

EVOLUCION DE METODOS DE TRATAMIENTO
DE LA BRUCELOSIS *

M. RUIZ CASTAÑEDA

Académico de número

Hasta el año 1948 la terapéutica de la brucelosis humana se limitaba al tratamiento de síntomas y a reforzar o limitar las reacciones inmunológicas del paciente. Ninguna droga había mostrado efectividad como destructora de brucelas en forma suficientemente significativa para considerarla medicamento de elección; por tal motivo, la mayoría de los autores que estudiaron esta enfermedad se inclinaba más bien al empleo de vacunas y sueros que al uso de substancias químicas. Con el advenimiento de los antibióticos, el panorama de la terapéutica antibrucelar cambió radicalmente. Bajo la influencia de estas drogas, la duración de la fase clínica de la brucelosis se redujo en forma espectacular, pero desgraciadamente las recaídas son muy frecuentes. Por esto, el sentir actual en el tratamiento de la brucelosis, más bien de decepción, significa que este problema sigue en pie y que necesitamos medicamentos más efectivos o por lo menos emplear los recursos disponibles de acuerdo con lo que conocemos sobre patogénesis de la enfermedad.

Recientes discusiones sobre este tema han motivado la recomendación de revisar los métodos antiguos y modernos para tomar de cada uno sus posibles ventajas y, a la luz de conocimientos actuales, evitar sus inconvenientes.¹ Por otra parte, no todos los países están en condiciones de suministrar antibióticos a sus enfermos, y hay quienes opinan que estas substancias son ineficaces en ciertas manifestaciones de la brucelosis crónica.

* Trabajo reglamentario leído en la sesión del 23 de abril de 1952.

Esta nota resume trabajos llevados a cabo en el Departamento de Investigaciones Médicas del Hospital General por el autor y el grupo de médicos y técnicos que trabajan bajo su dirección. Parte del material ha sido publicado dando el debido crédito a quienes han colaborado directamente, y el material inédito lo presentaremos oportunamente *in extenso*.

Retrocediendo unos quince años en la historia de la brucelosis, encontramos un panorama terapéutico en el que se favorecía al tratamiento biológico —sea por la producción de choques o por superinmunización gradual—. Al comparar el efecto de estos medios de tratamiento con los resultados obtenidos en enfermos sometidos a reposo, buena alimentación y cuidados higiénicos generales, nos impresionó, por una parte, la peligrosidad del tratamiento por choques, y por otra, la poca efectividad de la superinmunización. Al seguir la evolución de casos tratados sintomáticamente, observamos notable tendencia a manifestaciones de alergia bacteriana que hacían su aparición desde el segundo mes de la enfermedad, por lo que, más que a acentuar el estado de inmunidad por un camino que conducía a la hipersensibilidad al antígeno, intentábamos reducir esa hipersensibilidad por medio de fracciones de brucelas de escasa actividad antigénica, pero con alto poder, para despertar reacciones del tipo alérgico bacteriano. Con Carrillo Cárdenas² experimentamos estas sustancias tratando de prevenir o reducir la hipersensibilidad.

Ya desde entonces fué motivo de preocupación la notable resistencia de *Brucella* a los agentes quimioterápicos y biológicos, llamándonos la atención el contraste de lo observado *in vivo* con la facilidad de destruir o inhibir el desarrollo de esas bacterias *in vitro*. Esto nos indujo a buscar explicación satisfactoria a esta resistencia de *Brucella*. Nos habían impresionado los trabajos de Teobaldo Smith en el aborto infeccioso bovino en lo que se refería a la propiedad del bacilo de Bang de multiplicarse dentro del citoplasma de las celdillas del chorium placentario. El aspecto francamente intracelular del parásito nos recordaba lo observado con las rickettsias del tifo, y como corolario pudiera ser una posible explicación de la resistencia a los agentes antimicrobianos. En 1938, Goodpasture y su escuela³ confirmaron la observación de Smith, encontrando brucelas intracelulares en huevos embrionados, y más tarde Meyer⁴ describió cuadros muy sugestivos de colonias intracelulares en el riñón de un caso mortal de brucelosis. Una prueba experimental del papel de la posición intracelular de *Brucella* en la patogénesis de la enfermedad fué presentada por nosotros en 1946,⁵ y desde entonces no dudamos de que, llevando una vida parasitaria intracelular semejante a lo que ocurre con las rickettsias y los virus, no sólo sería difícil hacer llegar la influencia antimicrobiana al interior de la celdilla, sino que por su impunidad y factores celulares un tanto especiales en el parasitismo de las brucelas, se mantendría un foco permanente de reinfección, así como un estímulo persistente debido a descargas periódicas de gérmenes al sistema.

De que la celdilla viva es impenetrable a los antibióticos conocidos dan evidencia los recientes experimentos de Spink y su grupo⁶ al estudiar la

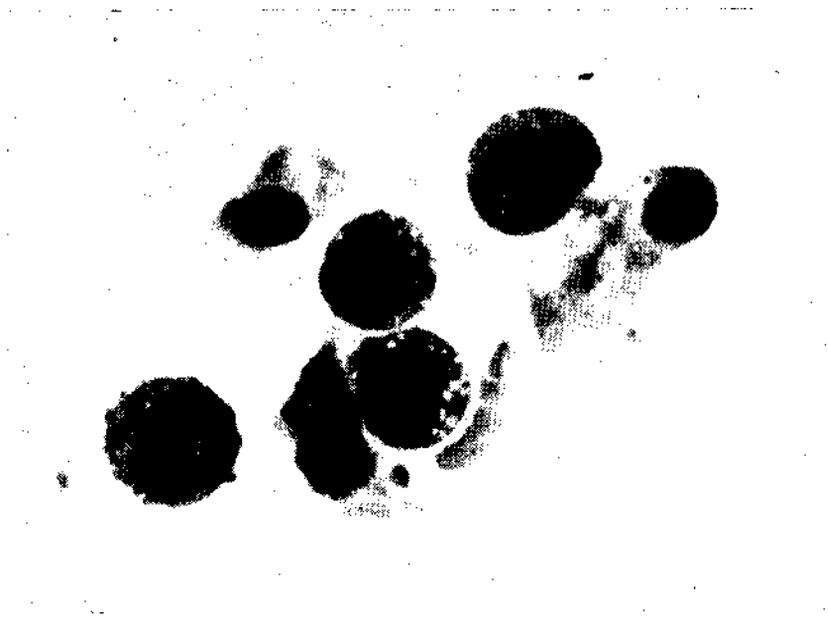


FIG. 1. Partículas de antibiótico fagocitadas por monocitos en el peritoneo (rata).

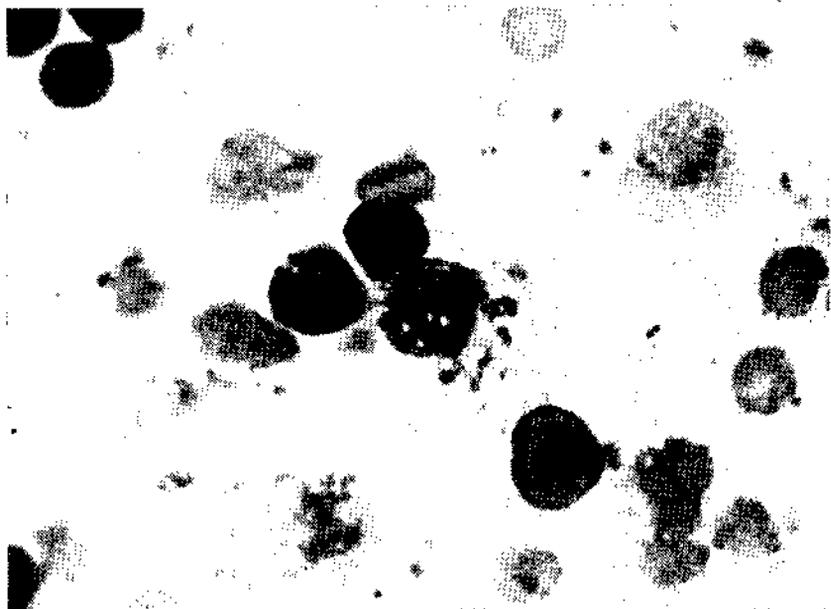


FIG. 2. Fagocito en impresión de bazo. Cuarenta y ocho horas después de inyectar el antibiótico.

acción antimicrobiana sobre *Brucella*, encontrando que la estreptomycinina sola o en combinación con otros antibióticos no es capaz de destruir todas las brucelas intracelulares por una exposición de 24 horas *in vitro*.

Como es prácticamente imposible mantener en el enfermo por tiempo indefinido una concentración de antibióticos siquiera igual a la que resisten las brucelas intracelulares *in vitro*, resulta poco probable esperar la eliminación de ese agente infectante en forma permanente.

Como confirmación de los trabajos experimentales a que se hace referencia, podemos señalar los resultados de la terapéutica por antibióticos en enfermos de brucelosis (tabla I).

El estudio de 237 casos de brucelosis humana confirmados por hemocultivo, que recibieron solamente un tratamiento sintomático, continuaron con manifestaciones clínicas por un tiempo promedio de 60 días, pero a partir de ese tiempo solamente 30 por 100 de los enfermos tuvo recaídas clínicas. En 61 casos tratados con la combinación estreptomycinina-sulfadiazina, a pesar de que el período sintomático se redujo a un promedio de 13.6 días, después del sexagésimo día de iniciado el tratamiento hubo recaídas en 67.2 por 100. Con aureomicina oral la sintomatología se redujo a cuatro días, pero las recaídas a partir del sexagésimo día fueron de 40 por 100. Con una combinación de aureomicina-estreptomycinina-sulfadiazina las recaídas fueron un poco menores y con tratamientos hechos con terramicina el porcentaje de recaídas fué de 36 por 100.⁷ (Como las cifras de recaídas señaladas para casos tratados con aureomicina y terramicina podrían aparecer muy bajas comparadas con las de otros autores, quiero advertir que en esta tabla comparativa no están incluidas las recaídas que ocurrieron antes del sexagésimo día de iniciado el tratamiento.)

Al comparar estos resultados, tal parece que el enfermo, a la larga, obtiene mejor protección contra recaídas cuando la enfermedad evoluciona sin interferencia de antibióticos.

Nuestra experiencia de 14 años de tratar enfermos de brucelosis nos ha permitido observar todos los matices de fracasos y éxitos terapéuticos. Primero, empleando métodos sintomáticos y biológicos; recientemente, gracias a la cooperación de las casas Squibb, Lederle y Pfizer con los antibióticos estreptomycinina, aureomicina y terramicina.

El tratamiento de varios centenares de enfermos, tanto en nuestra clínica como por informes de autores responsables, nos ha permitido juzgar las ventajas e inconvenientes de los antibióticos, llegando a considerar más bien inconveniente que útil la administración de dosis fuertes de esas drogas. Preferimos seguir una línea de conducta de acuerdo con las siguientes consideraciones: a) el cambio brusco de la flora del tubo digestivo puede dar

lugar al predominio de alguna de las especies microbianas no sensibles a la droga y que por tal predominio constituyen un riesgo agregado a la infección brucelar; *b*) al reducir violentamente la cantidad de brucelas viables se disminuye el estímulo que éstas provocan alternando el proceso inmunológico natural, con lo que, al desaparecer la acción inhibitoria de la droga, las brucelas liberadas de las celdillas parasitadas (donde sobreviven al tratamiento) encuentran un terreno incompletamente preparado para resistirlas. Si se limitan la dosis y el tiempo de administración a un mínimo requerido para suprimir los síntomas provocados por la bacteremia, para seguir con un período de abstención a la droga durante el cual se restablezca la flora intestinal y después se reanuda el tratamiento en previsión de la reaparición de síntomas y se continúa esta intermitencia entre tratamiento y descanso tantas veces como se considere necesario, habrá probabilidades de que los procesos inmunológicos sigan hacia la constitución de un equilibrio biológico entre el parásito y el sujeto infectado.

Esta forma de tratamiento y sus resultados fueron motivo de reciente nota.⁸ Las recaídas han disminuído considerablemente, pero aun falta mucho para que las ventajas sean definitivas. Por otra parte, el alto costo de los antibióticos en la actualidad y la necesidad de emplear dosis fuertes para el tratamiento nos han estimulado a continuar estudios sobre tratamiento con antibióticos por vía parenteral, de los cuales hemos empleado dosis muy reducidas.

Ya en otra ocasión⁹ referimos algunos resultados sobre la aplicación de aureomicina por vía intravenosa o intramuscular. Tal parece que dosis reducidas de esa droga tienen acción sobre la evolución del cuadro clínico, pero los inconvenientes de su aplicación son muchos.

Una nueva forma de aplicación por vía parenteral desarrollada en nuestro laboratorio fué motivo de un informe preliminar que presenté en la reunión del Comité de Expertos de EE.UU. que se efectuó en Minneapolis en enero del presente año¹ y que, también, en forma preliminar, pero con mayor acopio de datos, me permitiré agregar a esta nota.

Las bases teóricas y experimentales de este método pueden resumirse como sigue:

1. No hay evidencia de que los antibióticos conocidos actúen sobre las brucelas dentro del citoplasma de la celdilla parasitada. Por tal motivo, la acción de esas drogas es de supresoras o inhibitorias de la fase extracelular en el desarrollo del parásito.
2. Reguladas las dosis de antibióticos, puede observarse supresión de la sintomatología a pesar de que continúe la bacteremia.

3. Ciertas drogas en estado soluble no penetran al citoplasma de los fagocitos,⁹ pero en forma insoluble son fagocitadas por polimorfonucleares y monocitos (fig. 1).
4. Los fagocitos tienen tendencia a acumularse en zonas irritadas incluyendo focos de infección bacteriana. Es posible que un fagocito pueda emplearse como vehículo de partículas de antibióticos que quizá eventualmente lleguen a un sitio irritado liberando el antibiótico por destrucción del fagocito o por liberación del material redisueltó. Es de esperarse que los fagocitos envejecidos o alterados por el mismo antibiótico sean detenidos en el bazo o ganglios, órganos donde hay mayor multiplicación de brucelas (fig. 2).

De las drogas antibrucelares activas, como son aureomicina y terramicina, esta última, en su forma anfotérica, suministra suspensiones prácticamente insolubles en frío, pero que se redisuelven lentamente a 37° C., particularmente en caldo o plasma. Sin embargo, durante, al menos, cinco días, la mayor parte del antibiótico se elimina por fagocitosis de partículas no disueltas. No habrá tiempo para presentar pruebas de la actividad de esta forma de administración de la droga en la brucelosis experimental, por lo que nos concretamos a un breve informe de lo observado en la brucelosis humana.

La suspensión de terramicina anfotérica se administró a enfermos adultos con bacteremia brucelar en dosis inicial de 80 mg. Esta dosis se duplicó ocho días más tarde y se continuó a intervalos de ocho días, hasta completar 6 a 7 inyecciones. Es decir, un total de poco más o menos un gramo de material. La inyección por vía subcutánea profunda no provoca irritación, como ocurre con la droga soluble.

Los resultados del tratamiento fueron como sigue: la bacteremia continuó por unos quince días y los síntomas fueron desapareciendo gradualmente en contraste con la violenta supresión de la sintomatología en casos tratados por vía oral a dosis de 2 g. diarios de terramicina. Hasta la fecha se han sometido al tratamiento parenteral más de 40 enfermos, de los que se toman en consideración solamente 22 que han sido observados durante seis meses como mínimo. De este grupo, 4 casos han mostrado recaída clínica y bacteriológica, uno al cuarto mes y los demás al sexto mes. El resto de los casos tratados sigue asintomático.¹⁰

Comparando este pequeño grupo de enfermos con casos en condiciones similares, en lo que se refiere a su situación clínica y bacteriológica, que fueron tratados con aureomicina y terramicina por vía oral, nos parece muy interesante que cantidades tan pequeñas de antibiótico puedan motivar

un notable retardo en la aparición de recaídas, así como su menor frecuencia. La tabla II da idea de esa observación comparativa.

Para terminar, permítaseme hacer un breve resumen de lo referido en esta nota: se ha hecho una reseña de los métodos más usados en el tratamiento de la brucelosis humana, especialmente los empleados en nuestra clínica del Hospital General. Al tratar de antibióticos, se discuten los resultados obtenidos y se sugieren métodos para un empleo más razonable de esas drogas, de acuerdo con lo que conocemos de patogénesis de la enfermedad y según las formas clínicas que se presenten. Basados en investigaciones recientes, hemos buscado la posibilidad de llevar sustancias anti-brucelares a las zonas de mayor desarrollo de *Brucella* sin necesidad de mantener alta la concentración de la droga en el sistema. Esto parece conseguirse con ayuda de los fagocitos que tomando partículas poco solubles les sirven de vehículo para hacerlas llegar principalmente al bazo, donde el fagocito alterado es fragmentado y posiblemente su carga aun no disuelta pueda ser fagocitada por celdillas del retículoendotelio, que son precisamente las más susceptibles al parasitismo por *Brucella*.

TABLA I

*Enfermos de brucelosis tratados por diversos métodos
Comparación de resultados*

Método	Nº de casos	Remisión de síntomas *	Recaídas ** por 100
Sintomático	237	60 días	30
Estreptomicina y sulfadiazina	61	13 „	67
Aureomicina	71	4 „	40
Aureomicina, estreptomicina y sulfadiazina	56	4 „	34
Terramicina	28	4 „	36

* Contado el tiempo a partir de iniciado el tratamiento.

** Recaídas que ocurrieron a partir de 60 días de haberse iniciado el tratamiento. Estos enfermos fueron observados durante un tiempo promedio de 7.5 meses.

TABLA II

Enfermos de brucelosis tratados con terramicina por vía parenteral comparando los resultados con casos tratados con terramicina o aureomicina por vía oral. Se incluyen casos del Dr. Killough. Ninguno de estos pacientes había sido tratado antes con antibióticos

Nº de casos	Tratamiento	Recaídas antes de 4 meses	Recaídas después de 4 meses	Porcientos
22	T. pp *	0	4	18
17	Terr. oral	12	0	70
27	Aureo. oral	11	4	55 (total)
39 **	Aureomicina Terramicina Cloromicetina	27	—	69

* Terramicina anfotérica por vía parenteral.

** Casos del Dr. Killough.

Los tres primeros grupos fueron observados por un mínimo de seis meses.

RESUMEN

El autor describe sucintamente los métodos más habituales usados en el Hospital General para el tratamiento de la brucelosis. De los resultados obtenidos con diversos antibióticos, se deduce que, por vía oral, no son capaces de disminuir el número de recaídas, aunque sí yugulen rápidamente la sintomatología.

Preconiza el empleo intermitente de aureomicina o terramicina insolubles, que, además de cortar la sintomatología (*Brucella* extracelular), pueden actuar sobre la forma intracelular del germen al ser fagocitadas y llevadas por los fagocitos a los sitios del sistema reticuloendotelial donde se acantona la enfermedad.

SUMMARY

The author describes succinctly the most common methods used in the treatment of human brucellosis, especially those used at the Hospital General.

He discusses results obtained with several antibiotics, which tend to show that the oral usage of those drugs does not prevent relapses.

He advocates the intermittent parenteral injection of insoluble aureomycin or terramycin, both of which thus bring under control the symptoms of the disease (extracellular *Brucella*) and, since they are temporarily insoluble, are carried by the phagocytes to the places where intracellular *Brucella* are quartered.

Theoretically, the drug might be put in contact with intracellular *Brucella*.

BIBLIOGRAFIA

1. Reunión del Subcomité de Brucelosis de EE.UU. en Minneapolis, Minnesota, 25-27 enero, 1952.
2. Castañeda, M. Ruiz, y Carrillo Cárdenas, C.: Treatment of Brucellosis with *Brucella* antigens. Am. J. Trop. Med., 21: 185, 1941.
3. Goodpasture, S. W., y Anderson, K.: The problem of infection as presented by bacterial invasion of chorio-allantoic membrane of chick embryos. Am. J. Path., 13: 149, 1937. También: Budding, C. J., y Womack, F. C.: Observations on the infection of chick embryos with *Bacterium tularence*, C³, *Brucella* and *Pasteurella pestis*. J. Exp. Med., 74: 213, 1941.
4. Meyer, K. F.: Observations on the pathogenesis of Undulant Fever. Essays in Biology, University of California Press, pág. 439, 1943.
5. Castañeda, M. Ruiz: Estudios sobre patogénesis de la Brucelosis, 1946, 1^o Reunión Interamericana de la Brucelosis, Memorias publicadas en 1948. También: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 64: 114, 1947.
6. Magoffin, R. L., y Spink, W. W.: The protection of intracellular *Brucella* against streptomycin alone and in combination with other antibiotics. J. Lab. and Clin. Med., 36: 959, 1950.
7. Castañeda, M. Ruiz; Carrillo Cárdenas, C., y Guerrero Ibarra, G.: Evaluación de métodos terapéuticos en la brucelosis. Nota presentada al III Congreso Interamericano de la Brucelosis. Washington, D. C., EE. UU., 1950. Memorias publicadas pero aun no distribuidas.
8. Castañeda, M. Ruiz, y Guerrero Ibarra, G.: Terramycin in the treatment of human Brucellosis. Antibiotics and chemotherapy, 2: 86, 1952.
9. Castañeda, M. Ruiz; Carrillo Cárdenas, C., y Guerrero Ibarra, G.: Clorhidrato de aureomicina por vía parenteral en el tratamiento de la Brucelosis. Rev. Inst. Sal. y Enf. Trop., 10: 223, 1949.
10. Observaciones hechas en el pabellón 28 del Hospital General con la colaboración del Dr. Clemente Carrillo Cárdenas, 1951-1952.

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DR. RUIZ CASTAÑEDA

RAOUL FOURNIER VILLADA

Académico de número

El conocimiento de la brucelosis en México es reciente.

Recuerdo el primer caso que observé en el año de 1927. Se trataba de un bacteriólogo del Instituto de Higiene de esta ciudad. Busqué entonces la literatura referente al padecimiento en general y principalmente a su terapéutica. No encontré sobre este último tema nada que llamara especialmente mi atención: recomendaciones vagas, empleo de sustancias utilizadas para los más disímiles padecimientos, abstenciones dietéticas llevadas hasta la inanición. Continuaba la era terapéutica del arsénico, y siguiendo la vieja costumbre de que "hay que tratar las enfermedades con los nuevos medicamentos antes de que éstos dejen de servir", hice el tratamiento a base de inyecciones intravenosas de neosalvarsán. Al fracaso rotundo de esta terapéutica siguió el empleo de otros metales pesados: bismuto y cobre entre otros, con los mismos resultados. Pero contrarié las indicaciones reinantes en materia de dieta y suministré comidas copiosas que hicieron que el enfermo se recuperara y desaparecieran las manifestaciones clínicas que no había visto modificarse hasta entonces.

En la brucelosis han sido empleados —como es natural, ya que se trata de un padecimiento tan rebelde— todos los medicamentos contra las infecciones, ya sea que aquéllos tengan un origen químico o biológico, y cada medicamento nuevo ha sido también una nueva decepción. Sin embargo, el conocimiento de la enfermedad, en nuestros días, ha avanzado mucho. Uno de los más distinguidos precursores ha sido Ruiz Castañeda y puede decirse que en el mundo es una de las personas más enteradas, a quien se deben, además de otras importantísimas aportaciones a la ciencia, ésta que ahora nos presenta.

Hay un grupo de enfermedades que se caracterizan porque sus manifestaciones clínicas importantes alternan con períodos de salud aparente: entre éstas se encuentran el paludismo por *vivax* y de *falciparum*, la fiebre recu-

rrente y la brucelosis. Estos ciclos se deben a que, en ciertos momentos, los gérmenes o los parásitos se acantonan en los órganos y en los tejidos profundos. La pérdida de las resistencias individuales hace que aparezcan en la sangre, dando así un nuevo brote evolutivo. Para atacar los gérmenes en la sangre existen muchos procedimientos más o menos eficaces, pero cuando se encuentran incrustados en las células es muy difícil obrar contra ellos. Podemos decir, pues, que la terapéutica de estas enfermedades se ha dividido en dos etapas ya experimentadas y en una que está por resolverse. Las dos primeras consisten en matar al germen o parásito en la sangre —lo que ya dijimos que se ha logrado para las tres enfermedades mencionadas— y en el aumento de la resistencia del organismo y la formación de anticuerpos. Y el problema que está por resolver es el de encontrar la manera de destruir los gérmenes intracelulares.

Para la brucelosis, en especial, han sido empleados grandes dosis de antibióticos, combinados unas veces, sin combinar otras, asociándolos al empleo de sulfas o de otros medicamentos.

¿Interfiere con el mecanismo inmunológico el empleo de las grandes cantidades de antibióticos, a pesar de que quedan los gérmenes en el interior de las células? Este hecho me parece poco probable.

Pero si lo es que el empleo de las pequeñas dosis sostenidas y por vía parenteral no interfieren para nada con el mecanismo inmunitario, sino que, por el contrario, lo exciten.

Es un hecho de observación que en otras enfermedades, como la fiebre tifoidea, a medida que más se prolonga el tratamiento —dentro de los límites razonables— con los antibióticos, más se aleja la posibilidad de recaídas. Cabe preguntarse si es conveniente prolongar el tratamiento con terramicina anfotérica por vía parenteral, durante un tiempo prolongado para alejar más las posibilidades de recaída, dando así tiempo a que los procesos inmunitarios se efectúen.

Los tratamientos que se llevan a cabo tratando de provocar anticuerpos, no han dado, a mi modo de ver, resultados definitivos. En cambio, el propuesto y seguido por Ruiz Castañeda, a juzgar por los enfermos que ya hemos visto tratados por él, y como lo demuestran sus estadísticas, es de resultados verdaderamente halagadores.

Al tratamiento que ahora propone, ha llegado a través de una serie de experiencias y de justificaciones. Las primeras producto de su laboriosidad y las segundas de su talento. Por la última causa llegó a la representación mental de un esquema terapéutico basado en la fórmula filosófica de Spinoza: un conocimiento intuitivo y directo de la naturaleza simple examinada, como se realza en el conocimiento de las verdades matemáticas. Empleando la

expresión de R. C., "su terapéutica es la confirmación de una hipótesis". Los otros métodos para llegar al conocimiento: el producido por la mera transmisión verbal; por la experiencia vaga —caso del clínico—, y el originado por la relación entre el efecto y su causa, hasta ahora no han hecho adelantar la terapéutica de la brucelosis; en cambio, el empleado por él es el mejor, porque llena el primer requisito. Volviendo a Spinoza: conocer es así, contemplar directa e intuitivamente las ideas simples y ver, al propio tiempo, lo particular y lo contingente desde el punto de vista de las mismas ideas.

Que perdone, pues, que un clínico se aventure a opinar de materia que no corresponde a su disciplina, más que en lo relativo a la búsqueda de una verdad que redunde en beneficio de la colectividad.