

ENSAYO DE TRATAMIENTO CORTO DE LA BRUCELLÓSIS CON COMPUESTO DE TETRACICLINA*

MANUEL CUADRA**

La terapéutica actual de la brucellosis confronta dos problemas: 1º las recidivas; 2º la cronicidad.

Frente al problema de las recidivas se plantea la posibilidad de resolverla mediante un adecuado esquema terapéutico. Un esquema terapéutico ideal en la enfermedad que tratamos debe satisfacer las siguientes condiciones: a) No ser nocivo para la salud del paciente; b) Efectividad terapéutica, es decir curar evitando las recidivas y la cronicidad; y c) Ser manuable (un sólo medicamento, vía oral, duración corta y bajo costo). En la actualidad ningún esquema terapéutico llena estos requerimientos, aunque es justo reconocer que unos tienen ciertas ventajas sobre los otros.

El presente trabajo representa la primera etapa de un intento para satisfacer, o por lo menos acercarse a los requerimientos señalados. Empleando un esquema terapéutico corto con compuestos de tetraciclina hemos tenido oportunidad de palpar el problema de las recidivas. Valiéndonos de la experiencia recogida vamos, en una segunda etapa, a poner en prueba un esquema de tratamiento corto intermitente con el que tal vez se pueda resolver el problema de las recidivas, o por lo menos igualar en efectividad terapéutica a la asociación tetraciclina-dihidroestreptomicina que probablemente es el mejor recurso del que se dispone actualmente.

(*) Trabajo presentado al IV Congreso Interamericano de Brucellosis celebrado en Lima del 6 al 8 de Octubre de 1957.

(**) De la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Parasitarias de la Facultad de Medicina de Lima y del Hospital Dos de Mayo.

MATERIALES Y METODOS

Veintidós pacientes febriles, 19 varones y 2 mujeres, cuyas edades eran de 9, 14, 15, 17, 18, 18, 19, 22, 26, 29, 29, 31, 32, 33, 40, 41, 42, 44, 48, 63 y 69 años, fueron sometidos a tratamiento de corta duración con tetraciclina (acromicina) o clortetraciclina, aureomicina). Se administró una dosis total de cinco gramos a razón de 250 miligramos cada seis horas durante cinco días. Completada dicha dosis no se daba mayor cantidad aunque el paciente continuara con fiebre.

En todos los casos existía cuadro clínico febril (brucellosis activa) y reacciones de aglutinación positivas a título importante, casi todos 1:320. En 17 casos el hemocultivo fue positivo; en 7 casos fue, o negativo, o no practicado. En ningún caso fue identificada la especie de *brucella*.

Catorce de los pacientes llegaron a nuestras manos en el curso de la primera onda febril, pacientes del grupo "A", y libres de haber recibido algún antibiótico. Seis pacientes, grupo "B", con ocasión de presentar recaída febril (5 en la primera recaída febril y 1 en la tercera) y con el antecedente de haber sido tratados con compuestos de tetraciclina u otros antibióticos (véase gráficos). Dos pacientes, grupo "C", con historia de múltiples recaídas febriles y sendas curas antibióticas en el curso de aproximadamente 1 año de enfermedad; ellos deseaban justamente que los librásemos de las recaídas (se relata más adelante); a éstos les dimos, a uno cinco y al otro seis curas cortas de cinco días cada una (5 gramos de acromicina en total) con intervalos fluctuantes entre 15 y 30 días.

Las recaídas febriles que ocurrieron estando los pacientes bajo nuestro control fueron igualmente tratadas con el mismo esquema terapéutico corto. La tetraciclina en estos casos fue administrada no en cuanto aparecía la fiebre de la recaída, sino esperando previamente unos tres días para dar oportunidad a la estimulación antigénica del Sistema Reticulo Endotelial.

La evaluación terapéutica de nuestro esquema fue realizada en primer lugar tomando en cuenta el tiempo de enfermedad de los pacientes; en segundo lugar, juzgamos el efecto sobre la onda febril; y en tercer lugar controlando a los pacientes por tiempo prolongado (espectación de las recaídas). Fueron tomadas en cuenta solamente las recaídas clínicas y no las bacteriológicas (no hemocultivos seriados).

Todos nuestros pacientes, con excepción de tres, pudieron ser controlados por tiempo prolongado que fluctúa entre 1 y cerca de 4 años. Se precisó el número de recaídas que ocurrieron y los intervalos apiréticos que los separaban (véase gráficos). El último control fue realizado al presentar la presente nota (Octubre de 1957).

Pacientes del grupo "C":

1.—A. P. de F., de 44 años de edad; hemocultivo y aglutinaciones positivas. Cayó con fiebre (ataque primero) en Mayo de 1954 y fue tratada con Aureomicina (dosis?); en Julio-1954 primera recaída febril y tratamiento con Aureomicina (dosis?); en Setiembre-1954 segunda recaída febril que dura sin tratamiento hasta Diciembre, en este mes le tratan con Aureomicina (dosis?); en Febrero-1955 tercera recaída febril que cursa sin tratamiento hasta Abril en que la vemos por primera vez. En tres días consecutivos constatamos fiebre alta, hasta 40°; buen estado general; bazo enorme; hígado duro, irregular y muy voluminoso que ocupa casi toda la cavidad abdominal. De Abril 27-1955 (más o menos al año de enfermedad) a Setiembre-1955 le dimos seis curas cortas de acromicina conforme a nuestro esquema; los intervalos fueron de 15, 18, 30, 35 y 70 días. En Julio-1955, dentro del lapso de las curas cortas, presentó ictericia febril grave (colangitis?; hepatitis a virus?, tenía antecedente de varias transfusiones de sangre; enfermedad de Weil?; hepatitis brucellosica?). La tratamos con 12 gramos de cloromicetina. Descontando este incidente la recuperación de la enferma fue enteramente favorable; el bazo dejó de ser palpable y no más ha vuelto a presentar recaídas febriles, aunque frecuentemente ha estado quejándose de molestias reumatoides. Actualmente no presenta molestias (Octubre de 1957); el hígado aunque ya no tan voluminoso, permanece agrandado y duro.

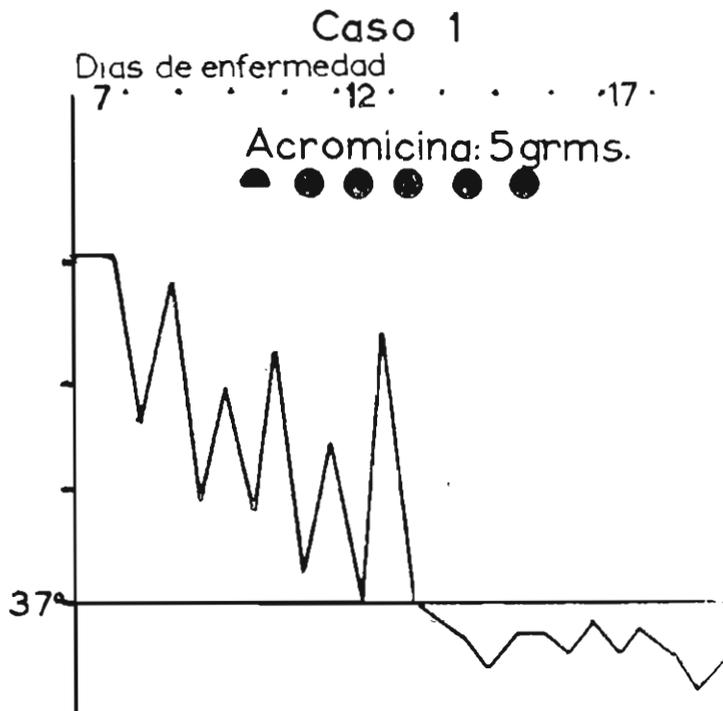
2.—M. C., de 63 años de edad; aglutinaciones positivas 1:1200 y hemocultivo no verificado. De Noviembre 1955 (inicio de la enfermedad) a Noviembre de 1956 en que nos consulta ha presentado siete ondas febriles (la onda febril primaria seguida de seis recidivas) y recibió sendos tratamientos con ilotocina (eritromicina), estreptomocina más sulfadiazina, tetraciclina, cloromicetina más estreptomocina, ilotocina y tetraciclina. Con cualquiera de estos antibióticos la fiebre caía en 3 ó 4 días, pero volvía algún tiempo después. La sexta recaída, que es la que nos trae, ocurre a los 45 días de la quinta; la tratamos con 5 gramos de acromicina y la fiebre cayó al 4º día. Le dimos cinco curas cortas más de acromicina conforme a nuestro esquema, siendo los intervalos de 30, 28, 26 y 25 días. No ha vuelto a presentar más recaídas en un lapso de 11 meses de control y actualmente no aqueja ninguna molestia aunque con anterioridad tuvo algunas manifestaciones reumatoides.

