

GACETA MEDICA DE MEXICO

ORGANO DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Registrado como artículo de 2ª clase en la Administración de Correos de México, D. F., con fecha 21 de marzo de 1939

TOMO LXXXIV

NOVIEMBRE-DICIEMBRE DE 1954

NÚM. 6

CONTRIBUCION DEL CENTRO DE BRUCELOSIS DE MEXICO AL ESTUDIO DE ESTA ENFERMEDAD *

M. RUIZ CASTAÑEDA
Académico de número

El aspecto de la brucelosis en México en 1937 era un tanto difuso, principalmente por falta de informes oficiales tanto de la infección humana como animal. Las cifras recogidas en las oficinas sanitarias eran tan bajas, que justificaban la creencia prevaleciente de que la infección era enfermedad exótica de poca o ninguna significación sanitaria. Sin embargo, algunos trabajadores ^{1, 2, 3, 4} habían abordado este problema con observaciones que revelaron, no solamente la existencia de casos humanos en números importantes, sino un alto grado de conocimiento de la enfermedad por el médico general. Esto quedó justificado en las importantes jornadas del I Congreso Nacional de Brucelosis verificado en Torreón en 1938.

Una vez reconocido el carácter nacional del problema, varios grupos de trabajadores dedicaron su atención al estudio de la enfermedad humana, siendo entre otros, el Centro de Brucelosis del Hospital General uno de los que ha concentrado números suficientes de casos humanos para suministrar informes de valor estadístico. Del estímulo de este Centro se logró conseguir la continuación de congresos nacionales, así como la I Reunión Interamericana verificada en la ciudad de México en 1946. A ésta siguieron las II y III Interamericanas que tuvieron lugar en Buenos Aires, Argentina y Washington, D. C., respectivamente.

Como resultado de nuestras primeras investigaciones se confirmó la existencia en México de infección provocada por *B. melitensis* en forma prácticamente exclusiva, pues sólo por excepción se llegaron a encontrar

* Trabajo leído en la sesión reglamentaria del 19 de mayo de 1954.

casos de brucelosis por *B. abortus* y *suis*. El estudio de cerca de 9,000 cepas de brucela aisladas por hemocultivo, a partir de 1937, en más de 3,000 enfermos ha mostrado prevalencia de *B. melitensis* en proporción superior a 99 por ciento.

Supuesto que estudios epidemiológicos han mostrado que hay enfermos que sólo han tenido contacto con bovinos o consumido exclusivamente leche o lacticios de vaca y en éstos enfermos la brucela aislada ha sido *melitensis*, se considera como muy probable que en nuestro medio la vaca se encuentre naturalmente infectada con este tipo de brucela y lo transmita al hombre con mayor facilidad que la infección por *abortus* propia de estos animales. (La infección cruzada ha sido demostrada en condiciones naturales^{5, 6}, pero en nuestro país esta investigación no ha sido llevada a cabo.)

Por lo que se refiere a la importancia de la brucelosis animal en México, debe reconocerse que poco o ningún caso se le ha dado a esta zoonosis. Se tiene la creencia de que ocasiona daños en la industria pecuaria, pero aparentemente éstos no son de tanta importancia como en otros países. Estudios de diversos autores mexicanos han revelado alta frecuencia de aborto infeccioso bovino en animales estabulados del Distrito Federal, pero poco se ha hecho en otras zonas del país.

Las exploraciones muy limitadas llevadas a cabo en nuestro laboratorio revelan alta incidencia de brucelosis en ganado lechero, pero notable escasez de reactores en animales que se sacrifican en los rastros capitalinos, cosa que contrasta con lo observado en bovinos destinados al consumo de carne en Argentina, Uruguay y Estados Unidos. En estos países la infección humana es principalmente de tipo *abortus* adquirida "profesionalmente", tanto por manejo de los animales vivos como en la elaboración de carnes. Es posible que las diferencias epizootiológicas señaladas den la explicación de la notable escasez de casos humanos de brucelosis de tipo bovino en nuestro medio.

