brucella spp.* By flow cytometry. J. Clin. Microbiol. (38)7:2768 – 2771.
- 06.- Detilleux PG, Deyoee BL, Cheville NF. 1990. Penetration and intracellular growth of *Brucella abortus* in nonphagocytic cells in vitro. Infect Immun. 58:2320 – 2328.
- 07.- Davis BD, Dulbecco R, et. al. 1990. Microbiology. Editorial Lippincott. p: 143 – 176.
- 08.- Bricker BJ and Halling SM. Nov. 1994. Differentiation of *Brucella abortus* bv. 1, 2 and 4, *Brucella melitensis*, *Brucella ovis*, and *Brucella suis* bv. 1 by PCR. J. Clin. Microbiol. (32)11:2660 – 2666.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 09.- Bricker BJ, Ewalt DR, MacMillan AP, Foster G and Brew S. Mar. 2000. Molecular characterization of *Brucella* strains isolated from marine mammals. J. Clin. Microbiol. (38)3: 1258 – 1262.
- 10.- Ewalt, DR, Payeur VB, Martín BM, Cummins DR, Miller WG. 1994. Characteristics of a *Brucella* species from a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*). J. Vet. Diagn Invest. (6): 448 – 452.
- 11.- López Merino A. 1990. Epidemiología de la Brucelosis en la República Mexicana. Salud Fronteriza. VI(4):5 – 9.
- 12.- Leal-Klevezas DS, Martínez IOV, López Merino A and Martínez JP. Dec. 1995. Single Step for detection of *Brucella* spp. From blood and milk of infected animals. J. Clin. Microbiol. (33)12:3087 – 3090.
- 13.- Romero C, Pardo M, Grillo MJ, Díaz R, Blasco JM and López IG. Dec. 1995. Evaluation of PCR for Diagnosis of brucellosis in dairy cattle. J. Clin. Microbiol. (33)12:3198 – 3200.
- 14.- III Foro Nacional de Brucelosis. Memorias. 1998. Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural. Comisión Nacional de Sanidad Agropecuaria. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootécnica. Universidad Nacional Autónoma de México. Oficina Sanitaria Panamericana.
- 15.- Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, Llosa L. 1986. An evaluation of the diagnostic methods for brucellosis – the value of bone marrow culture. J Infect Dis. (153):122 – 125.
- 16.- Luigi PF, Mastrandrea S, Rappelli P and Cappuccinelli P. May. 2000. *Brucella abortus* infection acquired in microbiology laboratories. J. Clin. Microbiol. (38)5:2005 – 2006.
- 17.- Torres Padilla JC, Juárez Lazcano F, Aguilar Benavides S, Trujillo López JJ, Martínez Hernández JJ y López Merino A. Enero-Marzo 1998. Seroprevalencia de anticuerpos anti-*Brucella* en el estado de San Luis Potosí. Revista Mexicana de Patología Clínica. (45)1:41-42.

- 18.- Soler RA, Hongwei Z, Lichestein HS, Qureshi N, Niesel DW, Crowe SE, Peterson JW and Klimpel GR. 2000. Neutrophil activation by bacterial lipoprotein versus lipopolysaccharide: differential requirements for serum and CD14. The Journal of Immunology. (164):2674 – 2683.
- 19.- Qing-Ping L, Kristy FJ and Correll PH. 1999. Negative regulation of macrophage activation in response to IFN- γ and lipopolysaccharide by STK/RON receptor tyrosine kinase. The Journal of Immunology. (163):6606 – 6613.
- 20.- Zygmunt MS, Cloeckeaert A and Dubray G. Oct. 1994. *Brucella melitensis* cell envelope protein and lipopolysaccharide epitopes involved in humoral immune responses of naturally and experimentally infected sheep. J. Clin. Microbiol. (32)10:2514 – 2522.
- 21.- Zygmunt MS, Gilbert FB and Dubray G. Oct. 1992. Purification, characterization and seroactivity of a 20-Kilodalton *Brucella* protein antigen. J. Clin. Microbiol. (30)10:2662 – 2667.
- 22.- García VE, Uyemura K, Sieling PA, Ochoa MT, Morita CT, Okamura H, Kurimoto M, Rea TH and Modlin RL. 1999. IL 18 promotes type 1 cytokine production from NK cells and cells in human intracellular infection. The Journal of Immunology. (162): 6114 – 6121.
- 23.- Sullivan IB, Landay AL, Zack JA, Kitchen SG & Al-Harhi L. 2001. Upregulation of CD4 on CD8+ T cells: CD4^{dim}CD8^{bright} T cells constitute and activated phenotype of CD8+ T cells. Immunology. (103):270 – 280.
- 24.- Zaitseva MB, Golding H, Betts M, Yamauchi A, Bloom ET, Butler LE, Stevan L, Golding B. 1995. Human peripheral blood CD4+ and CD8+ T cell express Th1-like cytokine mRNA and proteins following in vitro stimulation with heat-inactivated *Brucella abortus*. Infect Immun. (63):2720 – 2728.