RESULTADOS

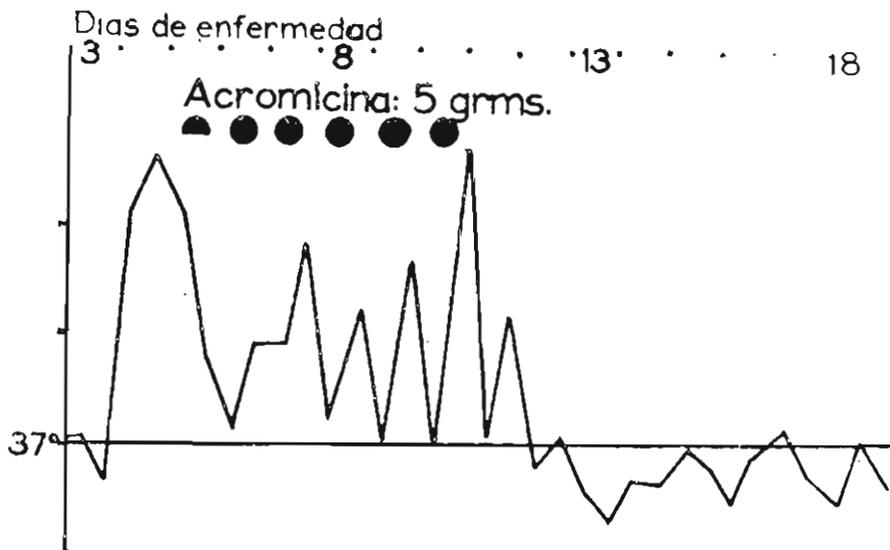
Acción sobre la onda febril.

El total de ondas febriles tratadas con nuestro esquema corto en los 22 pacientes fue de 37, cifra que incluye las ondas de ataque primario y las de las recidivas. En todos los casos se produjo interrupción del curso de la fiebre en un plazo fluctuante entre uno y siete días, siendo el lapso más frecuentemente observado de 4 días. La gráfica 1, que corresponde al caso N° 10, muestra una modalidad de respuesta corriente; la gráfica N° 2, correspondiente al caso N° 13, una respuesta un tanto tardía y la gráfica N° 3, correspondiente al caso N° 1 (niño de 9 años de edad que recibió proporcionalmente una dosis total de 2.5 gramos de aureomicina), muestra una respuesta única y completamente atípica; sin embargo este caso curó sin presentar recaída, ni ir a la cronicidad.

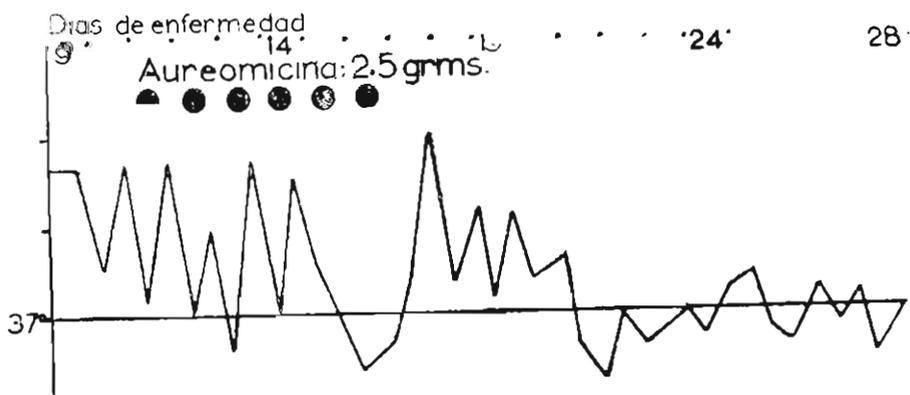
No hubo diferencia en el tiempo que tardaron en remitir la fiebre de las ondas del ataque primario y la de las recidivas (aparentemen-



Caso 2



Caso 3



te el método de tratamiento corto no fomenta el desarrollo de resistencia bacteriana al antibiótico).

En algunos pacientes se observó la conocida exacerbación de la fiebre como respuesta inmediata al tratamiento, tanto en las ondas febriles iniciales como en las de las recidivas.

Casos que no presentaron recidiva febril.

Del grupo de 14 pacientes que llegaron a nuestras manos en el curso del ataque primario o primera onda febril, pacientes del grupo "A", y que fueron sometidos a nuestro esquema terapéutico con algunas modificaciones que se señalan en las gráficas, no presentaron recidiva febril 8 pacientes durante un tiempo de control fluctuante entre 2 y 4 años aproximadamente con excepción de un caso, N° 7, que pudo ser controlado hasta por solamente 28 días.

No obstante de no presentar recidivas febriles dichos pacientes, ocurrieron en algunos de ellos manifestaciones reumatoides pasajeras. En la actualidad los 7 pacientes (Octubre de 1957) no presentan ninguna molestia.

Casos que presentaron recidivas febriles.

De los 14 pacientes del grupo "A", 2 presentaron una recaída febril (casos 9 y 10) los que fueron sometidos al mismo esquema terapéutico corto y no volvieron a presentar más ondas febriles durante un tiempo de control cercano a los 3 años; actualmente se encuentran libres de molestias. Un paciente presentó también una sola recidiva febril, caso 11, pero pudo ser controlado únicamente por 11 días; los esfuerzos por localizarlo fueron vanos.

De los pacientes del grupo "A", el caso 14, viejo de 69 años de edad, que fuera tratado de su ataque primario con nuestro esquema, la primera recaída ocurrió a los 15-20 días; fue tratado, ya no por nosotros con terramicina (dosis?) quedando nuevamente en buenas condiciones; a los 160 días aproximadamente presentó molestias febriles moderadas y sobre todo decaimiento considerable; pese al tratamiento con terramicina (no por nosotros) falleció encontrándose en la necropsia lesiones endocárdicas vegetantes (endocarditis brucelósica?); el cultivo del bazo fue negativo a brucellas y el estudio bacteriológico de las vegetaciones no pudo lamentablemente ser verificado.

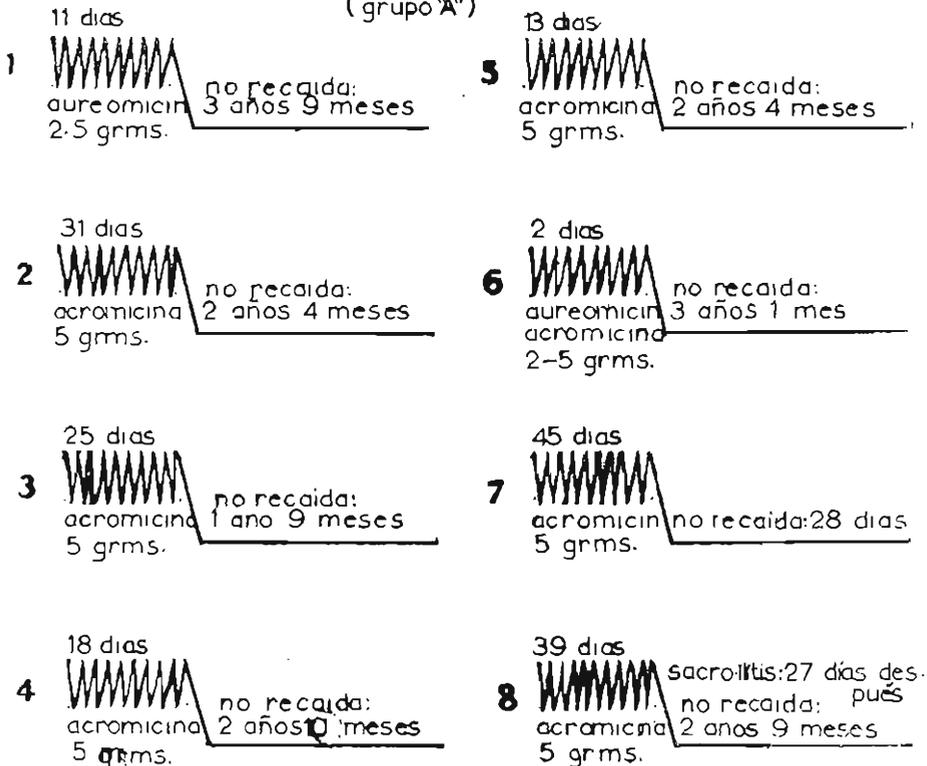
Del grupo de seis pacientes que llegaron a nuestras manos ya en ocasión de recaídas febriles, pacientes del grupo "B", y que con anterioridad habían sido sometidos a otros esquemas terapéuticos y que se señalan en las gráficas, en 22 se produjeron 4 y 5 recidivas respectivamente; fueron controlados con nuestro esquema y no han presentado más recidivas en 1 y 3 años respectivamente de control y actualmente no aquejan molestia alguna (Octubre de 1957). En los 4 pacientes

restantes se produjeron recidivas en número de 1 y 2 las que fueron controlados con nuestro esquema y no volvieron a presentar más ondas febriles durante un tiempo de vigilancia fluctuante entre 2 y cerca de 3 años con excepción de uno que pudo ser controlado solamente hasta por 15 días. Los 3 mencionados pacientes se encuentran actualmente libres de molestias (Octubre de 1957).

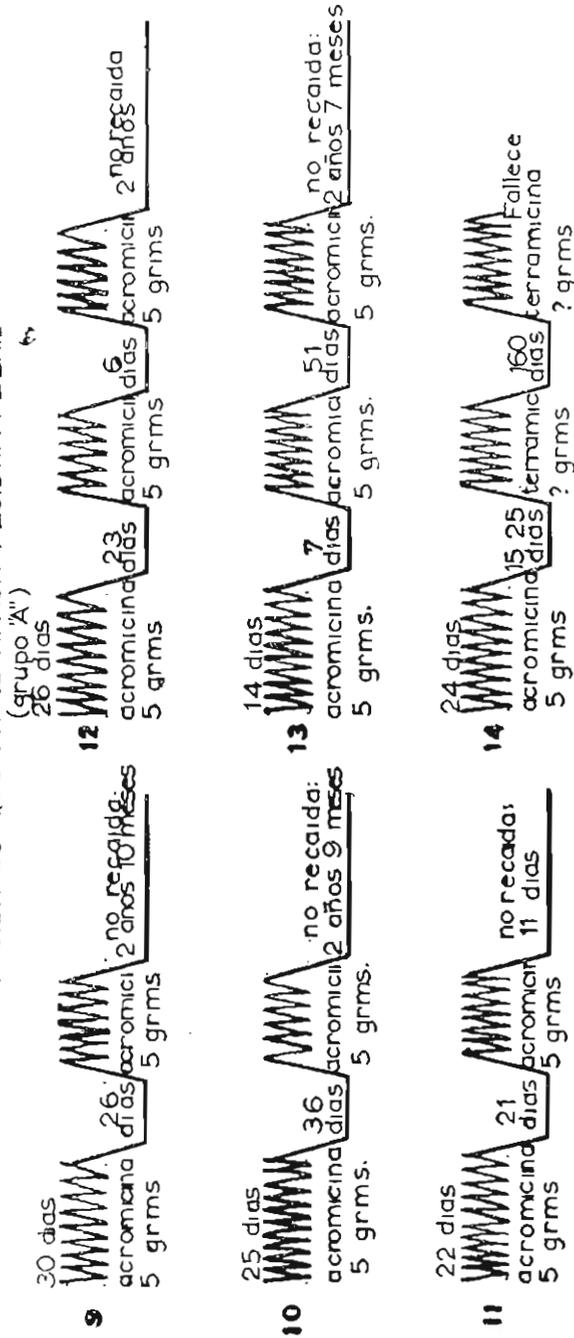
Los dos pacientes del grupo "C", que vinieron a nuestras manos para que les librásemos de una tendencia inusitada a las recidivas y que fueron sometidos a curas cortas intermitentes, no han presentado

EXPLICACION.— Las gráficas enumeradas del 1 al 20 corresponden a la representación ficticia de las ondas febriles (línea quebrada) y de los intervalos febriles (línea recta configurando valles) de 20 pacientes. Encima de cada onda febril de inicio figura el tiempo de enfermedad expresado por el número de días que transcurrieron desde el día del inicio de la fiebre hasta el momento de la iniciación de la terapia antibiótica.

PACIENTES QUE NO PRESENTARON RECIDIVA FEBRIL
(grupo "A")



PACIENTES QUE PRESENTARON RECIDIVA FEBRIL



PACIENTES QUE PRESENTARON RECIDIVA FEBRIL

(grupo "B")



PACIENTES QUE PRESENTARON RECIDIVA FEBRIL

(grupo "B")



más recidivas febriles durante un tiempo de control de 2 años seis meses y 11 meses respectivamente. Ambos estuvieron padeciendo de molestias reumatoides durante algún tiempo; actualmente los 2 pacientes no aquejan molestias aunque A. P de F. presenta hígado hipertrofiado y duro, bazo no palpable.

Los intervalos apiréticos.

Los intervalos apiréticos (apirexia entre 2 ondas febriles) pudieron ser determinados en todos los pacientes menos en los 2 del grupo "C"; fueron en total 25. La duración individual en días fue la siguiente: 6, 7, 12, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 30, 31, --30, 36, 43, --45, 50, 51, 60, 60, 70, 160, 170, 203 y 285. La máxima duración del intervalo apirético logrado con cinco gramos de acromicina fue de 285 días y la mínima 6 días. No se pudo determinar si los intervalos apiréticos eran más y más prolongados a medida que las recidivas iban alejándose de la onda febril primaria; aunque ésta parece ser la tendencia, se precisa de mayor número de observaciones.

El síndrome reumatoide.

El síndrome reumatoide de la brucellosis estuvo presente en buen número de los pacientes, sea entremezclándose con la fiebre, en los intervalos apiréticos o en la convalecencia definitiva.

El número de recidivas febriles.

Nuestro grupo de pacientes es un tanto heterogéneo en cuanto a dosis de antibióticos con los que fueron tratados; pero en general, aparte de los 14 pacientes que pudieron ser tratados con 5 gramos de acromicina o aureomicina (variaciones ínfimas en algunos), los 8 restantes también recibieron dosis bajas y por tiempo corto si se compara con las dosis-tiempo empleada por otros investigadores. Los resultados terapéuticos obtenidos, con la reserva que acabamos de apuntar, nos permiten dividir a nuestro grupo de 22 pacientes en 3 subgrupos: 1º— Pacientes con tendencia nula a las recidivas, 7 casos; 2º— Pacientes con tendencia moderada a las recidivas, 7 casos. De esta clasificación han

sido excluidos los que no pudieron ser controlados por tiempo prolongado, casos 7, 11 y 15á y el caso 14 que falleció.

DISCUSION

El punto medular a discutirse es lo concerniente al valor del tratamiento corto en relación a los otros. La valoración comparativa la podemos hacer tomando en cuenta tres elementos de juicio: 1º— Eficacia sobre el cuadro agudo (síndrome febril); 2º— Poder de prevención de las recidivas; y 3º— Toxicidad. Para hacer esta valoración vamos sucesivamente a señalar la evolución que sigue la brucelosis no tratada con medicación específica (evolución natural de la enfermedad), en seguida vamos a señalar los avances logrados con la anti-biótico-terapia, luego ubicar los resultados obtenidos con nuestro esquema terapéutico y finalmente fijar las bases de un tipo de tratamiento corto intermitente que en nuestra opinión ofrece favorable perspectiva.

Hardy (1) observó en 212 pacientes ser la duración de la enfermedad de 1 mes o menos en el 19%, entre 1 y 2½ meses en el 27% de los casos, entre 3 y 4 meses en el 34%, entre 5 y 6 meses en el 11% de los casos, más de 6 meses en el 9%. El tiempo de duración promedio fue de 3 meses.

Simpson (2) en 90 casos encontró 4 meses como promedio de duración. El autor manifiesta que aunque la denominación de fiebre ondulante implica recurrencias febriles y remisiones y recidivas, éstas fueron observadas en solamente 11 casos; "la cuarta parte de nuestros pacientes experimentaron una enfermedad moderada de corta duración; tales casos son fácilmente confundidos con influenza" —dice dicho autor.

De Bono (3) en 500 casos encontró duración de 1 mes en el 20% de los casos, 2 meses en el 25%, 3 meses en el 40%, más de 3 meses en el 15% de los casos.

Spink (4) comprobó en 65 brucelósicos que 10 ó sea el 16% se recuperaron dentro de 3 meses o menos; 25 ó sea el 39% entre 3 y 12 meses; y 30 ó sea el 46% en más de un año. De los 65 casos en 40 se aisló *B. abortus*, en 2 *B. suis* y en 2 *B. melitensis*. Según el mismo autor, en Minnesota, de 101 aislamientos del germen 89 correspondían a *B. abortus*, 7 a *B. suis* y 5 a *B. melitensis*.

Ruíz Castañeda (5) encontró en 237 pacientes que llegaron a sus manos con un estado febril de 2 a 12 meses de duración y luego fueron sometidos a tratamiento sintomático, prosecución de la fiebre durante 49.7-64.5 días (promedio 55.7 días). Ocurrieron recaídas febriles en el 30.4% de los casos y tuvieron evolución favorable el 69.6%. El tiempo de observación fluctuó entre 6.7 y 10.2 meses (promedio 8.3 meses). Ruíz Castañeda tomó en cuenta, para apreciar el tiempo de evolución de la enfermedad, el síndrome febril por ser la fiebre, según él, "una de las manifestaciones más importantes de la infección". En México predomina fuertemente la infección por *B. melitensis*, pues según Ruíz Castañeda de 1500 enfermos estudiados esta especie fue aislada en más del 99% de los casos. Finalmente, Ruíz Castañeda afirma que "Alrededor de 80% de los enfermos de brucelosis no tratados con antibióticos (refiriéndose a su casuística) evolucionaron hacia la desaparición de la sintomatología principal en un lapso comprendido entre 2 y 6 meses'.

Cristiano Rodríguez Nina (6) pudo verificar en Portugal que cerca del 50% de pacientes curaban en menos de un mes; el 20% en menos de 2 meses; el 20% en menos de 8 meses y un 10% presentaron secuelas graves o fueron casos fatales.

En las bases para la interpretación de los resultados terapéuticos debemos colocar también la especie de la *Brucella*. Es conocido que las infecciones más graves, prolongadas o recidivantes son determinadas por la *B. melitensis* que contrasta con la relativa benignidad de la infección por *B. abortus*. Spink (7) interpreta de este modo la disparidad de los resultados terapéuticos entre Estados Unidos donde prevalece la *B. abortus* y México donde reina la especie *melitensis*; Molinelli (8) diferencia claramente en la Argentina dos modalidades de la infección brucelósica; en el oeste argentino predomina la *B. melitensis* y en el este la *B. abortus* y la *B. suis*; pues bien, la evolución natural y la respuesta terapéutica son diferentes en ambas circunscripciones geográficas.

Ahora vamos a hacer un breve recorrido sobre la antibióticoterapia en la Brucelosis, incidiendo especialmente en la capacidad curativa de las drogas (eliminación de síntomas) y en la capacidad de prevención de las recidivas.

Son tres los escalones fundamentales: 1º— La asociación de la estreptomomicina o dihidroestreptomomicina con la sulfadiazina (9) (10) (11). 2º— Los antibióticos de espectro amplio (clortetraciclina, oxiotetraci-

clina, tetraciclina, cloramfenicol y eritromicina). 3^o— La asociación de la tetraciclina con la dihidroestreptomina.

Ruiz Castañeda y colaboradores (12) y Spink y colaboradores (13) fueron los primeros en emplear la clorotetraciclina, sola y también asociada a la sulfadiazina, encontrando brillantes resultados en el apagamiento de las manifestaciones agudas, pero bien pronto observaron numerosas recidivas (1948).

Braude y colaboradores (14) trataron con aureomicina 16 pacientes, 1-2 gramos diarios durante 10-18 días. Ocurrieron dos recidivas clínicas y dos bacteriológicas. Control de los pacientes: de 2 a 6½ meses (1949).

Herrel y Barber, 1949, (15) preconizan la asociación de aureomicina con estreptomina; 3 gramos diarios de aureomicina con dos gramos diarios de estreptomina durante 14 días en la brucelosis aguda y hasta 21-28 días en las lesiones localizadas.

Heilman, 1949, (16) demostró que la asociación de estreptomina o dihidroestreptomina con aureomicina era superior a la aureomicina sola en el tratamiento de la brucelosis experimental de los ratones por *B. suis* y *B. abortus* (método del cultivo de bazo).

Braude y Spink, 1950, (7) demostraron que la aureomicina tenía rol protector contra dosis mortales de brucella (*B. abortus* y *B. suis*) así como la asociación estreptomina-sulfadiazina; y que el cloramfenicol era, aún a dosis altas, muy inferior. Observaron también que la esterilización de los ratones fue imposible empleando aún dosis altas de aureomicina.

Ruiz Castañeda y colaboradores, 1950, (5) observaron que en 237 casos de brucelosis tratados con terapia sintomática (casi todos *B. melitensis*) se produjeron 30.4% de recaídas (duración promedio del control de los pacientes: 8.3 meses). De 61 pacientes tratados con sulfadiazina más estreptomina se registraron recaídas en el 67.2% (7.5 meses la duración promedio del control). De 74 pacientes tratados con aureomicina se produjeron 40% de recidivas (7.4 meses como promedio de observación). De 56 pacientes tratados con la asociación de aureomicina más sulfadiazina más estreptomina se produjo recidiva en el 34.2% (7 meses la duración del control). De 20 pacientes tratados con terramicina se obtuvo 40% de recidivas (3.4 meses la duración promedio del control de los pacientes). La duración del tratamiento con las drogas empleadas fluctuó entre 7 y 15 días; las dosis diarias fueron: 2 gramos para la aureomicina y terramicina, 2 ó más gramos de estreptomina y dihidroestreptomina, 3 ó más gramos de sulfadiazina.

Pomales - Lebrón y colaboradores, 1950 (18), demuestran en la brucelosis experimental del ratón y del cobayo la superioridad de la asociación aureomicina con dihidroestreptomina sobre las drogas usadas aisladamente (*B. abortus*). El método empleado fue el de recuento del número de colonias cultivadas del bazo y de los gánglios linfáticos y test de protección contra una dosis 80% letal.

Herrel y Barber, 1950, (19), trataron 25 pacientes (*B. abortus* 10, *B. melitensis* 7, *B. suis* 7 y una especie no clasificada), 21 con bacteriemia y 4 sin, con 3 gramos diarios de aureomicina (750 miligramos cada seis horas) asociados a 1 gramo mañana y tarde de dihidroestreptomina, durante aproximadamente 12 días. De los 21 bacteriémicos se produjo recidiva febril en uno, a las seis semanas; remitió espontáneamente. El control de los pacientes duró 8-11 meses.

Knight, 1950 (20), sostiene que la aureomicina, la cloromicetina y la terramicina son superiores a la asociación estreptomina más sulfadiazina; y que la experimentación animal hace prever que la asociación de cualquiera de estos antibióticos con la estreptomina dará un avance a la terapia de la brucelosis humana.

Ruíz Sánchez y colaboradores, 1950 (21), tratan 20 pacientes con terramicina durante 25 días (25 miligramos por kilo de peso); recayeron 2, a los 25 y 45 días de haber permanecido apiréticos.

Knight y colaboradores, 1951 (22), tratan con terramicina 11 pacientes durante 28 días (daban de 100-150 miligramos por kilo de peso hasta que cayera la fiebre luego continuaban con 50 miligramos por kilo de peso hasta completar los 28 días). Recayeron dos pacientes; uno de ellos había recibido 5 gramos diarios de terramicina (*B. melitensis*) durante 10 días y después 2.50 diarios durante 18 días; sin embargo recayó tan solamente a los 21 días de concluido el tratamiento (recída clínica). El otro caso (*B. melitensis*) no obstante de haber alcanzado en el suero la concentración de 25 microgramos por cc. presentó un hemocultivo positivo al 6º día del tratamiento; en vista de ella se continuó el tratamiento por vía oral hasta completar los 28 días (50 miligramos por kilo de peso), pero a las dos semanas de concluido dicho tratamiento se presentó una segunda recaída febril con hemocultivo positivo.

Killough y colaboradores, 1951 (23), tratan 16 pacientes con terramicina (75 miligramos por kilo de peso en 15 pacientes y 100 miligramos en uno) hasta por 7-14 días después que los pacientes se habían hecho apiréticos. Doce pacientes con cloramfenicol (50 miligramos por kilo de peso durante 12 días, más o menos 35 gramos en total). Once

pacientes con aureomicina (50 miligramos por kilo de peso durante 12 días, 35 gramos en total). Del total de 39 pacientes ocurrieron recaídas clínicas o bacteriológicas en el 69% de los casos; 18 pacientes, o sea el 46% tenían recaída clínica y el 23% restante recaída bacteriológica, sin manifestaciones clínicas. Las recaídas ocurrieron entre la primera y décima semana, promedio 16 días, después de concluido el tratamiento. Cinco pacientes presentaron una tercera recaída no obstante de haber sido tratados en la segunda. Los autores llaman la atención sobre la alta incidencia de recaídas bacteriológicas en pacientes sin manifestaciones clínicas. Sugieren dos soluciones: 1º Asociaciones antibióticas; 2º Tratamientos prolongados.

Spink y colaboradores, 1951 (24), tratan 21 casos (casi todos *B. abortus*) con estreptomina más sulfadiazina; 11 curaron, 6 tuvieron hemocultivo positivo después del tratamiento, pero dos de éstos no aquejaban molestias; los restantes continuaron quejándose de molestias menores. Veintidós pacientes con aureomicina; la dosis total fluctuó entre 8.6 gramos y 51 gramos, más frecuente 20 gramos; duración del tratamiento entre 10 y 27 días; 14 de los pacientes no presentaron recaída; 3 presentaron recaída y 5 continuaron quejándose de molestias menores. Ocho pacientes con cloramfenicol; 2 curaron, 1 no experimentó mejoría y 1 continuó bacteriémico y 4 siguieron aquejando molestias menores.

Ruiz Sánchez y colaboradores, 1951 (25), emplean pequeñas dosis de antibióticos. Aureomicina de 5 a 20 miligramos por kilo de peso durante 15 días con el resultado de 20% de recidivas en 10 pacientes. Cloramfenicol de 5 a 20 miligramos de peso durante 15 días en 10 pacientes con el resultado de 20% de recaídas. Terramicina en 13 pacientes con 5 - 15 - 40 miligramos por kilo de peso con 23% de recidivas. Aconsejan como dosis óptima de los 3 antibióticos de 15 a 20 miligramos por kilo de peso durante 3 semanas. Señalan que la duración promedio de la fiebre con dosis de 50 a 100 miligramos por kilo de peso fue de un día menos para la aureomicina, menos de 2 días para la cloramfenicol y menos de un día para la terramicina.

Carrillo, 1952 (26), observó 50% de recaídas con 2 gramos diarios de aureomicina por 15 días. Este resultado contrasta con el siguiente; dicho autor trata 54 pacientes con el siguiente esquema: dihidroestreptomina 0.50 gramos cada 12 horas, sulfadiazina 1 gramo cada 8 horas y aureomicina 0.50 gramos diarios repartidos en tres dosis, durante un total de 8 días. De los 54 pacientes que fueron controlados entre

6 y 36 meses se produjo recaída clínica en 9 pacientes (5 con hemocultivo positivo) y 2 casos mortales; total 20% de recidivas.

Kelly y Gorelick, 1952 (27), demuestran que la asociación de estreptomina, aureomicina y sulfadiazina aventaja a las drogas empleadas aisladamente en la brucellosis experimental del cobayo por *B. suis*.

Herrel y Barber, 1952 (28), tratan 53 pacientes con 3 gramos diarios de aureomicina asociada a dos gramos diarios de dihidroestreptomina durante 12-14 días; en las formas localizadas el tratamiento duró 28 días pero la dihidroestreptomina se redujo a un gramo diario; 2 pacientes presentaron recaída bacteriológica y 1 recaída clínica (5% de recaída clínico-bacteriológica y 95% de promedio de recuperación). Los pacientes pudieron ser controlados de 3 meses a 2 años.

Molinelli y colaboradores, 1952-1956 (8) (29), tratan 10 pacientes con aureomicina y 9 con terramicina a razón de 1 gramo diario durante 100 días (250 miligramos cada seis horas). (*B. suis* 13 casos, *B. abortus* 5 casos y *B. melitensis* 1 caso); no observaron recaídas durante un lapso de observación fluctuante entre 3 y 6 meses de concluido el tratamiento. Según dichos autores 3 gramos diarios de aureomicina, cloromicetina o tetraciclina no previenen las recidivas. Pudieron observar 49% de recaídas con aureomicina, 56% con terramicina y 19% con cloromicetina. (La casuística de Molinelli y colaboradores está constituida por *B. abortus* y *B. suis* en gran mayoría). Observaron que las recaídas se producían entre 5 y 200 días después de concluido el tratamiento; y que las recaídas, así fueran la 4ª ó 5ª siempre cedían a los mismos antibióticos. Molinelli y colaboradores ensayaron también la asociación de estreptomina con aureomicina (método de Herrel y Barber) en 19 casos (*B. abortus* 12, *B. suis* 6 y *B. melitensis* 1); observaron solamente 3 recaídas, hecho que hace decir a los autores que tal asociación reduce extraordinariamente el índice de recidivas.

Ruíz Castañeda, 1953 (30), afirma que la asociación estreptomina con tetraciclina supera en eficacia a los antibióticos empleados solos. Establece la posibilidad de atacar a la brucella en su refugio intracelular mediante la propiedad que tienen los leucocitos de fagocitar una forma especial de terramicina; logró con este método reducciones importantes en la bacteriemia.

Schaffer y colaboradores, 1953 (31), hacen una evaluación de la terapia antibiótica prolongada en la brucellosis experimental del ratón por *B. melitensis*. Establecen que la asociación de aureomicina, terramicina o sulfadiazina con estreptomina supera a uno de ellos empleados solos. Tres semanas de tratamiento con aureomicina o terrami-

cina (60 mgrs. kilo de peso) determinaron la erradicación de la brucella en el 20-30% de los ratones (cultivo de bazo); sin embargo a las 4 semanas de concluido el tratamiento la erradicación había alcanzado al 70-80% de los animales, lo cual indica el rol decisivo de las propias defensas en el resultado final. Tratando con aureomicina durante 6 semanas (30-60 mgrs. kilo de peso) la erradicación llegó al 75-100% de los ratones; sin embargo el resultado final 4 semanas después fue similar a lo alcanzado con tratamientos que tan solamente habían durado 3 semanas (recuperación final por las propias defensas).

León y Cano, 1954 (32), observan numerosas recaídas en pacientes tratados con eritromicina.

Urteaga y colaboradores, 1954 (33), comunican la ocurrencia de recaídas en pacientes tratados con eritromicina (iloticina); propugnan el empleo de dosis bajas y por tiempo mínimo, lo cual sería suficiente para eliminar las formas extracelulares del germen que son las que originan la sintomatología aguda; en caso de recidiva ellos repiten el mismo tratamiento.

Sping, 1953 (7), manifiesta que el índice de recidivas en Minnesota donde predomina fuertemente la *B. abortus*, en pacientes tratados con antibióticos es de 20%; y que en México, donde prevalece fuertemente la *B. melitensis*, es aproximadamente de 50%.

Janbón y colaboradores, 1954, citados por Spink, (7), observaron en Montpellier que con dosis de 3 gramos diarios de clortetraciclina, oxitetraciclina o cloramfenicol, se produjeron 15% de recidivas.

Monasterio (Italia), 1953, citado por Spink (7), dando el primer día clortetraciclina, cloramfenicol u oxitetraciclina 3 gramos y luego 2 gramos diarios durante 15 días, observaron recaídas en el 50% de los casos.

Cristiano Rodrigues Nina (Portugal), 1955 (6), empleó sucesivamente de 1950 a 1955 las asociaciones de clortetraciclina más estreptomomicina, clortetraciclina más dihidroestreptomomicina y acromicina más dihidroestreptomomicina (2 gramos de acromicina y 1 de dihidroestreptomomicina) durante 3 semanas, en un total de 214 pacientes seleccionados. Repitió la última asociación cada 3 semanas de intervalo hasta un total de 3 cursos terapéuticos. El autor dice que aunque se obtuvo la desaparición de la mortalidad en el grupo estudiado, la desaparición de la incapacidad para el trabajo y la desaparición de los síntomas en el 90% de los casos, se observó un 10% de complicaciones e invalidez,

porcentaje semejante a lo encontrado en casos no tratados con antibióticos.

Spink, 1955 (34), considera que un esquema terapéutico efectivo es la asociación de estrepto o dihidroestreptomina con una tetraciclina; 0.5 gramos cada 12 horas de cualquiera de los primeros por 2 semanas, asociado a 0.50 gramos de tetraciclina 4 veces al día durante 3 semanas. Dice que algunos añaden 1 gramo 4 veces al día por 3 semanas de sulfadiazina. En caso de recidiva, dice el autor, debe repetirse el tratamiento.

Ahora vamos a comentar brevemente nuestros resultados para que sea más comprensible la posición del tratamiento corto dentro de los diferentes esquemas terapéuticos que acabamos de pasar revista.

Hemos constatado que un gramo diario de tetraciclina o compuestos relacionados dados a razón de 250 miligramos cada seis horas durante cinco días fue suficiente para detener el curso de la onda febril de los pacientes. En la gran mayoría de los casos la apirexia se produjo al 4º día de iniciado el tratamiento, en algunos al 7º día y en uno solo (niño de 9 años de edad que recibió 2.5 gramos de aureomicina) se produjo una reaparición casi inmediata de la fiebre (gráfica Nº 3), pero que remitió espontáneamente y curó definitivamente sin volver a recibir ningún antibiótico. Los resultados señalados son enteramente semejantes a los obtenidos por muchos investigadores con dosis mayores de antibióticos, solos o asociados. En apariencia, pues, un gramo diario de tetraciclina ejerce suficiente poder bacteriostático (No sabríamos decir si la bacteriostasis en el interior del organismo es un fenómeno con umbral, es decir que basta alcanzar una determinada concentración, umbral, en la sangre o en los tejidos para determinar la bacteriostasis. Se podría objetar diciendo que con dosis de un gramo diario no siempre es posible alcanzar niveles bacteriostáticos suficientes como se logra con dosis de dos gramos diarios; efectivamente los niveles logrados con dos gramos son superiores a los alcanzados con un gramo (35) y que con aquella dosis se consigue niveles muy próximos a los que se requieren en las pruebas in vitro para detener la reproducción de la brucella, por ejemplo, de 0.2 a 5 microgramos por cc. tratándose de la clortetraciclina (36); pero no debemos olvidar, que a diferencia de lo que ocurre in vitro, en el organismo interviene siempre la acción sinérgica de los propios anticuerpos del sujeto y las propiedades bactericidas naturales del suero (37); de esta manera probablemente se pueda explicar el hecho de que con un gramo diarios obtenga iguales resultados clínicos que con dosis mayores. De

otro lado, es improbable que las dosis de 2 y 3 gramos diarios puedan ejercer alguna actividad bactericida, pues las dosis realmente bactericidas son mucho más altas. Yow y Spink afirman (38) que para esterilizar con clortetraciclina cultivos de brucella se requieren concentraciones de 62.5 a 125 miligramos por cc.; según English (39) las dosis bactericidas de la tetraciclina para los gérmenes Gram negativos son de aproximadamente 4 a 70 veces las concentraciones bacteriostáticas. Se deduce pues que las dosis bactericidas son tóxicas para el organismo humano y aunque, en el mejor de los casos fueran inocuas, tratándose de la brucellosis no tendrían acción contra las formas intracelulares. Molinelli (29) verificó ensayos con dosis bactericidas y desaconsejó su uso por cuanto eran tóxicas y no evitaban las recaídas. Ya referimos que Knight y colaboradores (22) no obstante haber encontrado en el suero de un paciente la alta concentración de 25 microgramos por cc. de terramicina, obtuvieron hemocultivo positivo; la posición intracelular de la brucella explica en gran parte estos hechos.

Siete de nuestros pacientes que pudieron ser controlados por largo tiempo, entre aproximadamente 2 y cerca de 4 años, curaron con solamente cinco gramos de tetraciclina sin haber presentado recaídas febriles. La omisión de hemocultivos seriados en tales pacientes no nos permite opinar sobre el comportamiento de la bacteriemia o de las posibles recaídas bacteriológicas; éstas, se han producido aún con dosis mayores y dadas por mayor tiempo según lo refieren muchos investigadores. El hecho importante es que con o sin recaídas bacteriológicas los pacientes curaron sin necesitar mayor cantidad de antibiótico.

Siete pacientes presentaron de 1 a 2 recaídas clínicas siendo en cada caso tratados con nuestro esquema y no volvieron a presentar más recidivas de acuerdo al control prolongado que hicimos, entre 2 y cerca de 3 años.

Cuatro pacientes presentaron una tendencia obstinada a las recaídas, en número de 3, 4, 5 y 6 respectivamente (añadiendo una unidad a cada una de estas cifras tenemos el total de ondas febriles de los pacientes). Finalmente estos pacientes curaron no volviendo a presentar más recidivas en un tiempo de control que fluctúa entre 11 meses y cerca de 3 años.

Un paciente falleció y en la necropsia se constató lesiones endocárdicas (endocarditis brucelósica?) No sabríamos decir si el tratamiento corto facilitó este resultado (véase detalles en un párrafo anterior).

Los resultados mencionados nos permiten dividir a los pacientes en 3 grupos: 1.— Pacientes con tendencia nula a las recidivas (7 casos). 2.— Pacientes con tendencia muy acentuada a las recidivas (4 casos). 3.— Pacientes con tendencia moderada a las recidivas (7 casos).

Un hecho singular que se observó en los pacientes con varias recidivas fue la precisa alternancia de los períodos febriles con los períodos o intervalos apiréticos, de tal manera que se podía delimitar con facilidad los límites de estos períodos; presumimos que en tales casos, la fiebre de tipo recurrente, si así podemos llamarlo, habría sido de tipo ondulante de no mediar el antibiótico.

La duración de los intervalos apiréticos fue muy variable, desde 6 días como mínimo hasta 285 días como máximo; del total de intervalos apiréticos considerados tres estuvieron por debajo de los 15 días (6, 7 y 12) y los demás por encima. La mayor o menor duración de tales intervalos debe estar en relación con la biología del germen, con factores inmunitarios y también con el tratamiento empleado. No sabríamos decir con certidumbre, tal como aparentemente parece, si el tratamiento corto favorece las recidivas más que los tratamientos prolongados (entiéndase con un solo antibiótico); no hemos encontrado referencias concretas a este respecto; Molinelli, partidario de usar tratamientos prolongados nos habla de 4ª y 5ª recaída, mientras nosotros hemos observado hasta seis recidivas febriles. Woodward (40) ha observado en la fiebre tifoidea tratada con cloramfenicol, durante cinco días solamente, muchas más recidivas que con tratamientos de 2 y 3 semanas de duración; algo semejante debe ocurrir en la brucelosis.

La confrontación de nuestros resultados con los logrados por otros autores empleando diversos esquemas, nos permiten establecer que la asociación de los antibióticos del grupo de la tetraciclina con la dihidroestreptomina supera a cualquiera de los antibióticos empleados aisladamente; esta superioridad es evidente en las infecciones experimentales y en el poder de reducción de los índices de recidiva bacteriológica o clínica de la brucelosis humana; la anulación de las manifestaciones agudas, juzgada por el tiempo que demora en remitir la fiebre, parece en cambio ser igual con ambos regímenes terapéuticos.

Pese a su reconocida ventaja la asociación tetraciclina - dihidroestreptomina está lejos de encarnar la solución del problema terapéutico que plantea la brucelosis humana; sus inconvenientes son: 1º— Que no evita las recidivas en un porcentaje todavía respetable; 2º— Que sus ingredientes en las dosis que recomendamos sus patrocinadores,

son eventualmente tóxicos; 3º— La aplicación parenteral, forzosamente a repetición, de la dihidroestreptomina; 4º— En los países de recursos económicos limitados como el nuestro, su costo restringe considerablemente su empleo. Esta serie de inconvenientes nos imponen la tarea de buscar una fórmula terapéutica que anule o limite tales inconvenientes. Dos pueden ser algunas de las soluciones: 1ª— Reajuste en las dosis de los ingredientes de la asociación tetraciclina-dihidroestreptomina, en la duración del tratamiento o tal vez en ambos. 2º— El tratamiento intermitente. Nos incumbe enfocar esta segunda solución.

El tratamiento intermitente ya ha sido tentado por varios investigadores, pero hasta hoy no ha tenido una clara realización. Nosotros estamos empeñados en su ejecución; queremos mientras tanto adelantar sus fundamentos.

Ruiz Castañeda, 1950 (5), trató un grupo de pacientes con 10 gramos de terramicina (2 gramos al día), luego tras cinco días de descanso, volvió a administrar el antibiótico durante cinco días más. Woodward (40) 1950, basándose en sus observaciones sobre infecciones a rickettsias y en fiebre tifoidea, cree improbable que los tratamientos prolongados puedan afectar a la brucella en su emplazamiento intracelular; de aquí que él somete a sus pacientes a un curso terapéutico de 10-40 días de duración, luego repite curas de 3 días de duración con intervalos de 3 meses. Criscuolo y colaboradores, 1951 (41), abogan por el tratamiento con la combinación de terramicina con dihidroestreptomina durante 21 días, luego repetición cada tres meses hasta un total de 3 series. Schäffer y colaboradores, 1953 (31), plantea la cura intermitente por tiempo prolongado, como una posible solución al problema de las recidivas. Monasterio, 1953 (7), aboga igualmente por el tratamiento intermitente. Cristiano Rodríguez Nina, 1955 (6), emplea un gramo diario de dihidroestreptomina asociado a 2 gramos diarios de tetraciclina durante 21 días, luego repite este tratamiento cada tres semanas hasta un total de tres series.

El control prolongado de nuestro grupo de pacientes sometidos a tratamiento corto y con dosis bajas (1 gramo diario por un total de 5 días), nos mostró que un grupo curó sin presentar recidivas clínicas y sin requerir de mayores dosis; que otro grupo era víctima de 1, 2 y 3 recidivas y que repitiendo ese mismo esquema terapéutico curaban sin presentar nuevas recidivas ni requerir mayores dosis; y que finalmente un tercer grupo tenía una tendencia obstinada a las recidivas. Vimos que los intervalos apiréticos eran variables, de 6 días como mí-

nimo y de 285 días como máximo. Debemos dar alguna explicación a estos hechos.

Existe en los casos de infección brucellosica humana, tal como lo hacen suponer trabajos científicos de valor indiscutible (42) (43) (44) (45) (46) (47) una fuente intracelular de brucellas desde que el individuo se infecta (fase tisular) y durante todo el curso de la infección incluyendo las poussées febriles agudas (fase hemática) y los períodos de remisión (intervalos apiréticos). Durante estos últimos períodos los gérmenes podrían permanecer inactivos, sin multiplicarse en unos casos (intervalos apiréticos con hemocultivo negativo), y en otros se multiplicarían, invadirían los espacios intercelulares, multiplicaríanse aquí (Goodpasture (43) coloca a la brucella entre los gérmenes intracelulares facultativos) y finalmente invadiría la sangre (intervalos apiréticos con hemocultivo positivo o sea recaída bacteriológica de ciertos autores); si la cantidad de gérmenes invasores de la sangre es grande se producirían manifestaciones clínicas (recaída clínica).

La actividad proliferativa de la brucella y su poder invasivo de la sangre estaría contrapesada por el nivel de anticuerpos (acción bacteriostática y bactericida de los anticuerpos) y artificial y circunstancialmente por los antibióticos. La recidiva clínica o bacteriológica sería posible cuando la actividad proliferativa de la brucella rebasa o no es reñenada por un nivel suficiente de anticuerpos estableciéndose como consecuencia la bacteriemia. El RES reacciona frente a esta bacteriemia elevando nuevamente la tasa de anticuerpos del organismo, los que, y también los antibióticos en condiciones artificiales, determinarían la inactivación de todas las formas extracelulares y su eliminación final, pero quedando siempre el almacén intracelular de gérmenes (nuevo intervalo apirético).

En los sujetos con tendencia a la recidiva tenemos que aceptar la existencia de un defecto constitucional del RES que impide la producción de un nivel adecuado y permanente de anticuerpos; o tal vez, pero ésto sería una hipótesis muy aventurada, las brucellas encontrarían en las células de tales sujetos condiciones de fertilidad excepcionales para su multiplicación que no las encontrarían en los sujetos sin tendencia y en los sin tendencia a las recidivas pudiera llevarnos a individualizar a los pacientes según su tendencia y a predecir recidivas. Si ello se lograra alcanzaríamos el ideal terapéutico de dar antibióticos solamente a quienes lo necesitaren.

En términos concretos en la producción de las recidivas intervenirían dos factores: 1^o— Un factor bacteriano o de diseminación del ger-

men a partir de las formas intracelulares y también tal vez del interior de los granulomas (formas intra y extracelulares dentro del granuloma se entiende) donde, como en la tuberculosis, puede el germen mantenerse latente y a cubierto de los anticuerpos y de los antibióticos. Muchos autores han descrito granulomas aún con caseosis central en la brucelosis; Spink (48) pudo encontrar lesiones granulomatosas en médula ósea, ganglios linfáticos, hígado y bazo obtenidos por biopsia; Arias Stella (47) describió lesiones semejantes en cadáveres de pacientes fallecidos por brucelosis, y un hecho que nos parece muy interesante, encontró granulomas subendoteliales en las vénulas especialmente del bazo, algunos con prominencia hacia la luz y aún oclusión; es fácilmente comprensible que estos granulomas intraparietales puedan ocasionar descargas bacteriémicas, fenómeno algo parecido a las siembras hematógenas de la tuberculosis con la aclaración de que esta enfermedad, contrariamente a la brucelosis, tiende mucho más a las lesiones localizadas granulomatosas que a las generales o septicémicas. 2^o— Un factor inmunológico, posible solamente en determinados sujetos, con deficiencia constitucional del RES, que implica un nivel bajo de anticuerpos y una aptitud de defensa tisular deficiente.

El destino de la brucella en los sujetos con tendencia natural a la curación espontánea rápida, aparenta ser su total desaparición y la ganancia de parte de ellos de una resistencia frente a futuras agresiones (inmunidad definitiva). En los sujetos con tendencia a las recidivas y a la cronicidad, el germen lejos de desaparecer parece más bien adaptarse al organismo del huésped; se establecería a la larga una curación clínica, pero el germen continuaría en el organismo de la víctima en un nivel de actividad vital que no acarrea molestias (premunición o inmunidad labil). Simpson (2), en un caso comprobado, pudo seguir por ocho años la trayectoria de recaídas y remisiones de un paciente; Spink (48) destaca el hecho de que los animales hospeden la brucella en sus tejidos durante mucho tiempo sin mostrar signos de enfermedad y que en el ser humano probablemente ocurra el mismo fenómeno (portadores sanos).

Estos hechos nos hacen ver que lo fundamental en la curación de la brucelosis reside en la capacidad defensiva del individuo; si ésta es alta la curación sobreviene en corto tiempo, y si es deficiente élla ocurre tras largo padecimiento; en estos casos tenemos que aceptar que el ambiente de relativa pero prolongada hostilidad del organismo del huésped termina por ocasionar la degeneración y la extinción de las formas intracelulares de la brucella. Tenemos que aceptar también que los

antibióticos son solamente coadyuvantes de este proceso, pero se plantea la posibilidad de que manteniendo una adecuada concentración de antibióticos en la sangre durante tiempo prolongado se produzca artificialmente un ambiente de hostilidad que pueda igualmente determinar la extinción de los gérmenes. Ruíz Castañeda (5) manifiesta que el 80% de sus pacientes se recuperaron entre 2 y 6 meses (tratamiento sintomático); casi todos los otros autores coinciden en afirmar que la duración de la brucelosis no tratada con antibióticos en la gran mayoría de los casos es de 3 a 4 meses; esto significa más o menos que éste es el tiempo que toma la brucella, en el ambiente hostil de los anticuerpos, para inactivarse o extinguirse. Luego es lógico suponer que administrando antibióticos por varios meses podamos alcanzar porcentajes de curación muy altos; Molinelli (8) (29) emplea 1 gramo diario de tetraciclina durante 100 días consecutivos con resultados halagadores, pero lamentablemente la toxicidad y el costo hacen impracticables los tratamientos prolongados.

La serie de razonamientos precedentes nos llevan a considerar que el tratamiento intermitente puede en cambio representar una solución. Creemos que cada cura antibiótica haría un barraje de las formas extracelulares de la brucella evitándose así la recaída clínica y restándose oportunidad a la cronicidad. La eventual bacteriemia de los intervalos apiréticos serviría, de otro lado, para estimular el RES, esto es que el tratamiento intermitente favorecería el único y seguro camino de la curación, el de la curación por inmunidad. Si el tratamiento intermitente facilita la degeneración de la brucella en su refugio intracelular y su desaparición final o si solamente determinaría un aplazamiento de las recidivas, es cosa que se sabrá en el futuro. Nosotros hemos obtenido éxito en dos casos de brucelosis muy recidivante (casos N^o 21 y 22, pero ello naturalmente puede ser una mera coincidencia.

Los lineamientos de esquema que estamos empleando nosotros son los siguientes: cinco ciclos de tratamiento con tetraciclina; primer ciclo: 1 gramo diario (250 miligramos cada 6 horas) durante 7 días; los 4 ciclos restantes, 5 gramos por cada ciclo dados a razón de 1 gramo diario (250 mgrs. cada 6 horas); 15 días de intervalo entre los ciclos. La distribución de los días de tratamiento y de los intervalos sin tratamiento sería el siguiente: 7 — 15 — 5 — 15 — 5 — 15 — 5 — 15 — 5, total: 87 días de duración del tratamiento.

Hemos señalado 7 días para la duración del tratamiento del ataque primario en razón de que el máximo número de días que demora la fiebre en remitir en pacientes tratados con tetraciclina es éste, siendo lo

más frecuente de 4 días. La duración de 15 días para los intervalos la hemos considerado en razón de que ha sido de 20 ó más días la duración de los intervalos apiréticos en la gran mayoría de nuestros pacientes con tendencia a las recidivas. El número total de ciclos lo estimamos en cinco; esta es una cifra un tanto arbitraria, pero se relaciona con el hecho de que el número máximo de recidivas que nosotros hemos constatado es de seis, en un caso, y los demás tuvieron una cifra muy por debajo.

RESUMEN

Se ha verificado un ensayo de tratamiento corto de la brucelosis en un grupo de 22 pacientes febriles.

Catorce pacientes llegaron a nuestras manos en el curso de la onda febril de inicio y libres de haber recibido antibióticos; los 8 restantes llegaron con ocasión de presentar recidivas febriles y con el antecedente de haber sido tratados con antibióticos (dosis bajas o moderadas y durante tiempo relativamente corto).

Todos los pacientes fueron sometidos a tratamiento con 1 gramo diario de tetraciclina o derivados (250 mgrs. cada 6 horas) durante 5 días, 5 gramos en total; si se presentaba recidiva febril se repetía este tratamiento.

La fiebre remitió en todos los casos en un plazo fluctuante entre 1 y 7 días, siendo lo más frecuente 4 días (37 ondas febriles en el total de 22 pacientes).

De 1 total de los 22 pacientes 7 no presentaron recidiva febril, 14 lo presentaron y 1 fue perdido de control.

De acuerdo al número de recidivas, estimado gracias al control prolongado fluctuante entre aproximadamente 1 y 4 años de duración que pudo ser llevado a cabo en 19 casos, los pacientes pueden ser divididos en 3 grupos: 1.— Pacientes que curaron sin presentar recidivas febriles, 7 casos (tendencia nula a las recidivas). 2.— Pacientes que curaron tras presentar 1 ó 2 recidivas febriles, 7 casos (tendencia moderada a las recidivas). 3.— Pacientes que curaron tras presentar numerosas recidivas febriles, de 3 a 6 como máximo, 4 casos (tendencia muy marcada a las recidivas). Un paciente, con tendencia a las recidivas, falleció (lesiones endocárdicas en la necropsia).

En los pacientes con tendencia a la recidiva febril y que fueran tratados con 5 gramos de tetraciclina, la duración del intervalo apirético

(el que separa 2 ondas febriles) fue de 6 días como mínimo y de 285 como máximo, lo más frecuente entre 20 y 70 días.

En 2 pacientes con tendencia muy marcada a las recidivas, 4 ondas febriles uno y 7 el otro en un año, la repetición periódica del tratamiento corto de 5 días (tratamiento corto intermitente) determinó la curación (control: 11 meses uno y 2 años 6 meses el otro).

Se plantea la posibilidad de lograr una importante contribución al problema del tratamiento de la brucelosis mediante 5 curas cortas de tetraciclina proporcionadas a intervalos regulares (tratamiento corto intermitente).

SUMMARY

We have tried a short treatment of Brucellosis in a group of 22 febrile patients.

Fourteen patients arrived in the course of the first acute attack of the disease; none have received previous antibiotic therapy; the remaining eight patients came in the course of febrile relapses and after having been treated with antibiotics (low or moderate doses, and during a relatively short time).

All the patients were treated with 1 daily gram of Tetracycline or its derivatives (0.250 grams every 6 hours, during 5 days; 5 grams in all). If febrile relapses occurred, re-treatment with the same dosage was made.

All the patients became afebrile within 1 and 7 days after institution of therapy, the most frequent being 4 days (37 febrile waves in the total of 22 patients).

From the 22 patients 7 did not have febrile relapses, fourteen did and one could not be controlled.

19 patients have been observed for from 1 to 4 years; these patients, according to the number of relapses observed during that time, may be divided in three groups: 1.— Patients who recovered without having febrile relapses, 7 cases (null tendency to relapses); 2.— Patients who were cured after having 1 or 2 febrile relapses, 7 cases (moderate tendency to relapses); 3.— Patients who were cured after having several febrile relapses, 4 cases (strong tendency to relapses). An old patient with marked tendency to relapses died (necropsy: endocardic lesions, brucella endocarditis?).

In the patients with a tendency to febrile relapses, who were treated with 5 grams of Tetracycline, the duration of the afebrile intervals

(the one separating 2 febrile waves) was 6 days as a minimum and 285 days as a maximum, the most frequent interval ranging from 20 to 70 days.

Two patients with a marked tendency to febrile relapses (one had 4 febrile waves and the other 7 in one year) were cured with periodical repetition of the 5-day short treatment (intermittent short treatment). Duration of the observations: 1 year and 8 months for one, and 3 years and 3 months for the other (last control: July 1958; the patients are healthy).