Por lo que se refiere a la frecuencia de infección por *melitensis*, la presencia de casos humanos parece significar que los caprinos están infectados en proporción muy elevada en casi todo el país. Estos animales, en algunos países, sufren daños importantes por la brucelosis, cosa que no parece ocurrir en este ganado en México. Esta falta de signos de enfermedad, incluyendo la escasez de aborto, son, quizás, factores que restan importancia a la brucelosis caprina agravando considerablemente el peligro de infección humana, ya que se convive con animales aparentemente sanos y se consumen sus productos sin ninguna desconfianza. A esto se debe agregar la

ignorancia del público sobre las relaciones entre estos animales y la enfermedad humana.

Tanto por informes oficiales como por datos recogidos de fuentes particulares se tiene la impresión de que la brucelosis es enfermedad humana de alta incidencia en casi toda la República, pero se carece de informes precisos, cosa que no debe extrañar, pues aun en países donde las estadísticas se llevan con mayor eficiencia hay diferencias notables entre las cifras oficiales y las recogidas por encuesta directa. Citaremos como ejemplos la observación de Steele en Estados Unidos ⁷ quien corrigió por encuesta directa la cifra de 4,000 casos oficiales a 10,000 como mínimo anual. Kaplan ⁸ considera que aun esta cifra es baja. Aplicando a Europa y América las correcciones hechas por encuestas directas se puede calcular en cifras mínimas de 250,000 los casos anuales para los dos continentes.

En una reciente comunicación ⁹ hicimos un intento de corrección de cifras oficiales, que para el Distrito Federal fueron de 250 para el año de 1952. La encuesta local reveló una incidencia corregida de 2,000 casos de brucelosis adquirida en ese año.

Hemos organizado y estimulado encuestas epidemiológicas, tanto en el Distrito Federal como en diversas zonas de la República, las que revelan alta proporción de personas con infección reciente o pasada, exploraciones que, complementadas con encuestas de corrección, hacen pensar que en México hay no menos de 200,000 personas que se han infectado durante los últimos 10 años. Considerando la tendencia a la cronicidad, así como la dificultad de dominar la infección en cualquiera de sus formas, hay justificación para considerar que una alta proporción de los casos citados sigue sufriendo las consecuencias de la infección.

Mucho se ha conseguido en el conocimiento de la brucelosis gracias a numerosas contribuciones de autores de todo el mundo incluyendo trabajos de autores mexicanos, y se puede agregar que la notable frecuencia de la infección humana en México ha permitido concentraciones importantes de enfermos en el Centro de Brucelosis del Hospital General, suministrando material valioso para dilucidar problemas de importancia fundamental entre los que figuran en primer término el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad. A este propósito, en la reunión del Comité Americano de Brucelosis efectuado en Minneapolis, Minn. en 1950, se evaluaron métodos de diagnóstico estudiándose 4,000 casos humanos, de los que 3,000 fueron enfermos del Centro de Brucelosis de México.

El diagnóstico se basa de preferencia en el cultivo de la sangre del enfermo, pero por ser las brucelas gérmenes difíciles de cultivar, hemos procurado simplificar la técnica logrando mejorar considerablemente los

porcientos de aislamiento. Sin embargo, sigue siendo el hemocultivo una prueba delicada y, si a esto se agrega que la introducción en la terapéutica de drogas de alto poder bacteriostático o bactericida ha reducido un tanto la frecuencia en el aislamiento de las brucelas, hay necesidad de recurrir a métodos indirectos un tanto desacreditados en el pasado. De éstos, la aglutinación por métodos rápidos ha sido perfeccionada para suministrar informes cualitativos bien definidos. El método rápido más práctico es el que empleamos mezclando, con la sangre del enfermo, antígenos bien titulados. Se obtiene una respuesta inmediata que no expone a reacciones positivas falsas y la que permite decidir desde luego la conducta terapéutica. Esta prueba ha sido empleada con resultados satisfactorios por otros centros especializados en la atención de enfermos brucelosos.¹⁰

Mucho se ha discutido sobre la manera de practicar e interpretar las pruebas de titulación de aglutininas, sin que hasta la fecha se haya llegado a un acuerdo para emplear el mismo método y el mismo antígeno. Por lo que se refiere al significado de la titulación se ha llegado a considerar que solamente pruebas de títulos mínimos de 1:320¹¹ indican infección activa, puesto que títulos inferiores a la cifra indicada suelen dar reacción positiva en enfermos no brucelosos. Por otra parte, son relativamente frecuentes casos bacterémicos que no desarrollan aglutinación superior a 1:100, o bien las aglutininas son inhibidas por fenómenos inmunológicos todavía no dilucidados. En vista de estas irregularidades, hemos procurado buscar otros métodos que aumenten las probabilidades de éxito en el diagnóstico. Esto se ha conseguido por un método de tipo electroforético mediante el cual se obtiene rápidamente una esitimación bastante precisa del contenido de aglutininas en el suero. Esta prueba, llamada de fijación en superficie, se practica sobre papel filtro donde se ha impreso previamente una mancha con tinta antigénica.

Estudios sobre patogénesis de la brucelosis han mostrado que la infección evoluciona durante cierto tiempo en forma bacterémica, es decir, se produce desarrollo activo del agente patógeno en determinados tejidos y pasan a la sangre brucelas suficientes para mostrarse en los hemocultivos durante períodos de tiempo continuos o intermitentes que, sin interferencia terapéutica, pueden prolongarse por varios meses y aun años.

La fase bacterémica no produce necesariamente sintomatología ostensible y a veces los individuos infectados ni siquiera manifiestan cambios térmicos; pero, por lo general, su superpone la fase bacterémica a un estado febril acompañado de diversas manifestaciones clínicas.

Cuando la fase bacterémica termina, suele ocurrir la desaparición permanente de las manifestaciones de infección brucelar; pero a menudo,

después de una remisión de duración variable, sigue una fase sintomática de tipo igual o distinto al observado durante las primeras épocas de la infección. Esta última fase parece resultar de la persistencia de la infección en forma intracelular que mantiene un constante estímulo antigénico que se manifiesta por estados de hipersensibilidad celular a las brucelas o productos de su metabolismo. Las reacciones celulares, incluyendo procesos fagocitarios, son suficientemente marcadas para mantener la infección bajo control relegando a segundo término las manifestaciones inmunológicas humorales tales como las que dependen de la producción de anticuerpos. En algunos casos, el estado de hipersensibilidad provoca reacciones de tipo alérgico que se acompañan de cuadros sintomáticos persistentes muy difíciles de controlar por los métodos terapéuticos usuales.

Se ha tratado de reducir al mínimo la significación clínica de estados de irritación crónica provocada por brucelas, pero no es posible pasar por alto a un gran número de enfermos en quienes no se explican las molestias por causa definida y en quienes la única manifestación de brucelosis es la extraordinaria reactividad local o general a la inyección de antígenos brucelares.

Un análisis de los resultados del estudio de un número ya elevado de enfermos nos ha permitido valorizar la significación de los diversos recursos para establecer el diagnóstico, y hemos llegado a la conclusión de que es posible reconocer la infección con rapidez y seguridad si se manejan con habilidad pruebas rápidas como las que se han mencionado, las que, en último caso, recibirán la debida confirmación por medio de las pruebas tipo.

El estudio de la infección experimental nos condujo a un mejor conocimiento de los mecanismos patogénicos e inmunológicos de la brucelosis y, como consecuencia, a escoger y aplicar métodos más eficientes para dominarla.

Sobre la base de los conocimientos disponibles, se afrontó el problema terapéutico en la forma que se consideró más razonable de acuerdo con los recursos disponibles en la época del estudio. El conocimiento del parasitismo intracelular vino a explicar los constantes fracasos en el empleo de sustancias químicas y sueros antibrucelares, ya que el agente patógeno resiste la acción de esas sustancias en su refugio protoplasmático.

Se tuvo esperanza muy fundada de que las sulfonamidas actuaran favorablemente. Lo mismo ocurrió con la estreptomycin, de tan alto efecto antibrucelear *in vitro*. Pronto nos convencimos de la ineficacia de esas drogas hasta que se las hizo actuar simultáneamente.^{12, 13} Experimentalmente ¹⁴ se ha demostrado que la estreptomycin no llega a ponerse en contacto

con las brucelas intracelulares y por otra parte, sólo en determinadas condiciones se manifiesta la actividad antibrucelar de las sulfas.¹⁵ El hecho de que al actuar simultáneamente estas drogas provoquen modificaciones importantes en la evolución de la enfermedad, hace pensar en la posibilidad de que haya alguna forma de que puedan actuar sobre las brucelas intracelulares. Al observar los efectos de tratamientos con drogas de amplio espectro bacteriano, a pesar de que no alcanzaran en la sangre concentraciones suficientes para suponer que actuasen directamente, pensamos que, como en el caso anterior, pudiera haber la posibilidad de que llegaran al citoplasma. Observaciones directas revelaron la tendencia de la aureomicina y de la terramicina a precipitarse en la sangre, lo que sugirió que ese precipitado podría ser fagocitado y en esta forma llegar a ponerse en contacto directo con las brucelas.

La aplicación de estos conceptos a la terapéutica de la brucelosis ha permitido recopilar observaciones que parecen confirmar que, al menos una de las drogas citadas actúa en forma que sugiere un efecto antibrucelar mucho más activo que mediante el empleo de la misma sustancia administrada por vía oral. Las observaciones se llevaron a cabo en casos clínicos confirmados por aislamiento de *B. melitensis*; en estos casos se estudió el efecto de pequeñas dosis de terramicina anforética (de muy escasa solubilidad) administrada por vía subcutánea. La cantidad total distribuida en un mes de tratamiento rara vez sobrepasó un gramo de esa droga.¹⁶

Para interpretar los resultados terapéuticos en la brucelosis hay que tener en cuenta los siguientes factores:

1. Se trata de una infección con tendencia a la recuperación espontánea.
2. Es frecuente que se observe mejoría clínica a pesar de que la bacteremia siga su curso.
3. El reposo, la buena alimentación y una discreta terapéutica sintomática, conducen a menudo a una evolución menos expuesta a recaídas, que la de muchos enfermos tratados con antibióticos.

Por estas circunstancias consideramos que, para juzgar del efecto del nuevo tratamiento, el único criterio debe ser la influencia que éste tenga sobre el curso de la bacteremia. En apoyo de esta conducta tenemos la observación de que la mayoría de los enfermos que se presentan a la Clínica en estado bacterémico continúan mostrando cultivos positivos durante un mínimo de dos meses, lo que ocurre tanto en enfermos agudos como subagudos y crónicos.

Las primeras observaciones clínicas se llevaron a cabo en dos series de

44 y 24 enfermos respectivamente a quienes se aplicó como único tratamiento seis dosis, cada una con una semana de intervalo, con un total de poco más de 1 g. de terramicina anfotérica. El contraste en la evolución de la bacteremia de estos casos con lo observado en enfermos no tratados, fue muy impresionante.

El doctor Dufrenoy,¹⁷ al analizar nuestros datos, determinó su significado clínico mediante la comparación de curvas de evolución de los hemocultivos en enfermos tratados y en controles. Reproducimos la gráfica formada por este autor. En la línea de las ordenadas se indica en escala "arco-tangente" el tiempo en que fueron hechos los hemocultivos y en la de las abscisas los porcientos de aislamiento de *B. melitensis*. Nótese la tendencia gradualmente descendente en línea recta de la evolución de la bacteremia en enfermos no tratados y el rápido descenso de la curva de evolución en los tratados con terramicina anfotérica.

Sin embargo, el resultado del tratamiento a base de pequeñas cantidades de antibiótico no es satisfactorio en lo que respecta al futuro de los enfermos, pues en ellos es aún importante la frecuencia de recaídas, por lo que hemos recurrido a métodos de tratamiento en que se aprovecha el efecto sinérgico de la estreptomycin y de la sulfadiazina. En esta forma, se aplica el antibiótico de amplio espectro en forma que no altera la flora normal del organismo y se intensifica su acción con las drogas asociadas. Los resultados clínicos han sido muy satisfactorios, por lo que hemos adoptado este método para la rutina del Centro de Brucelosis.

No desdeñamos el viejo método biológico que complementa los anteriores, y reduce la frecuencia de manifestaciones de tipo alérgico.

Este resumen pone de manifiesto los trabajos de mayor utilidad práctica para el diagnóstico y tratamiento de la brucelosis humana, los que, con otras contribuciones en diversos capítulos de esta enfermedad, se han recopilado para presentarse en una monografía que será publicada en fecha próxima.¹⁸

RESUMEN

El autor expone, de su amplia experiencia, las siguientes consideraciones:

1. Existencia en México, de infección provocada casi exclusivamente por *B. melitensis*.
2. Alta frecuencia de brucelosis en el ganado lechero.
3. El diagnóstico se basa de preferencia en hemocultivos: pero éstos son difíciles técnicamente.
4. De los métodos indirectos, la aglutinación por métodos rápidos ha sido perfeccionada. Solamente títulos menores de 1:320 indican infección activa.
5. Se ha usado también el método electroforético para cuantificar las aglutininas en el suero.
6. La bacteremia puede prolongarse por meses o años. No se acompaña nece-

sariamente de sintomatología ostensible. Cuando termina esta fase, desaparecen habitualmente las manifestaciones; pero a menudo reaparecen después de un período de remisión, probablemente a causa de la infección en forma intracelular, con un estado resultante de hipersensibilidad celular a la brucela.

7. Los frecuentes fracasos terapéuticos se han debido a este habitat intracelular de la brucela. Las esperanzas en la eficacia de sulfonamidas y estreptomycin fallaron por tal motivo, hasta que se administraron simultáneamente.

8. De tales observaciones nació el uso de antibióticos en forma anfotérica, que pudieran ser fagocitados y, por lo tanto, puestos en contacto directo con la brucela intercelular. Así se ha utilizado la terramicina a dosis que rara vez sobrepasaron un gramo distribuido en un mes.

9. El único criterio de curación es el efecto de la droga sobre la bacteremia, a causa de las remisiones espontáneas de los síntomas.

10. En dos lotes de enfermos (44 y 24 casos) se aplicó la terramicina anfotérica en seis dosis (espaciadas una semana) y con un total de poco más de 1 g. El resultado fue muy significativo en cuanto al descenso de la bacteremia; pero no tanto en relación al futuro de los pacientes, por lo que se ha recurrido a la asociación con estreptomycin y sulfadiazina, con resultados muy halagadores.

SUMMARY

The author expresses, through his large experience in the problem of brucellosis, the following statements:

1. The existence, in Mexico, of an infection from almost exclusively *Br. melitensis*.

2. The high incidence of brucellosis in dairy cattle.

3. Diagnosis is more evident through blood cultures, but they are technically cumbersome.

4. Agglutination by the rapid methods has been improved and is the indirect method of choice. Titers under 1:320 are the only ones to point to an active infection.

5. Electrophoretic method to determine serum agglutinins has proved useful.

6. Bacteremia may last for months or years and is not necessarily accompanied by violent symptoms. When such phase is over, symptoms usually disappear for some period, but later on, they usually reappear, due to the intracellular form of *Brucella* and the host's hypersensitivity.

7. Failures of treatment are thus explained. Sulphonamide drugs and streptomycin are outstanding examples.

8. The usage of anphoteric antibiotics in small doses was then resorted to, since they were phagocytized and brought face to face with intracellular *Brucella*. Terramycin has been used in such a way.

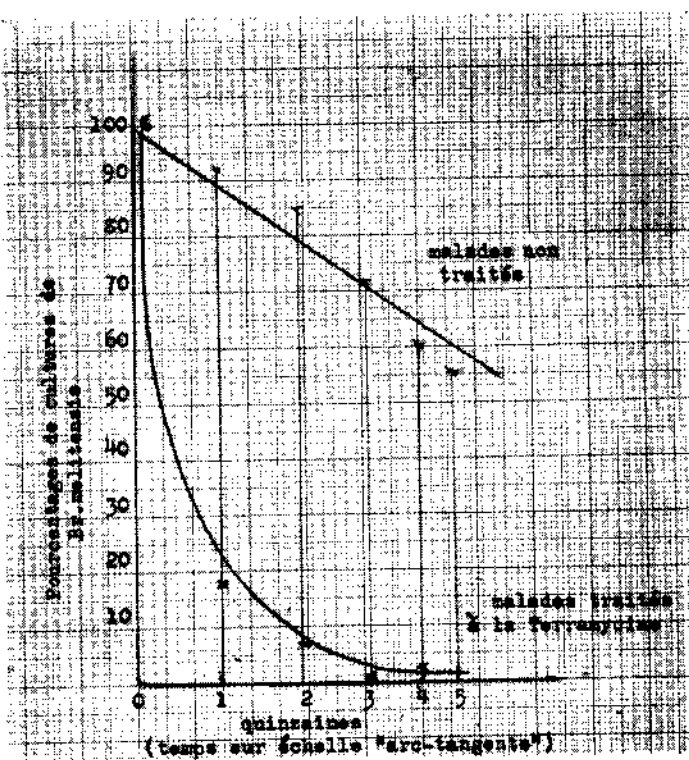
9. The only reliable criterium of the efficiency of a drug is its effect on the bacteremia, since symptomatology so often recurs spontaneously.

10. Anphoteric terramycin was given at a total dosage not much larger than 1 g., divided in six doses (each one week apart) to a couple of groups of 24 and 44 patients. Results were significantly better regarding bacteremia, but not so much regarding relapses. Thus, a supplementary combined course with sulfadiazine and streptomycin was supplemented and proved very favorable.

REFERENCIAS

1. Villela, E.: Bibliografía Mexicana sobre Brucelosis. Medicina. 19: 261. 1939.
2. Placeres, A.: La Fiebre de Malta en Puebla. VII Congreso Nacional de Medicina. Saltillo, México. 1923.
3. Cueva Brambilla, E.: La Brucelosis. Su frecuencia en nuestro medio. Bol. Soc. Mutualista Médico-Farmacéutica de Guadalajara. Tomo 7. 1935.
4. Gutiérrez Villegas, L.: El Diagnóstico Biológico de la Brucelosis. Medicina. 16: 553. 1936.

5. Jordan, C. F., and Borts, I. H.: Occurrence of *Br. melitensis* in Iowa. *J.A.M.A.* 130: 72. 1946.
6. Damon, S. R., and Fagan, R.: Isolation of *Br. melitensis* from cow's milk. *Pub. Health Rep.* 61: 1097. 1947.
7. Steele, J., and Emik, L. O.: Brucellosis incidence in the U. S. III Inter-american Congress on Brucellosis, pp. 28. Washington, D. C. 1950.
8. Kaplan, M. M.: Brucellosis. A world problem. III Interamerican Congress on Brucellosis. pp. 6. Washington, D. C. 1950.
9. Castañeda, M. Ruiz y Ortiz Mariotte, C.: Informe sobre incidencia de la brucelosis en México. Presentado en el Congreso de Higiene. México. 1953.
10. Spink, W. W., and Anderson, D.: Correlation of a rapid slide-agglutination test (Castañeda) with a tube-agglutination test in screening suspected cases of human brucellosis. *Jour. Lab. and Clin. Med.* 40: 593. 1952.
11. Spink, W. W., McCullough, N. B., Hutchins, L. M., and Mingle, C. K.: Diagnostic criteria for human brucellosis. Report N° 2 of the Nat. Res. Council Committee on Pub. Health aspects of Brucellosis. *J.A.M.A.* 149: 805. 1952.
12. Pulaski, E. K., and Amspacher, W. H.: Streptomycin therapy in Brucellosis. *Bull. U. S. Army. Med. Depart.* 7: 221. 1947.
13. Eisele, C. W., and McCullough, N. B.: Combined streptomycin and sulfadiazine treatment in Brucellosis. *J.A.M.A.* 135: 1053. 1947.
14. Magoffin, R. L., and Spink, W. W.: Protection of intracellular *Brucella* against streptomycin alone and in combination with other antibiotics. *Jour. Lab. and Clinical. Med.* 37: 924. 1951.
15. Huddleson, I. F.: The potentiating action of sulfonamides on the *Brucella* antibody-complement system. *Am. Jour. Vet. Research.* 9: 277. 1948.
16. Castañeda, M. Ruiz, and Carrillo Cárdenas, C.: A new approach to treatment of Brucellosis. *Am. Jour. Med. Sc.* 226: 504. 1953.
17. Dufrenoy, J.: Les antibiotiques au pays des vaches et aux pays des chèvres. (Comunicación personal).
18. Segunda edición de la Monografía Brucelosis. Edit. por "La Prensa Médica Mexicana".



Gráfica 1

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DOCTOR RUIZ CASTAÑEDA

LUIS GUTIÉRREZ VILLEGAS
Académico de número

En el trabajo que acabamos de escuchar sobre la "Contribución del Centro de Brucelosis al estudio de esta enfermedad", el doctor Ruiz Castañeda, quien es, sin duda, la persona más calificada para hablar de este tema, nos presenta un aspecto panorámico, a la vez que sintético, de lo que es la brucelosis en México, así como algunas de las investigaciones realizadas en el Centro que él dirige.

Desde la lejana época en que Carbajal, Gómez Portugal y Septién sospecharon clínicamente la existencia de la Fiebre Mediterránea o de Malta como entonces se denominaba, seguidos en 1920 por Placeres y Vergara, a quienes correspondió dar la primera comprobación bacteriológica, hasta la fundación del Centro de Brucelosis, diversos investigadores mexicanos han aportado su colaboración para comprobar con hechos bacteriológicos la existencia de una infección hasta entonces muy poco conocida en nuestro país.

Corresponde al doctor Ruiz Castañeda el mérito de haber promovido la formación del Centro de Brucelosis y de haberlo organizado y dedicarle sus mejores horas de trabajo, así como de ser el animador de varios Congresos Nacionales y Reuniones Internacionales sobre Brucelosis.

Reciba el doctor Ruiz Castañeda nuestras felicitaciones más sinceras por su fecunda y desinteresada labor.

Ha sido muy satisfactorio para mí, que después de 18 años se confirme por una autoridad, como es el doctor Ruiz Castañeda, con una casuística de más de 3,000 enfermos, lo que expresé en esta misma Academia en el año de 1936, en relación con la prevalencia casi total de la cepa melitensis en los casos de Brucelosis humana en México. En efecto, mi estadística acusaba 40 cepas de *Brucella melitensis* y una cepa de *Brucella abortus*, sobre 41 hemocultivos positivos; el doctor Castañeda señala una proporción de 99% de *Brucella melitensis* en 3,000 enfermos.

La impresión que en aquel tiempo tuvimos de que quizá nuestras cifras estuvieran influidas por las dificultades técnicas inherentes al aislamiento

de *Brucella abortus*, quedan desechadas, si pensamos en el adelanto actual de los métodos de aislamiento e identificación de las *Brucellas*, algunos de los cuales han sido ventajosamente perfeccionados por el propio doctor Ruiz Castañeda.

Entre las aportaciones más importantes que ha hecho el Centro de Brucelosis, están los métodos de diagnóstico rápido por medio de las reacciones de aglutinación con sangre total, cuya utilidad como método selectivo o de pantalla es evidente y de la reacción de fijación en superficie, que une a la claridad de su lectura, una gran sensibilidad y especificidad, a la vez que es de muy fácil realización, siempre que se cuente con los antígenos correctamente preparados y normalizados.

Las características de la infección brucelar hacen particularmente difícil precisar cuando un enfermo ha sido totalmente curado y, por lo tanto, las apreciaciones sobre el valor curativo de los métodos terapéuticos ensayados, adolecen del mismo defecto. El doctor Castañeda, con muy buen juicio, señala estas dificultades, y retiene como única prueba de curación la supresión de la bacteremia.

Indudablemente que este criterio sería satisfactorio si no hubiera la circunstancia, como lo señala el doctor Castañeda, de que una vez terminada la fase bacterémica, la *Brucella* puede persistir en forma intracelular, y mantener un estímulo antigénico que conduzca a estados de hipersensibilidad. Esta fase endocelular constituye una posibilidad latente de nuevos brotes bacterémicos, cuando concurren circunstancias propicias.

El uso de los antibióticos trajo nuevas esperanzas en el tratamiento de la brucelosis y hemos visto resultados espectaculares unas veces, y otras veces muy mediocres o nulos, usando el mismo agente terapéutico. ¿A qué se debe esta diferencia? El doctor Castañeda nos da la explicación en su trabajo pues, fuera de las variaciones de susceptibilidad especiales de cada cepa de *Brucella* al antibiótico empleado, existe el hecho comprobado de la afinidad intracelular de este germen.

Dentro del citoplasma celular, la *Brucella* escapa a la acción directa del agente terapéutico empleado, constituyendo así focos que mantienen la infección.

El procedimiento empleado por el doctor Castañeda para hacer llegar la terramicina precipitada en forma granular al interior del citoplasma, aprovechando las propiedades fagocitarias de los macrófagos y células retículoendoteliales, es seguramente muy efectivo, pero cabe preguntar, si

solamente en esas celdillas se encuentran las Brucellas, y si es así, ¿esto es debido a que ahí encontraron estos gérmenes las condiciones óptimas para su desarrollo o es que fueron a su vez fagocitados por las mencionadas celdillas?

Por otra parte, sería importante saber hasta qué punto se solubiliza la terramicina una vez fagocitada, pues solamente en esa forma podría ejercer sus propiedades antibióticas sobre la Brucella.

Al actuar la terramicina, en la forma señalada o en otra cualquiera, es evidente que los resultados obtenidos por el doctor Castañeda son muy alentadores, pues la diferencia en la desaparición de la bacteremia entre los 68 enfermos tratados y los testigos fue significativa, como lo demuestra la gráfica del doctor Dufrenoy, elaborada con los datos publicados por el doctor Castañeda.

Con el procedimiento del doctor Castañeda de aplicación de terramicina anfotérica, a pequeñas dosis, por vía subcutánea, queda abierto un nuevo capítulo en la terapéutica de la brucelosis y quizá señale una nueva ruta en el tratamiento de otras enfermedades, como son algunas virosis, por lo que expreso mi cordial felicitación a su autor.