

TRATAMIENTO DE BRUCELLOSIS AGUDA Y SUB-AGUDA.— ESTUDIO DE 88 CASOS*

Dres. : Kraljevic, J. Perroni, L. Jiménez y E. Lavari**
Profesor R. Kroljevic O.***

I N T R O D U C C I O N

Como es de conocimiento general, el progreso de la quimioterapia y de los antibióticos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas durante el último decenio, ha resuelto numerosos problemas de terapéutica.

El advenimiento, en una primera etapa, de los sulfamidados pareció resolver el complicado problema que constituye la terapia de la brucelosis. Blumgart y Gilligan (1) en 1939 señalaron que estas drogas constituían un valioso agente terapéutico de la brucelosis. Sin embargo, posteriormente se comprobaba que los efectos de las sulfamidas no evitaban la aparición de recaídas.

La asociación de la estreptomina a la terapia antedicha permitió observar una reducción del número de recaídas, así como un acortamiento del período agudo de la enfermedad (2).

En los últimos años, la introducción de los antibióticos de espectro amplio (cloramfenicol, tetraciclinas) en el tratamiento de la melitococcia con los buenos resultados comunicados por numerosos investigadores, dieron la impresión de que el problema había sido definitivamente resuelto. (3—4—5—6—7—8—9—10—11—12—13). A medida que

* Presentado al Congreso Interamericano de Brucelosis, Lima, 1957.

** Cátedra Extraordinario de Enfermedades Infecciosas.

*** Pabellón de Enfermedades Infecciosas.— Hospital "Ramón Barros Luco". Santiago de Chile.

se conoce el resultado alejado de los pacientes brucelósicos tratados con estos antibióticos es notorio el hecho que, por la magnitud de las recaídas, aún no se consigue una solución integral para el tratamiento de esta enfermedad.

La explicación de la dificultad para obtener una mejoría definitiva de la brucelosis debe buscarse en las características patogénicas de la afección, cuyo germen, de por sí muy sensible a los antibióticos ya mencionados, es capaz de localizarse estratégicamente y construir una defensa inexpugnable. Es un hecho conocido que las diferentes especies de brucela invaden el organismo por diversas vías para rápidamente localizarse y multiplicarse en el sistema retículo-endotelial, siendo esta fase intracelular. Si el mecanismo inmunitario es insuficiente para detener esta invasión, la brucela llega al torrente circulatorio y por este camino alcanza todos los órganos de la economía. En ellos se producen diversas alteraciones que terminan en la formación de un granuloma específico en el cual se acantona el microorganismo. Estas dos etapas, intracelular e intragranulomatosa, son las características más importantes y que explica la dificultad que tienen los antibióticos para actuar frente al agente casual en concentraciones óptimas (14).

Recientemente algunos autores, (15—16—17) con la intención de evitar la etapa intracelular de la brucela han usado, en combinación con la terapia antibiótica la cortisona y el ACTH, no pudiéndose aún evaluar los resultados obtenidos.

Es bien conocida la tendencia de la enfermedad a evolucionar después de una breve etapa aguda, hacia la cronicidad. De ahí la importancia del diagnóstico oportuno, que conducirá a un tratamiento con las mayores probabilidades de éxito. Sin embargo, las manifestaciones polimorfas de su cuadro clínico, explicadas por las características ya anotadas de la patogenia, así como las exigencias de cultivos de estos gérmenes, hace difícil cumplir con este requisito.

La existencia de una epidemia de brucelosis en los alrededores de Santiago, principalmente en la zona del Cajón del Maipo, con pequeños brotes epidémicos variables durante los últimos cinco años, nos ha permitido ensayar el empleo de diversos antibióticos en el tratamiento de aquellos enfermos de brucelosis que fueron hospitalizados en el Pabellón de Enfermedades Infecciosas del Hospital "Ramón Barros Luco", en ese lapso.

MATERIAL Y METODO.