- 25.- Mandell LG, Bennett JE, Dolin R. 2000. Principles and Practice of Infectious Diseases. Genus *Brucella*. Churchill Livingstone. Fifth edition. Vol. 2: 2386-2392.
- 26.- López Merino A, Migrañas R, Pérez MA, Magos C, Salavatierra IB, Tapia RCr, Valdespino JL y Sepúlveda J. Marzo-Abril 1992. Seroepidemiología de la brucelosis en México. Salud Pública de México. (34)2:230 – 240.
- 27.- Norma Oficial Mexicana NOM-022-SSA2-1994 para la prevención y control de la brucelosis en el hombre en el primer nivel de atención. Diario Oficial de la Federación. (30 de Noviembre de 1995).
- 28.- Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993 para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. Diario Oficial de la Federación (20 de Abril de 1994).
- 29.- Norma Oficial Mexicana NOM-007-ZOO-1993. Campaña Nacional contra la brucelosis en los animales. . Diario Oficial de la Federación (26 de Enero de 1994)
- 30.- López Merino A. 1989. Brucellosis in Latin America. Young EJ, Corbel MH, editor. Brucellosis; clinical and laboratory aspects. Boca Ratón. CRC Press Inc.:151 – 161.
- 31.- Young E. 1995. An overview of human brucellosis. Clinical Infectious Diseases. (21):283 – 290.
- 32.- WHO. Joint FAO/WHO. Expert Comité on Brucellosis. Sixth Report. WHO technical report series. Geneva; World Health Organization, 1986.
- 33.- Yagupsky P. Nov. 1999. Detection of Brucellae in blood cultures. J. Clin. Microbiol (37)11: 3437 –3442.
- 34.- Bannatyne RM, Jackson MC and Memish Z. Oct 1997. Rapid Diagnosis of *Brucella* bacteremia by using the BACTEC 9240 system. J. Clin. Microbiol. (35)10:2673 – 2674.

- 35.- Gamazo C, Vitas AI, López GI, Díaz R and Morrión I. Dec 1993. Factors Affecting detection of *Brucella melitensis* by BACTEC NR730, a nonradiometric system for hemocultures. J. Clin. Microbiol. (31)12:3200 – 3203.
- 36.- Morata P, Queipo MI Reguera JM, García OM, Pichardo C and Colmenero JD. Dec 1999. Posttreatment follow-up of brucellosis by PCR. J. Clin. Microbiol. (37)12:4163 – 4166.
- 37.- Ariza JT, Pellicer R, Pallarés AF and Gudiol F. 1992. Specific antibody profile in human brucellosis. Clinical Infectious Diseases. (14)131 – 140.
- 38.- Cuauhtécatl HA, López Merino A. 1989. Adaptación del método de aglutinación a microplaca para el serodiagnóstico de la brucelosis. Rev Lat-amer Microbiol. (31):181 – 185.
- 39.- Cloeckert A, Kerkhofs P and Limet JN. Dec 1992. Antibody response to *Brucella* outer membrane proteins in bovine brucellosis; immunoblot análisis and competitive enzyme – linked immunosorbent assay using monoclonal antibodies. J. Clin. Microbiol. (30)12: 3168 – 3174.
- 40.- Díaz AE, E. Núñez, L. Hernández, F. Juárez. 1997. Sensitivity and specificity of an ELISA as a screening test for the diagnosis of *Brucella ovis* in sheep. Rev Lat-amer Microbiol. (39): 123- 128.
- 41.- Henk L, Smits MA, Díaz R, Marrodan T, Douglas JT, Rocha A, Veerman JM, , Olav ZW, Witte M, Jong J, Gussenhoven GC, Goris MG and Van Der Hoorn MA Dec 1999. Development and evaluation of a rapid dipstick assay for serodiagnosis of acute human brucellosis. J. Clin. Microbiol. (37)12:4179 – 4182.
- 42.- Alton G.G. Jones L.M., Pites D.E 1976. Las técnicas de laboratorios en la brucelosis. 2ª edición, Ginebra, Suiza: Organización para la Agricultura y la Alimentación (FAO)/ Organización Mundial para la Salud (OMS). 1(1):69 – 75.