The possibility of attaining a better chance of cure of Brucellosis by giving 5 short courses of therapy with Tetracycline, at regular intervals, is suggested.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—HARDY, A. V.: Brucellosis in the United States. Brucellosis in Man and Animals. Forest Huddleson. The Common Wealth Fund, New York, 1943.
- 2.—SIMPSON, W. M.: Undulant Fever (Brucellosis). A Clinic pathologic study of Ninety Cases occurring in and about Dayton, Ohio.: *Ann. Int. Med.* 4:238, 1930.
- 3.—DE BONO, J. E.: Brucellosis in Malta. Brucellosis in Man and Animals. Forest Huddleson. The Common Wealth Found, New York, 1943.
- 4.—SPINK, W. W., and MAGOFFIN, R. L.: Clinical Course of Human Brucellosis in Minnesota. Third Inter-American Congress on Brucellosis. Washington, D. C. November 6-10, 1950.
- 5.—RUIZ CASTAÑEDA, M., GUERRERO IBARRA, G. y CARRILLO CARDENAS, C.: Estudios sobre Terapéutica de la Brucellosis. Third Inter-American Congress on Brucellosis. Washington, D. C. November 6-10, 1950.
- 6.—CRISTIANO RODRIGUES, NINA: Debates Científicos, Noviembre de 1954. *Antibiótics & Chemotherapy.* 5:62, 1955.
- 7.—SPINK, W. W.: Observaciones sobre la Brucellosis producida por *Brucella melitensis*. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana.* 35: 556, 1953.
- 8.—MOLINELLI, E. A., ZUCCARINI, J., PIROSKY, I., ITHURRALDE, D., ROSA Vda. de GAMBINO, CAUBISENS, E. M. y BARRERA, J. G.: Brucellosis Humana en la Argentina. *La Semana Médica.* 108:557. 1956.
- 9.—PULASKI, E. J. and AMSPACHER, W. H.: Streptomycin Therapy in Brucellosis. *Army Med. Depart.*, 7:221, 1947.
- 10.—EISELE, G. W. and McCULLOUGH, N. B.: Treatment of Brucellosis. *J. A. M. A.*, 135:1053, 1947.

- 11.—SPINK, W. W., HALL, W. H., SAFFER, K. M., and BRAUDE, A. I.: Human Brucellosis. Its Specific Treatment with a Combination of Streptomycin and Sulfadiazine. *J. A. M. A.*, 136:382, 1948.
- 12.—RUIZ CASTAÑEDA, M., SPINK, W. W., CARRILLO CARDENAS, C., GUERRERO IBARRA, G. and SILVA-GOYTIA, R.: II Interamerican Congress of Brucellosis, Buenos Aires, Argentina, 1948. *Rev. Instituto de Sal. y Enfer. Tropicales, México*, 10:53, 1949.
- 13.—SPINK, W. W., BRAUDE, A. I., RUIZ CASTAÑEDA, M., and SILVA-GOYTIA, R.: Aureomycin Therapy in Human Brucellosis due to *Br. melitensis*. *J. A. M. A.*, 139:1145, 1948.
- 14.—BRAUDE, A. I., HALL, W. H., SPINK, W. W.: Aureomycin Therapy in Human Brucellosis due to *Br. abortus*. *J. A. M. A.*, 141:831, 1949.
- 15.—HERREL, W. E. and BARBER, T. E.: The Combined Use of Aureomycin and Dihydroestretomycin in the Treatment of Brucellosis. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*. 24:133, 1949.
- 16.—HEILMAN, F. R.: The Effect of Combined Treatment with Aureomycin and Dihydroestretomycin on *Brucella* Infection in Mice. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*. 24:133, 1949.
- 17.—BRAUDE, A. I. and SPINK, W. W.: The Action of Aureomycin and Other Chemotherapeutic Agents in Experimental Brucellosis. *J. Immunology*. 65:185, 1950.
- 18.—POMALES-LEBRON, A., HALL, H. E. and FERNANDEZ, C.: Chemotherapy of Experimental *Brucella abortus* infection in Guinea Pigs and Mice. Third Inter-American Congress on Brucellosis. Washington, D. C. November 6-10, 1950.
- 19.—HERREL, W. E. and BARBER, T. E.: A New Method for Treatment of Brucellosis. *J. A. M. A.* 144:519, 1950.
- 20.—KNIGHT, V.: Chemotherapy of Brucellosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 53:345, 1950.
- 21.—RUIZ SANCHEZ, F. RUIZ SANCHEZ, A., RIEBELING, R., QUEZADA, M. y PAREDES, M.: El tratamiento de la Brucellosis Aguda con Terramicina. *La Prensa Médica Mexicana*. 15:125, 1950.
- 22.—KNIGHT, V. RUIZ SANCHEZ, F. and RUIZ SANCHEZ, A.: Terramycin in Treatment of Human Brucellosis. *A. M. A. Archives of Internal Medicine*. 87:835, 1951.
- 23.—KILLOUGH, J. H., MAGIL, G. B., SMITH, R. C.: Terramycin, Chloramphenicol and Aureomycin in Acute Brucellosis. *J. M. M. A.*, 145:553, 1951.
- 24.—SPINK, W. W., HALL, W. H. and MAGOFFIN, R.: Follow-up study of Therapy in Forty-eight Culturally Proved Cases of Brucellosis. *A. M. A. Archives of Internal Medicine*. 88:419, 1951.
- 25.—RUIZ SANCHEZ, F., PAREDES, M., CASILLAS, J., QUEZADA, M., GARCIA, T. y RIEBELING, R.: El Tratamiento de la Brucellosis Aguda con dosis pequeñas de Antibióticos. *La Prensa Médica Mexicana*. 16:191, 1951.
- 26.—CARRILLO, C.: Acción Sinérgica de Antibióticos en la Brucellosis. *Revista Médica del Hospital General*. 15:367, 1952.

- 27.—KELLY, E. H. and GORELICK, A. N.: Therapy of Experimental Brucellosis. *Journal of Infectious Diseases*. 90:249, 1952.
- 28.—HERRELL, W. H. and BARBER, T. E.: *Postgr. Med. Minneapolis* 487. June 1952.
- 29.—MOLINELLI, E. A., PANDOLFO, G. P., MONTUARI, E., REPETTO, O. L., BASSO, G., MIYARA, S., ITHURRALDE, D., SPERONI, A., VITAL, V. C., GUILLAND, C.: *Quimioterapia y Antibioticoterapia de la Brucellosis*. Primer Congreso Internacional de Antibióticos y Quimioterápicos. Buenos Aires, Diciembre 7-12, 1952.
- 30.—RUIZ CASTAÑEDA, M. and CARRILLO CARDENAS, C.: A New Approach to Treatment of Brucellosis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 226-504 1953.
- 31.—SCHAFFER, J. M., KUCERA, C. J. and SPINK, W. W.: Evaluation of Prolonged Antibiotic Therapy in Mice with Chronic *Brucella* Infection due to *Brucella melitensis*. *The Journal of Immunology*. 70:31, 1953.
- 32.—LEON, A. P. y CANO, C.: Acción de la Iloticina sobre la brucella y su empleo en el tratamiento de la Brucellosis humana. *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*. 14:5, 1954.
- 33.—URTEAGA B., O., LARREA, P. y CALDERON, J.: El ciclo biológico de las Brucellas como base para el tratamiento de la Brucellosis Humana. *Estudios Experimentales con Iloticina*. *Archivos Peruanos de Patología y Clínica*. 7:437, 1954.
- 34.—SPINK, W. W.: Present Therapy of Brucellosis. *Antibiotic Medicine*. 1: 250, 1955.
- 35.—PUTNAM, L. E., HENDRICKS, F. D. and WELCH, H.: Tetracycline, a New Antibiotic. *Antibiotics Annual 1953-1954*. Medical Encyclopedia, INC, 1953.
- 36.—WELCH, H.: Clortetraciclina. Principios y Práctica de la Terapia. *Antibiótica*. Medical Encyclopedia INC. New York, 1955.
- 37.—HALL, W. H.: The Bactericidal Action of Human Blood against *Brucella* and its Specific Inhibition. Third Inter-American Congress on Brucellosis. Washington, D. C., November 6-10, 1950.
- 38.—YOW, E. M. and SPINK, W. W.: Experimental Studies on the Action of Streptomycin, Aureomycin, and Chloromycetin on *Brucella*. *J. Clin. Investigation* 28:871, 1949.
- 39.—ENGLISH, A. R., P'AN, S. Y., McBRIDE, T. J., GARDOCKI, J. F., VAN HALSEMA, G. and WRIGHT, W. A.: Tetracycline-Microbiologic, Pharmacologic, and Clinical Evaluation. *Antibiotics Annual 1953-1954*. Medical Encyclopedia, INC, New York, 1953.
- 40.—WOODWARD, T. E.: Discussion (Terramycin). *Annals of the New York Academy of Sciences*. 53:345, 1950.
- 41.—CRISCUOLO, E. R., VACCIANI, A., SANTOLAYA, A. y DE PARLASO, R. W.: Terramicina en el tratamiento de la Brucellosis. *El Día Médico*. 23 (12):447, 1951.
- 42.—SMITH, T.: Characteristic Localization of *Br. abortus* in Bovine Fetal Membranes. *J. Exper. Med.* 29:451, 1919.

- 43.—GOODPASTURE, E. W. and ANDERSON, K.: Problem of Infection as presented by Bacterial invasion of Chorio-allantonic membrane of Chick Embryos. *Am. J. Path.* 13:149, 1937.
- 44.—BUDDINGH, C. J. and WOMACK, F. C., Jr.: Observations on infection of Chick Embryos with *Bacterium tularensis*, *Brucella* and *Pasteurella pestis*. *J. Exper. Med.* 74:213, 1941.
- 45.—RUIZ CASTAÑEDA, M.: Studies on Pathogenesis of Brucellosis. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 64:298, 1947.
- 46.—MEYER, K. F.: Observations on Pathogenesis of Undulant Fever (cited by Spink (48)).
- 47.—ARIAS-STELLA, J.: Contribución al conocimiento de la patología de la Brucellosis. *Anales de la Facultad de Medicina de Lima.* 34:429, 1951.
- 48.—SPINK, W. W.: Some Biologic and Clinical Problems related to intracellular Parasitism in Brucellosis. *The New England Journal of Medicine.* 247:603, 1952.