Durante el período comprendido entre Agosto de 1950 y Diciembre de 1955 fueron hospitalizados en el Pabellón de Enfermedades Infecciosas del Hospital "Ramón Barros Luco", 108 pacientes de brucelosis. No fué necesario tratarlos en su totalidad, ya que 20 de ellos presentaron sólo una o dos alzas febriles evolucionando después hacia la mejoría espontánea, razón por la cual no se empleó en ellos terapia específica, siendo dados de alta en buenas condiciones, después de un plazo prudencial de observación. Los 88 enfermos restantes, que por este motivo constituyen una muestra seleccionada, debieron ser sometidos a tratamiento, ya sea por no haber tendencia espontánea a la curación, por la gravedad del cuadro clínico o por la aparición de complicaciones. La distribución de estos 88 pacientes según sexo y edad puede apreciarse en la Tabla N° 1.

T A B L A N° 1

**DISTRIBUCION SEGUN SEXO Y EDAD DE 88 PACIENTES DE BRUCELOSIS
TRATADOS EN EL PABELLON DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL
HOSPITAL "RAMON BARROS LUCO". (1950-1955)**

GRUPO DE EDAD EN AÑOS	S E X O					
	TOTAL		MASCULINO		FEMENINO	
	N°	%	N°	%	N°	%
TOTAL	88	100.0	50	56.8	38	43.2
— de 10	3	3.4	0	0.0	3	7.9
11 — 20	22	25.0	13	26.0	9	23.7
21 — 30	21	23.9	11	22.0	10	26.3
31 — 40	15	17.0	8	16.0	7	18.4
41 — 50	19	21.6	13	26.0	6	15.8
51 — 60	6	6.8	4	8.0	2	5.3
61 y más	2	2.3	1	2.0	1	2.6

En general podemos decir que al igual que en comunicaciones de otros autores, hay un mayor número de casos pertenecientes al sexo masculino (56.8 %), no siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En ambos sexos prácticamente el 50 % de los enfermos están comprendidos entre los 11 y los 30 años.

RESIDENCIA Y FUENTE PROBABLE DE CONTAGIO.

Como se observa en la Tabla N° 2 la mayor parte de nuestros pacientes procedían del Cajón del Maipo, zona en la cual, como más arriba mencionamos existe la enfermedad en forma endémica.

T A B L A N° 2
PROCEDENCIA DE LOS CASOS TRATADOS

PROCEDENCIA	NUMERO	%
TOTAL	88	100.0
Cajón del Maipo	69	78.4
Santiago	16	18.2
Otras	3	3.4

Dado que la endemia antedicha afecta en esta región en especial al ganado caprino y que la leche de cabra y sus derivados son un buen medio de mantención de brucela, era lógico pensar que la fuente más probable de contagio estuviera representada por estos productos, acerto que se vé confirmado en la Tabla N° 3.

T A B L A N° 3
FUENTE MAS PROBABLE DE CONTAGIO

FUENTE DE CONTAGIO	NUMERO	%
TOTAL	88	100.0
Queso de cabra	47	53.4
Leche de vaca	9	10.2
Leche de cabra	3	3.4
Manipulación	5	5.6
Ignoradas	24	27.4

DIAGNOSTICO.—

El diagnóstico de todos nuestros enfermos fué hecho inicialmente en forma clínica, siendo corroborado por algunos de los procedimientos específicos de laboratorio en el 100 % de los casos.

En la mayoría de los pacientes las características clínicas de la enfermedad nos permitieron formular el diagnóstico en el momento de la admisión al Servicio. En otros casos sólo el laboratorio nos hizo sospechar la existencia de esta afección. En la Tabla N° 4 es posible apreciar la sintomatología y signología predominante a su ingreso en los enfermos correspondientes a esta experiencia.

T A B L A N° 4

SINTOMAS Y SIGNOS	N° DE CASOS	TASAS
Fiebre	88	100.0
Astenia	79	89.7
Esplenomegalia	74	84.1
Sudoración	72	81.8
Anorexia	70	79.5
Dolores óseos	66	75.0
Cefalea	65	73.7
Dolores musculares	63	71.5
Artralgias	53	60.2
Constipación	49	55.6
Dolor lumbar	43	48.8
Enflaquecimiento	41	46.5
Poliadenia	35	39.7
Bronquitis	22	25.0
Diarrea	19	21.5
Hepatomegalia	18	20.4
Epistaxis	10	11.3
Exantema	4	4.5
Sudamina	4	4.5

Dentro del polimorfismo característico de esta enfermedad, hay ciertos síntomas y signos que son más frecuentes, concordando con las descripciones clásicas de la brucelosis aguda y sub-aguda. (Fiebre, astenia, sudoración, anorexia, dolores musculares y óseos, artralgias y esplenomegalia).

LABORATORIO.

Las brucelas son gérmenes que necesitan, para su cultivo y aislamiento, medios enriquecidos en una atmósfera de anhídrido carbónico. Para obtener un porcentaje alto de positividad del hemocultivo, es necesario que éste sea realizado en forma seriada en el curso del día, en días sucesivos, no inferiores a tres. Sin esta última exigencia es difícil el hallazgo del microorganismo.

Solamente fué posible utilizar este procedimiento específico directo de laboratorio en 58 de nuestros pacientes, ya que al comienzo de nuestra experiencia no contábamos con los medios de cultivos requeridos y en otras ocasiones sólo pudimos realizar un hemocultivo. El número de enfermos con hemocultivo positivo alcanzó a 13 (22.4 %).

La reacción de Huddleson fué practicada en la totalidad de nuestros 88 casos, siendo positiva en 82 (93.1 %), con títulos que fluctuaron entre 1×200 y 1×6.400 , apreciándose en un tercio de los casos ascenso del título inicial durante su estada. Este procedimiento específico indirecto de laboratorio fué negativo permanentemente en seis de nuestros pacientes, cuyo diagnóstico clínico fué confirmado por otros medios de diagnóstico (hemocultivo, reacción de Burnet, índice opsonocitofágico).

TRATAMIENTO.

Como hemos dicho anteriormente nuestra casuística está constituida por 88 pacientes, a los que hemos dividido en dos grupos, de acuerdo con los días de evolución de su enfermedad: 1) formas agudas, aquellos cuyo cuadro clínico tenía una duración menor de 40 días y, 2) formas sub-agudas, cuando la evolución de su afección era superior a 60 días no sobrepasando los seis meses. En el material en estudio no figuran formas crónicas primitivas, porque siendo de modalidad evolutiva afebril no son hospitalizadas generalmente.

La distribución de los pacientes según el criterio expuesto se observa en la Tabla N° 5.

T A B L A N° 5

FORMAS CLINICAS		
FORMAS CLINICAS	Nº CASOS	%
TOTAL	88	100.0
Aguda	52	59.1
Sub-aguda	35	39.7
No precisada	1	1.2

Los grupos ya señalados recibieron un esquema semejante de tratamiento con antibióticos. Así empleamos cloramfenicol, oxitetraciclina, clortetraciclina y tetraciclina aisladamente, como única terapia en 36 enfermos y estos mismos antibióticos asociados a la estreptomina en 52 pacientes. Nos propusimos mantener el tratamiento durante tres o cuatro semanas, atendiendo a la evolución del cuadro clínico (duración de la fiebre, esplenomegalia y complicaciones) y según el siguiente esquema: en la primera semana 50 mgr. por kilogramo de peso y por día. A partir de la segunda semana bajamos la dosis inicial en un tercio, y durante la tercera semana, nuevamente disminuimos la dosis en un tercio más. En cuanto a ritmo de administración a nuestros primeros enfermos se les administró el antibiótico cada 6 hrs. Posteriormente se hizo cada 12 horas no apreciándose diferencia en los resultados, por lo que continuamos con este último ritmo. En aquellos enfermos en que fué necesario prolongar la terapia por una semana más, se mantuvo la última dosis señalada. Cuando al tratamiento ya mencionado se asoció la estreptomina, este antibiótico se administró en una dosis única diaria de 1 gr. por vía intramuscular y se mantuvo por un número igual de días.

En 80 enfermos pudimos cumplir este propósito. En cambio, 7 pacientes fueron tratados durante un período menor, incluyendo en ellos dos enfermos fallecidos; el otro caso recibió terapia por un lapso de 4½ días debido a la persistencia de las alzas febriles.

El tratamiento empleado en los 88 pacientes de brucelosis se aprecia en la Tabla N° 6.

T A B L A N° 6

DISTRIBUCION DE LOS CASOS SEGUN TRATAMIENTO

ANTIBIOTICO	N° CASOS	%
TOTAL	88	100.0
Cloramfenicol	23	26.1
Tetraciclinas	13	14.9
Cloramfenicol más estreptomina	26	29.5
Tetraciclinas más estreptomina	26	29.5

Como ya ha sido demostrado por numerosos investigadores (3—4—5—6—7—8—9—10—11—12—13) todos los antibióticos ya mencionados tienen buena acción en el tratamiento de la brucelosis aguda y sub-aguda. En muchas ocasiones sus resultados son realmente espectaculares en la regresión de los signos y síntomas más sobresalientes.

Para evaluar la eficacia de un antibiótico en el tratamiento de las enfermedades infecciosas debemos analizar la normalización de sus manifestaciones clínicas más características. Esto es valioso también para la brucelosis con la salvedad de que es necesario apreciar además su eficacia en la prevención de las recaídas tan frecuentes en esta enfermedad.

En primer lugar expondremos la acción de todos los antibióticos utilizados, solos o asociados, en la normalización de la fiebre, astenia, artralgias, sudoración y esplenomegalia, que como lo mostramos anteriormente (ver Tabla N° 4) constituyen los síntomas y signos más frecuentes. Posteriormente haremos el análisis de la eficacia de los distintos antibióticos aislados o en combinación con la estreptomina, con el fin de precisar si alguno de ellos reúne el máximo de ventajas.

En la Tabla N° 7 se consigna la normalización de la fiebre en los enfermos brucelósicos tratados con los distintos antibióticos.

T A B L A N° 7

**TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE INICIACION DE LA TERAPIA
Y NORMALIZACION DE LA TEMPERATURA**

Nº DE DIAS	Nº CASOS	%
TOTAL	82	100.0
1 — 3	49	59.8
4 — 6	29	35.4
7 — 9	2	2.4
10 y más	2	2.4
Normal al comienzo: 4		
No se normaliza: 2		
(Fallecidos)		

Podemos apreciar que el 95.2 % de los enfermos normalizan su temperatura entre el primero y el sexto día de terapia, lo que constituirá una prueba de la eficacia de estos antibióticos.

A continuación en la Tabla N° 8 se muestra la regresión de la astenia en nuestra serie de pacientes.

Como puede verse, si sumamos los porcentajes correspondientes a las dos primeras semanas, tenemos que el 96.8 % de los pacientes normalizan este síntoma en dicho lapso.

T A B L A N° 8
DESAPACION DE LA ASTENIA

Nº DE DIAS	Nº CASOS	%
TOTAL	62	100.0
1 — 7	51	82.3
8 — 14	9	14.5
15 — 21	1	1.6
22 y más	18	1.6
Normal del comienzo: 9		
No se normalizó: 3		
No consignado: 14		

Continuando con el análisis del resultado global del tratamiento, exponemos en la Tabla N° 9 la desaparición de las artralgias.

T A B L A N° 9

**TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE INICIACION DE LA
TERAPIA Y DESAPARICION DE LAS ARTRALGIAS**

Nº DE DIAS	Nº CASOS	%
TOTAL	42	100.0
1 — 7	30	71.4
8 — 14	7	16.9
15 — 21	3	7.1
22 y más	2	4.6
No se normalizó:	3	
Normal del comienzo:	35	
No consignado:	8	

Al igual que para los demás síntomas y signos, apreciamos que en la mayoría de los enfermos (88.3 %) desaparecen los dolores articulares dentro de las dos primeras semanas de terapia antibiótica.

En la Tabla N° 10 está consignada la desaparición de la sudoración.

T A B L A N° 10

**TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE INICIACION DE LA
TERAPIA Y DESAPARICION DE LA SUDORACION**

Nº DE DIAS	Nº CASOS	%
TOTAL	55	100.0
1 — 7	44	80.0
8 — 14	10	18.2
15 — 21	1	1.8
Normal del comienzo:	16	
No se normalizó:	2	
No consignado:	15	

Dentro de los primeros 14 días de tratamiento se observa la normalización de este signo en 54 pacientes (98.2 %).

La regresión de la esplenomegalia, signo de importancia considerable en toda enfermedad septicémica, se muestra en la Tabla siguiente (Nº 11).

T A B L A Nº 11

**TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE INICIACION DE LA
TERAPIA Y DESAPARICION DE LA ESPLENOMEGALIA**

Nº DE DIAS	Nº CASOS	%
TOTAL	60	100.0
1 — 7	17	23.3
8 — 14	30	50.0
15 — 21	12	20.0
22 y más	1	1.7

Normal del comienzo: 14

No se normalizó: 14

En comparación con la normalización de los otros síntomas y signos, podemos decir que existe una mayor tardanza en la regresión de la esplenomegalia, como lo demuestra el hecho de que después de la segunda semana de tratamiento hay 13 pacientes (21.7 %) con el bazo aumentado de tamaño. En todo caso el 78.3 % de los enfermos normalizan este signo dentro de las dos primeras semanas de terapia.

Nos interesó también medir la eficacia del tratamiento antibiótico en la mejoría de las complicaciones. Podemos decir que al iniciar la terapia, 26 de nuestros enfermos (29.5 %) tenían una o más complicaciones, cuya distribución puede apreciarse en la Tabla Nº 12.

T A B L A N° 12

TIPO DE COMPLICACIONES AL INICIAR LA TERAPIA

COMPLICACIONES	Nº DE CASOS
Espondilitis	12
Artritis	8
Hematuria microscópica	5
Metrorragia	3
Aborto	2
Púrpura	2
Psicosis	2
Meningo-encefalitis	1
Neuritis óptica	1

Una de las complicaciones frecuentes de observar en brucelosis, es la espondilitis, que muchas veces no se diagnostica oportunamente si no se efectúa radiografía de la columna. En la gran mayoría de nuestros pacientes, presentaron o nó dolor lumbar, se practicó estudio radiológico de la columna dorso-lumbar pesquizándose lesiones típicas de espondilitis en 12 de ellos. Durante la estada en el Servicio, con el reposo en cama y la terapia antibiótica, se apreció franca mejoría del dolor y rigidez muscular que acompañan habitualmente a esta complicación. Sin embargo, no nos fué posible apreciar mejoría radiológica de las lesiones óseas ya establecidas, contrariamente a lo observado por otros autores (18).

Algunos de nuestros enfermos fueron enviados a centros de radioterapia para completar su tratamiento.

En la mujer, tal como sucede en las hembras de las especies caprinas y bovinas, la brucela se localiza en el aparato genital siendo su manifestación más importante el aborto espontáneo y la hemorragia genital. De nuestras enfermas, tres presentaron metrorragia, una complicada con un aborto; otro sólo presentó un aborto espontáneo. La metrorragia no reapareció durante el curso del tratamiento ni después de ser suspendido.

En una enferma que posteriormente recayó dos veces, se produjo una grave complicación, la neuritis del nervio óptico bilateral, que no

regresó con la terapia, presentando en el momento del alta ceguera casi total.

Las otras complicaciones que aparecen en la Tabla respectiva desaparecieron por completo en el curso de la primera semana de tratamiento, con la excepción de una enferma que presentó un cuadro de meningoencefalitis y que corresponde a uno de los casos fallecidos.

ESTUDIO DE LAS RECAIDAS.

Como lo expresamos anteriormente, nos pareció que un estudio del tratamiento de la brucelosis debería completarse con el análisis de los enfermos que presentaron una o más recaídas de su cuadro clínico, ya que esto indicaría la persistencia de la infección brucelósica. Para ello citamos a nuestros enfermos después que fueron dados de alta, siendo controlados otros en el lugar de su residencia. De los 88 casos tratados recayeron 17 pacientes (19.3%), lo cual, estimamos que constituye un índice relativamente bajo en la incidencia de la recaída. Si nos atenemos al número de complicaciones que ellos presentaron, llama la atención el hecho que el cuadro clínico de los enfermos que recayeron fué, en general, más grave que su enfermedad primitiva, como puede verse en la Tabla N^o 13.

T A B L A N^o 13
TIPO DE COMPLICACIONES EN 13 ENFERMOS
DE BRUCELLOSIS QUE RECAYERON

COMPLICACIONES	N ^o DE CASOS
Espondilitis	1
Orquiepididimitis	3
Psicosis	2
Metrorragia	1
Púrpura	1
Hematuria microscópica	1

No fué necesario tratar la totalidad de los enfermos que recayeron, ya que una vez hospitalizados, cuatro casos mejoraron espontáneamente normalizándose en forma rápida sus manifestaciones clínicas. Después de un lapso prudencial de observación fueron dados de alta, siendo sus controles negativos.

La reaparición de la sintomatología en los 13 pacientes que fueron sometidos nuevamente a tratamiento, se produjo en un plazo que fluctuó entre una semana y cuatro meses después del término de su terapia anterior; 10 de ellos recayeron ante de los 30 días. La normalización de los síntomas y signos de todos estos pacientes se consiguió durante las dos primeras semanas de tratamiento. Dos enfermos recayeron nuevamente, siendo sometidos a terapia prolongada sin obtenerse mejoría; evolucionando hacia la cronicidad.

ESTUDIO COMPARATIVO DEL RESULTADO DEL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO.

Hemos considerado de interés analizar también la acción de los distintos antibióticos en forma comparativa con el fin de apreciar si existen diferencias notables entre ellos. Con este objeto hemos agrupado nuestros 88 enfermos en la siguiente forma: una serie de pacientes que recibió cloramfenicol solo o asociado a la estreptomina y otra serie en que se administró cualquiera de las tetraciclinas, solas o en combinación con la estreptomina. Su distribución puede verse en la Tabla siguiente.

T A B L A N° 14

DISTRIBUCION DE LOS 88 ENFERMOS DE BRUCELLOSIS SEGUN TRATAMIENTO EMPLEADO

TRATAMIENTO ESPECIAL	Nº DE CASOS	%
TOTAL	88	100.0
Cloramfenicol solo ó asociado a la estreptomina	49	55.7
Tetraciclinas solas ó asociadas a la estreptomina	39	44.3

En primer lugar exponemos la normalización de la fiebre en los dos grupos ya mencionados.

T A B L A N° 15
 TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE LA INICIACION DE LA TERAPIA
 Y NORMALIZACION DE LA TEMPERATURA

N° DE DIAS	Caf* y Caf N°	+ %	Estreptom. Tetrac. y Tetrac. N°	+ %	Estreptom.
TOTAL	43		100.0		39
1 — 3	28		65.2		21
4 — 6	12		27.9		17
7 — 9	2		4.6		—
10 y más	1		2.3		1

Normal del comienzo : 4

No se normalizó : 2

(*) CAF : Cloramfenicol.

Puede apreciarse que la mayoría de los pacientes de ambos grupos normalizan este signo antes del sexto día de terapia. No podemos establecer ventaja de uno sobre otro esquema terapéutico.

A continuación, empleando el criterio ya expuesto, mostramos los resultados que se obtienen en la normalización de las artralgiyas y de la esplenomegalia. Ver Tablas N° 16 y 17.

T A B L A N° 16
 TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE LA INICIACION DE LA
 TERAPIA Y DESAPARICION DE LAS ARTRALGIAS

N° DE DIAS	Caf y Caf N°	+ %	Estreptom. Tetrac. y Tetrac. N°	+ %	Estreptom.
TOTAL	25		100.0		17
1 — 7	20		80.0		10
8 — 14	3		12.0		4
15 — 21	2		8.0		1
22 y más	—		—		2

Normal del comienzo : 17

18

No se normalizó : 1

2

No consignado : 6

2

El tipo de tratamiento no tiene importancia en la mayor o menor precocidad con que desaparecen las manifestaciones articulares.

T A B L A N° 17

TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE LA INICIACION DEL TRATAMIENTO
Y DESAPARICION DE LA ESPLENOMEGALIA

N° DE DIAS	Caf y Caf N°	+ %	Estreptom. %	Tetrac. y Tetrac. N°	+ %	Estreptom. %
TOTAL	33		100.0	27		100.0
1 — 7	10		20.3	7		25.9
8 — 14	17		51.5	13		48.2
15 — 21	5		15.2	7		25.9
22 y más	1		3.0	—		—
Normal del comienzo :	11			3		
No se normalizó :	5			9		

Tampoco el análisis estadístico de las diferencias observadas en la regresión de esta manifestación clínica permite establecer ventajas entre uno y otro esquema. (Comparación de los porcentajes sumados para las dos primeras semanas en ambos grupos).

Del estudio de estos resultados podemos decir que no es posible demostrar una mejor acción de ningún grupo de antibióticos en especial, en el tratamiento de la brucelosis aguda y sub-aguda.

De la misma manera el estudio comparativo del número de recaídas en relación con la terapia recibida, no nos autoriza para demostrar las ventajas de algunos de estos antibióticos en su prevención, si bien, se observa en la Tabla N° 18, que un menor número de enfermos recaen con el tratamiento de tetraciclinas solas o asociadas a la estreptomicina.

T A B L A N° 18

**RELACION ENTRE EL TRATAMIENTO EMPLEADO
Y RECAIDA**

TRATAMIENTO EMPLEADO	Nº DE CASOS	RECAIDAS	%
TOTAL	88	17	19.3
Cloramfenicol solo y más estreptomina.	49	13	26.5
Tetraciclinas solas y más estreptomina.	39	4	10.2

X sobre sigmo de la diferencia igual a 1.9.

Varios investigadores han sostenido que la asociación de la estreptomina al tratamiento antibiótico de la brucelosis disminuiría considerablemente el número de recaídas. En la Tabla N° 19 se anota el número de recaídas en relación al empleo de dicha droga.

T A B L A N° 19

RELACION ENTRE EL USO DE TERAPIA ASOCIADA Y RECAIDA

	Nº DE CASOS	RECAIDA	%
TOTAL	88	17	19.3
Con terapia asociada	52	7	13.4
Sin terapia asociada	36	10	27.7

X sobre sigmo de la diferencia igual a 1.7.

A pesar de apreciarse un menor número de recaídas en aquellos enfermos que no reciben terapia asociada, esta diferencia analizada estadísticamente no es significativa.

MANIFESTACIONES SECUNDARIAS AL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO.

En numerosas ocasiones han sido descritas diversas manifestaciones tóxicas consecutivas a la administración de los antibióticos de espectro amplio. En la Tabla N° 20 se anotan los efectos secundarios producidos en nuestra serie de enfermos durante la terapia antibiótica y que como puede apreciarse se difieren de lo comunicado por otros investigadores, ni de lo observado en el tratamiento de otros procesos. (7—10—12—21).

T A B L A N° 20

MANIFESTACIONES SECUNDARIAS AL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

	ciado a la Estreptomina Cloramfenicol solo o Aso-		Asociadas a la Estrep. Tetraciclinas solas o	
	N°	Tasa	N°	Tasa
Total de enfermos tratados	49	55.7	39	44.3
Diarrea	22	44.8	4	10.2
Náuseas y vómitos	10	20.4	4	10.2
Faringitis	10	20.4	1	2.5
Rash	3	6.1	—	—
Forunculosis	1	2.0	—	—
Colapso vascular	1	2.0	—	—

Se aprecia un menor número de manifestaciones tóxicas en el grupo que recibió tetraciclinas solas o asociadas a la estreptomycinina, no pesquizándose ningún efecto secundario atribuible a este último antibiótico. Tampoco se observó acción tóxica sobre la médula ósea, como ha sido descrito especialmente en lo que se refiere al cloramfenicol (19—20).

LETALIDAD.

En nuestra serie en estudio fallecieron dos enfermas (2.2 %). Ambas recibieron tratamiento con cloramfenicol, asociado a la estreptomycinina en una de ellas, terapia que alcanzó a efectuarse durante 8 y 9 días respectivamente. Uno de los casos corresponde a una paciente de 16 años, de forma clínica grave mening-encefálica, que ingresó muy deshidratada, con gran toxemia y compromiso marcado del estado general. En el momento de su admisión relata 22 días de enfermedad. La necropsia reveló existencia de focos de bronconeumonía, degeneración turbia de todos los parénquimas, infiltración grasosa e hiperemia cerebral acentuada.

La otra paciente, de 48 años presentaba una forma moderadamente grave de brucelosis, ingresando al Servicio después de 30 días de enfermedad. Sometida a tratamiento con cloramfenicol y estreptomycinina se apreció mejoría de su cuadro clínico, pero al noveno día de tratamiento cae bruscamente en colapso falleciendo rápidamente. El estudio anatómo patológico reveló tumefacción turbia del hígado y riñones, anemia de todos los órganos e hiperplasia del bazo. El examen histopatológico del miocardio demostró infiltrado inflamatorio perivascular constituido por células mononucleares.

La cifra de letalidad obtenida en nuestra serie de entornos es semejante a la comunicada por otros investigadores. Sin embargo, llama la atención que siendo la brucelosis, en general, una enfermedad infecciosa de baja letalidad, la cifra obtenida por nosotros es superior en este caso a la letalidad por tifoidea en nuestro Servicio (21).

C O N C L U S I O N E S

1.— Los antibióticos de espectro amplio, cloramfenicol y las diversas tetraciclinas, usados en forma aislada o asociados a la estrepto-

tomicina en las dosis, ritmo y tiempo ya indicados, demostraron ser eficaces en provocar la regresión de los principales síntomas y signos de la brucellosis aguda y sub-aguda.

2.— Con la prolongación del tratamiento a 21 días como mínimo, se produjo un 19.3 % de recaídas en total. Con la terapia asociada se produjo un 13.4 %, en cambio con el uso de los antibióticos aisladamente un 27.7 %, diferencias que no son significativas, desde un punto de vista estadístico.

3.— El estudio comparativo de los resultados de los diversos esquemas empleados en este trabajo, no permite demostrar la superioridad de algunos de los antibióticos en especial, ni las ventajas de la asociación con la estreptomycinina. Sin embargo parecería que la asociación de cualquiera de las tetraciclinas con la estreptomycinina sería el esquema más adecuado.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—BLUMGART, H. L.; GILLIGAN, D. R.— R. Clin. Nort. **23**; 1193, 1939.
- 2.—PULASKI, E. J.; Ampacher, W. H.— Bull. Army Med. Dept. **7** : 221, 1947.
- 3.—BERTRAND, L.— Revue du Praticien. **5** : 223. 1955.
- 4.—KNIGHT, V.; RUIZ SANCHEZ FCO.— Arch. Of. Int. Med. **87** N° 6, 1951.
- 5.—HARRIS, H. J.— Bull. N. Y. Acad. Med. **25** : 458. 1949.
- 6.—KILLOUGH, I. H. MAGILL, G. S.— J.A.M.A. **145**: 553. 1951
- 7.—DEBONO, I. E.— Lancet **2** : 376, 1949.
- 8.—KNIGHT, V. RUIZ SANCHEZ FCO.— Am. J. Med. **219** : 627, 1950.
- 9.—MAGILL, G. B.; KILLOUGH I. H.— Arch. Int. Med. **91** : 204, 1953.
- 10.—RUIZ SANCHEZ FCO., PAREDES MARIO, CARRILLAS JOSEFINA, QUEZADA MIGUEL, GARCIA TOMAS. RICHELING REBECA.— Prensa Méd. Mex. **16** : 191. 1950.
- 11.—HARRIS, H. J.— J.A.M.A. **142** : 161. 1950.
- 12.—RUIZ SANCHEZ FCO.— Medicina **30** : 1, 1950.
- 13.—CASTRO, H. HERMOSILLA, M.; RODRIGUEZ, R.; RETAMALES, L.; YANINI, C.; CASTILLO, A.; MARDONES, S.— Rev. Méd. de Chile. **79** : 499, 1951.
- 14.—URTEAGA, O.; LARREA, P.; CALDERON, J.— Arch. per. de patol. y clin. **8** : 437, 1954.
- 15.—SPINK, W.— J. of. Clin. Invest. **31** : 958, 1952.
- 16.—MAGILL, G. B.— The Am. J. of. Med. **16** : 810. 1954.
- 17.—DURAND, P.; RENOUX, G.— Sem. des Hopitaux **29** : 2560. 1953.
- 18.—VIOLOINI, I. F. GREENSPAN I.— J.A.M.A. **142** : 133, 1950.
- 19.—HARGRAVES, M.; MILLES, S. D.— Proc. St. Meet. Mayo CL. **27** : 280. 1952.
- 20.—KRALJEVIC, R.; PERRONI, J.; PEARSON, E.; GONZALEZ, O.; BOREL, H.; ROJAS, M.; JIMENEZ, L.— Rev. Méd. de Chile **80** : 521, 1952.