- 43.- López Merino A. 1991. *Brucelosis: Avances y Perspectivas*. Publicación Técnica del INDRE No. 6. Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Secretaría de Salud.
- 44.- Ruiz Castañeda M. 1954. *Brucelosis. Un problema universal*. México, DF. Prensa Médica Mexicana.
- 45.- Martínez Romero E. Martínez Romero J. 2002. *Microbios en línea. Brucella* (Coautora: López Merino A). Coordinación de la Investigación Científica. Universidad Nacional Autónoma de México. ISBN 968-36-8879-9: 109 - 130. <http://bibloweb.dgsca.unam.mx/libros/microbios/>.
- 46.- Mena Brito M. 1948. I Congreso Internacional de Brucelosis. México, Hospital Infantil General. P: 707.
- 47.- Ruiz Castañeda M y Moreno MA. 1960. Investigación sobre anticuerpos anti-*Brucella* y anti-tíficos en sueros de donadores del banco de sangre. Bol. Med. Hosp. Infant: 17: 853.
- 48.- Manzano-García, JR. 1995. Lumbalgia y sacroileítis brucelósica. Reporte de 10 casos en Salamanca, Guanajuato, México. Rev. Mex. Ortop. Traum. 9:231-236.
- 49.- Madkour M. 1989. Historical aspects, pp 1-10. Overview, pp: 71-89. IN: *Brucellosis*. Butterworths, London.
- 50.- Farrell ID, Robertson L, Hinchliffe PM. Serum antibody response in acute brucellosis. J Hyg Camb. 1975;75:23-33.
- 51.- Buchanan T, Sulzer C, Frix M. Brucellosis in United States 1960 - 1972. An abattoir associated disease. Part II. Diagnostic aspect. Medicine. 1974; 53:415-425.
- 52.- Ramanna BC, Srivasta L, Suri JC. 1982. A seroepidemiological study of brucellosis in rural and urban population of north India. J Com Dis. 14 (4):281-285.

RESUMEN:

Debido a la importancia de la caprinocultura, bovinocultura y porcino-cultura como actividad económica y de consumo para los habitantes de los estados circunvecinos al Distrito Federal, se elaboró este trabajo de investigación con el objetivo de detectar anticuerpos anti-*Brucella* en los disponentes de sangre con fines terapéuticos en 3 bancos de sangre del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Se utilizaron pruebas de laboratorio tales como: Rosa de Bengala, Aglutinación Estándar en Microplaca y en presencia de 2 Mercaptoetanol en microplaca., las cuales se aplicaron a 500 sueros sanguíneos de disponentes efectivos seleccionados y cuya muestra fue representativa de acuerdo al análisis estadístico elaborado. El trabajo de investigación se llevó a cabo de manera interdisciplinaria: Hospital de Cardiología CMN SXXI, Banco de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Banco de Sangre del Centro Médico Nacional "La Raza", Banco de Sangre del Hospital General Regional # 25, los anteriores dependientes del IMSS y el Laboratorio de Microbiología General de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. De los 500 sueros analizados 18 mostraron seropositividad con una TS de 3.6%, predominando el sexo masculino (83.4%), por grupo de actividad las secundarias (72.2%), por grado de estudios académicos los de secundaria fueron los de mayor positividad (55.6%). En este estudio concluimos que la brucelosis posee características epidemiológicas peculiares en los bancos de sangre participantes en esta investigación por lo que es importante incluir pruebas de escrutinio en búsqueda de anticuerpos anti-*Brucella* en los disponentes efectivos.

Palabras clave: Seroprevalencia. Brucelosis. Bancos de Sangre. Anticuerpos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN