# Aureomicina y Cloramfenicol en la brucelosis, con especial referencia a sus acciones secundarias.

HAROLD J. HARRIS M. D.

New York

El diagnóstico de la brucelosis crónica es a menudo difícil a causa de la imposibilidad de confirmación bacteriológica mediante cultivo. La bacteriemia es poco frecuente en los enfermos ambulatorios con temperaturas poco elevadas. Y, sin embargo, existe una marcada presunción tanto clínica, como por los resultados de laboratorio, que este tipo de infección por brucelas existe en gran número de casos. A causa de las mencionadas dificultades diagnósticas y el curso recidivante de la enfermedad, resulta complicada la exacta valoración de los métodos terapéuticos.

La existencia y posibilidad de empleo de antibióticos, que al parecer no son tóxicos, y a la vez activos administrados por vía bucal, ha permitido el tratamiento de los enfermos ambulatorios sin las complicaciones que reporta su ingreso en el Hospital, a causa de la interrupción que exige en su trabajo ordinario. La terapéutica mediante el antígeno de brucelas proporcionaba mejorías del 50 al 80 % de los enfermos de este tipo (1), pero no era necesariamente curativa. El tratamiento con estreptomicina y sulfadiazina administradas simultáneamente es (2) capaz de proporcionar curaciones definitivas, pero exige el ingreso en el Hospital, precisando además una supervisión extremadamente cuidadosa. Por otra parte, no hay que olvidar que en determinados casos puede originar efectos perniciosos definitivos.

Se ha demostrado que la aureomicina es eficaz para dominar la fase septicémica aguda de la brucelosis (3) y el cloramfenicol (cloromicetina) posee, asimismo, una actividad similar. Sin embargo, la mejoría del síndrome agudo no proporciona un criterio útil para establecer la curación definitiva. Son precisos largos períodos de observación después del tratamiento, para determinar si al síndrome agudo sigue o no una fase no bacteriémica que será la causa de ulteriores brotes agudos. Hasta el momento no figuran datos publicados de tratamiento con estos antibióticos de casos de brucelosis crónica de larga evolución.

El propósito de este trabajo preliminar es llamar la atención sobre los tipos de efectos secundarios y secuelas producidos por las dosis promedias de aureomicina y cloromfenicol, de discutir los métodos de prevención y mejoría de los mismos, y, finalmente, destacar la necesidad de la detenida observación de los enfermos sometidos a tratamiento.

(J. A. M. A. 142, n.º 3,21 de Enero 1950-página 161.)

### Plan de tratamiento

Se administró clorhidrato de aureomicina (4) por vía oral a 135 enfermos con brucelosis en fase crónica, todos menos uno, con cultivos negativos. En todos ellos el tratamiento con otros métodos fué sólo acompañado de un éxito parcial o temporal. La actividad de la infección brucelar era objetable en al menos 22 de los pacientes. El primer caso tratado fué en el mes de octubre de 1948. El período de observación consecutivo al tratamiento no ha sido mayor de un año en todos los pacientes. La duración de la enfermedad con anterioridad al tratamiento era de algunos meses a 7 días; la gran mayoría de los pacientes habían tenido síntomas referidos a la brucelosis, de forma continua o intermitente, desde hacía unos 3 años.

El cloramfenicol (cloromicetina) (5) se administró por vía oral a 46 enfermos (35 mujeres y 11 varones); el primer paciente fué tratado en diciembre de 1948. El diagnóstico de brucelosis activa fué considerado objetable en unos 6 enfermos.

La dosificación de cada antibiótico se varió con el fin de determinar la dosis diaria más eficaz y la dosificación total. La cantidad máxima administrada para los adultos fué de 4 gramos diarios (16 cápsulas de 250 miligramos), cada dos a seis horas, generalmente, día y noche, y con el promedio de 50 miligramos por kilogramo de peso del enfermo, en 24 horas. En algunos enfermos el antibiótico fué administrado solamente durante el día. Después de 3 ó 4 días de la dosificación completa indicada, se disminuía a la mitad la dosis diaria. La cantidad total de antibiótico administrada en la mayoría de los enfermos fué de 25 grs., que tomaron en un período de 10 días. En otros enfermos se prescribieron dos series de tratamiento, que casi siempre consistían en 1'25 grs. diarios durante 5 días, seguidos por un período de reposo de 5 a 7 días.

Los resultados en las primeras investigaciones ya viene indicado que los microorganismos sensibles a estos antibióticos no tienden a desarrollar resistencia frente a ellos. Esto justifica claramente la dosificación intermitente o bien lentamente creciente, con el fin de evitar manifestaciones de intolerancia, o bien darse cuenta de las mismas precozmente, en especial cuando se emplea la aureomicina. Sin embargo, existe cierta evidencia clínica actual que lleva a sospechar si los microorganismos del "grupo Brucela" son capaces de desarrollar resistencia frente al antibiótico de que tratamos.

### Efectos secundarios

Se ha observado en gran número de enfermos, especialmente en mujeres, la presencia de acciones secundarias en la aureomicina y cloromicetina de frecuencia tipo y de variedad no previamente señalada. Si bien la frecuencia de los síntomas gastrointestinales producidos por la auromicina mejoró con los métodos de manufactura más perfeccionados, se mantuvo el alto porcentaje de estos accidentes en mujeres. No se ha dado una explicación definitiva para esta marcada discrepancia para la tolerabilidad de la droga entre los dos sexos. Se supone que las hormonas

sexuales desempeñan cierto papel y que quizá interfieren en determinadas actividades enzimáticas.

*Síntomas gastrointestinales.* — La aureomicina produce alteraciones gastrointestinales con más frecuencia que el cloramfenicol. Entre los primeros 110 pacientes tratados, 60'7 % de las mujeres y 19'3 % de los hombres, presentaron náuseas, vómitos, epigastralgias, pirosis y diarreas (6). 34 enfermos (28 enfermas y 6 hombres) no pudieron tolerar las dosis medias de aureomicina durante pocos días, si bien 6 de estos enfermos ofrecieron mayor tolerancia para ulteriores remesas de la droga que habían sido sometidas a un proceso de cristalización adicional. En ciertos casos la diarrea persistió algunas semanas después de interrumpido el tratamiento. Posteriormente se observó que las manifestaciones gastrointestinales mejoraban administrando dosis amplias y frecuentes de hidróxido de aluminio, y por menores y más frecuentes dosis de aureomicina, precedidas cada vez por una ligera ingestión de alimento. La diarrea también mejoró con el empleo de mezclas de caolina y pectina, o de bismuto y elíxir paregórico. El cloramfenicol sólo excepcionalmente produce náuseas y vómitos; en un escaso número de enfermos provoca una ligera diarrea en los primeros días del tratamiento, que persiste uno o dos días y va seguida casi siempre de estreñimiento.

Muchos de los enfermos mostraban perturbaciones del apetito, bulinia acentuada, especialmente para alimentos ricos en proteínas. Muchas mujeres comparaban sus peculiares deseos para avellanas, nueces, etc., a los caprichos dietéticos de la gestación. Algunos enfermos ganaron de peso debido probablemente a la excesiva cantidad de alimentos. En algunos otros existía anorexia, y consecutivamente pérdida de peso.

En aproximadamente la mitad de los enfermos que tomaban de 2 a 4 gramos diarios de uno de los antibióticos, las heces perdían rápidamente su olor de 1 a 3 días después de la institución del tratamiento, que reaparecía poco después de suspender la medicación, salvo en algunos casos. Otros enfermos notaron, por el contrario, un olor en las heces que recordaba el de una bromhidrosis acentuada.

Estas observaciones clínicas, unidas a los resultados del cultivo de heces antes, durante y después del tratamiento, sugieren que tanto la aureomicina como la cloromicetina, poseen un profundo efecto sobre la flora normal del intestino.

Cuando la aureomicina se administró por vía intravenosa, las náuseas fueron mucho menores y se alcanzaron más altas concentraciones en la sangre. La dosificación empleada en los 4 enfermos tratados por esta vía fué de 500 a 1.000 miligramos diarios (aproximadamente 1/4 ó 1/5 de la dosis media oral). Como la aureomicina se excreta por el intestino después de la administración endovenosa se consideró adecuado administrar diariamente complejo vitamínico B por vía parenteral.

En una mujer de 35 años ocurrió perforación de un ulcus gástrico hasta entonces no diagnosticado, durante el tratamiento con aureomicina, no pudiendo determinarse si la droga desempeñó algún papel cau-

sal por irritación directa. Entre los pacientes tratados en la Clínica Mayo (7) con aureomicina por vía oral combinada con dihidro-estreptomicina por vía parenteral, dos personas con Brucelosis comprobada mediante cultivos y al mismo tiempo ulcus gástrico curaron de su Brucelosis sin complicaciones.

*Manifestaciones en las mucosas.* — La aureomicina provocó alteraciones de mucosas de grado medio o severo en 24 de las primeras 79 mujeres sometidas a esta medicación y sólo en uno de los 31 hombres. Cuando después de ceder tales síntomas se sustituyó la aureomicina por la cloromicetina se presentó casi siempre una pronta recidiva de los mismos. En los enfermos sometidos a ciclos terapéuticos repetidos de aureomicina o de cloromicetina existía una tendencia cada vez mayor a que las lesiones mucosas fueran más intensas y persistentes.

Las lesiones consisten en una erupción de pequeñas pápulo-vesículas rojas que primero aparecen en la úvula, a menudo dentro de las 48 a 72 horas de iniciado el tratamiento y que luego afectan el paladar duro, faringe, mucosa bucal, labios y lengua. Las comisuras bucales muestran maceración de grado variable y fisuras. El síntoma subjetivo más frecuente es disfagia.

La lengua muestra generalmente una acentuada capa saburral después del estadío inicial de glositis. Dicha capa saburral varía desde un color amarillo al comienzo, que luego se vuelve oscuro y finalmente negro, en algunos enfermos, a menos que se interrumpa el tratamiento. La resolución de los síntomas orales se presenta con lentitud, a veces persisten durante algunas semanas.

El aspecto clínico de estas lesiones mucosas se acerca fuertemente al que ocurre en el déficit pronunciado de riboflavina, y en el que se observa en algunos enfermos que toman penicilina por vía oral. Se ha observado una lengua negra (vellosa) en dos enfermos.

En todas las primeras 24 mujeres tratadas afectas de lesiones en la mucosa oral ocurrieron simultáneamente síntomas parecidos en vagina, vulva y ano. Estas lesiones también ocurrieron en un grupo posterior de enfermas sometidas a tratamiento con cloromicetina, y que empeoraron progresivamente mientras el tratamiento se mantuvo, recidivando en ulteriores ciclos del antibiótico. En dos enfermos aparecieron fisuras anales acompañadas de hemorragias y muy dolorosas; en 6 de los casos aparecieron hemorroides no necesariamente asociados con fisuras anales. También se observaron fisuras en la piel del periné y de la vulva, y en tres enfermas, ligeras hemorragias vaginales.

Se pensó que estas manifestaciones mucosas eran atribuibles a déficit en los componentes del complejo vitamínico B, particularmente riboflavina, a pesar de la rapidez de su desarrollo y de que no podían evitarse por la administración oral del complejo vitamínico B a causa de la destrucción de las bacterias intestinales necesarias para su síntesis o

utilización. Administrando complejo vitamínico B por vía parenteral en un grupo posterior de enfermos, dichas manifestaciones secundarias se presentaron con menor frecuencia o se resolvieron más rápidamente. Posteriormente, cuando se administraron grandes dosis de una preparación de complejo vitamínico B (8) por vía parenteral diariamente, durante todo el tratamiento las aludidas manifestaciones mucosas ocurrieron en muy pocos enfermos y en grado benigno. Es posible que la riboflavina sola, sea igualmente eficaz, si bien parece preferible el complejo vitamínico B completo. El ácido ascórbico y el ácido fólico contenidos en el preparado del complejo B utilizado (8) parecen haber desempeñado algún papel.

En una enferma que recibió dos ciclos de 25 grs. de aureomicina cada uno y una dosis igual de cloramfenicol, aparecieron fenómenos irritativos anales, perianales, vaginales y vulvares, que se hicieron cada vez más intensos en cada nuevo ciclo. Después de un tercer ciclo ulterior, desaparecieron las lesiones orales, pero las restantes persistieron durante más de un mes y surgieron lesiones típicas de infestación por hongos en la piel contigua de los muslos; se trataba de fisuras muy dolorosas, especialmente entre los labios mayores y menores. Por cultivo de la secreción de las mismas se obtuvieron monilias (Candida Albicans) en cultivo puro. Tales lesiones curaron rápidamente mediante el empleo de supositorios vaginales a base de cloruro de cetil-pirinina, y exteriormente por aplicaciones de cloruro de metil-rosanilina. En otra enferma, se aisló "candida albicans" del exudado vaginal, cuatro meses después de terminada la aureomicinoterapia. Las lesiones vaginales y vulvares empezaron durante este tratamiento y luego fueron empeorando progresivamente. El tratamiento fungicida indicado anteriormente fué notablemente eficaz.

En cuatro nuevas enfermas en las cuales se realizaron cultivos de exudado vaginal o vulvar, después del empleo de aureomicina o cloromicetina, se pudo aislar igualmente "candida albicans" en los cultivos.

En un enfermo que había recibido en febrero de 1949 un solo ciclo de 25 grs. de aureomicina, notó irritación anal acompañada de prurito y quemazón que persistían ocho meses después. En este momento la zona cutánea perianal estaba enrojecida, secretante y ligeramente fisurada. Por cultivo de la secreción se obtuvo "candida albicans". Este enfermo había notado que sus deposiciones eran casi inodoras después del ciclo de aureomicina.

"Candida albicans" también fué aislada de las fisuras de un enfermo durante el tratamiento; los cultivos con anterioridad al tratamiento eran negativos.

En una mujer de 38 años, después de un ciclo de 25 grs. de cloromicetina se aisló un criptococus de las fisuras linguales. Este hongo se estudiará posteriormente para comprobar su virulencia y patogenicidad.

*Estudios hematológicos.* — En todos los enfermos se efectuaron re-

cuentos de los elementos formes de la sangre, de la velocidad de sedimentación globular y del poder opsonocitofágico de los leucocitos, antes, durante y después del tratamiento. En uno de los enfermos tratados con cloromicetina apareció cierta eosinofilia. No se observaron cambios notables en los restantes enfermos, excepto en una niña de ocho años a quien se administró aureomicina cuando estaba casi moribunda. Había presentado una leucopenia progresiva y disminución del cociente leucocitos linfocitos antes de iniciar la medicación aureo-cloromicetínica. Después de seis días de este tratamiento los leucocitos habían descendido a 1.000 por mmc. con un 1 % de polinucleares neutrófilos. Los hemocultivos fueron estériles, pero existía fuerte evidencia de que la niña sufría endocarditis bacteriana subaguda además de la Brucelosis. Su estado mejoró rápidamente después de 24 horas de penicilinoterapia. Después de seis días la penicilina fué sustituída por aureomicina, obteniéndose una curación total. La velocidad de sedimentación globular, que estaba acelerada antes del tratamiento con aureomicina y cloromicetina, volvía a la normalidad aproximadamente en la mitad de los casos permaneciendo elevada en los restantes.

Aproximadamnte en 1/3 de los casos no existían cambios manifiestos en el índice fagocítico; en otro tercio dicho índice aumentó y en los restantes disminuyó. Precisará en el futuro con más amplio material valorar estas observaciones. En una enferma ocurrieron hemorragias subungueales; en tres, hemorragias vaginales ligeras, y en otras tres rectorragias; en cambio, en los varones no se observaron jamás manifestaciones de este tipo. Es posible que cierta deficiencia de vitamina K pueda explicarlo.

*Manifestaciones neurológicas.* — Algunos pacientes se quejaban de somnolencia, ligera confusión mental o irritabilidad no necesariamente atribuibles a los antibióticos. En un enfermo apareció una intensa cefalea occipital que persistió durante dos semanas después del tratamiento y fué acompañada de ligeros signos de meningismo. En un enfermo ocurrieron alteraciones visuales transitorias de cerca de una hora de duración en el tercer día del tratamiento con cloromicetina. No se han observado ejemplos de disfunción en el VIII par.

*Reacción de Herxheimer.* — Se ha presentado sólo en dos enfermos sin ofrecer caracteres de gravedad.

*Manifestaciones urológicas.* — Se observó polaquiuria con o sin ligera disuria en ocho de las primeras 110 mujeres tratadas con aureomicina y en tres de las primeras 25 enfermas tratadas con cloromicetina. En el sedimento urinario existían en gran número células epiteliales de revestimiento vesical.

*Manifestaciones cutáneas.* — En tres enfermos tratados con aureomicina apareció urticaria generalizada y, en dos, descamación general. En dos enfermos se desarrolló una intensa dermatitis solar en las áreas

de piel descubiertas, que obligó a suprimir la droga. En cuatro enfermas apareció un eritema de tipo solar acompañado de pronunciada taquicardia y escalofríos cuando tomaban cloromicetina, que se desarrolló en las zonas previamente (no coetáneamente) sometidas a la luz solar. En la mayoría de los enfermos parecía existir una íntima correlación entre la toma de bebidas alcohólicas y el eritema recidivante, taquicardia y escalofríos.

**Resultados del tratamiento**

De nuestras observaciones se desprende que tanto la aureomicina como la cloromicetina ejercen una favorable influencia en el curso de la Brucelosis, tanto en las formas agudas como en las crónicas.

*Efectos desensibilizantes.* — Los síntomas de mialgia, artralgia, malestar general y fatiga, que previamente existían en los enfermos hipersensitivos a las brucelas, se agravaron temporalmente en unos 20 enfermos, mejorando al cabo de pocos días de tratamiento y desapareciendo después. En tres enfermos en los que existía al mismo tiempo una artritis reumatoide, los antibióticos no ejercieron influencia sobre las manifestaciones articulares ni sobre la velocidad de sedimentación globular.

En dos enfermos hipersensitivos el tratamiento se empezó cuando existían aún amplias zonas necróticas consecutivas a intradermorreacciones con melitina. Una recibió cloromicetina y la otra aureomicina, curando rápidamente las zonas necróticas que permanecían estacionarias desde 6 y 8 semanas antes. Los síntomas atribuibles a la Brucelosis disminuyeron rápidamente, uno de los enfermos permaneció libre de síntomas durante 10 meses. En el otro, la mejoría fué evidente, pero menos pronunciada.

**Comentarios**

Se han observado muchos efectos secundarios consecutivos a la administración oral de clorhidrato de aureomicina y de cloramfenicol en enfermos ambulatorios afectos de Brucelosis crónica poco intensa, siendo precisa una detenida observación para establecer su naturaleza y para determinar el significado de los procesos bioquímicos que lo determinan.

Se ha obtenido una clara impresión de que las monilias (candida albicans) que son huéspedes normales del intestino, pueden desarrollarse ampliamente y quizá adquirir virulencia a causa de la destrucción de la flora bacteriana intestinal por la actividad de la aureomicina y cloromicetina. Entonces son capaces de invadir tejidos cuya resistencia ha sido disminuída a causa del déficit en riboflavina y complejo vitamínico B. Debe tenerse muy en cuenta la posibilidad de que los antibióticos estudiados provoquen cambios persistentes en la flora intestinal y por ende en el estado de nutrición general de los enfermos. Conviene asimismo tener presente que pueden desarrollarse cepas virulentas de "candida al-

bicans" que sean capaces de invadir tejidos de importancia más vital que los observados hasta el momento. Es preciso una cuidadosa supervisión de los enfermos durante el tratamiento y después del mismo durante largos períodos.

## Addenda

Con posterioridad a la redacción de este trabajo hemos obtenido datos suficientes para suponer que el déficit en estrógenos puede desempeñar un papel importante en la producción de vaginitis durante el tratamiento con aureomicina. En dos enfermas estas manifestaciones, que persistían durante varias semanas después de terminar la administración del antibiótico, curaron rápidamente tras la inyección intramuscular de estrógenos. En ningún caso se efectuaron cultivos para la busca de "candida albicans".

## Bibliografía

(1) SIMPSON, W. M.: Brucellosis (Undulant Fever), in Tice, F.: Practice of Medicine, Hagerstwn, Md., W. F. Prior Company, 1947, vol. 4 pp. 99-107, Foshay, L.: Brucellosis, in Barr, D. F.: Modern Medical Therapy in General Practice, Baltimore, Williams & Wilkins Company, 1940, p. 1305. Harris, H. J.: Brucellosis, Advances in Diagnosis and Treatment, J. A. M. A. 131: 1485 (aug. 21 1946. Harris, H. J.: Brucellosis (Unduland Fever): Clinical and Subclinical, ed. 2, New York, Paul B. Hoeber, Inc., to be published January, 1950.

(2) EISELE, C. W., and MCCULLOUGH, N. B.: Combined Streptomycin and Sulfadiazine Treatment in Brucellosis, J. A. M. A. 135: 1053 (Dec. 20) 1947. Spink, W. W.; Hail, W. H.; Shaffer, J. M., and Braude, A. I. Human Brucellosis: Its Specific Treatment with a Combination of Streptomycin and Sulfadiazine, ibid, 136: 382 (Feb. 7) 1948. Harris, H. J., and Brucellosis: Case, Report. ibid, 137: 363 (May 22), 1948.

(3) SPINK, W. W.; BRAUDE, A. I.; CASTAÑEDA, M. R., and GOYTIA, R. S.: Aureomycin Therapy in Human Brucellosis, J. A. M. A. 138: 1145 (Dec. 18) 1948. Schoenbach, E. B.; Bliss, E. A., and Chandler, C. A.: The Pharmacology and Clinical Trial of Aureomycin: Preliminary Report, Ann. New York Acad. Sc. 51: 267 (Nov. 30), 1948.

(4) Aureomycin hydrochloride was supplied by Lederle Laboratories, División American Cyanamid Company.

(5) Chloramphenicol was sypplied by Parke, Davis & Company.

(6) HARRIS, H. J.: Aureomycin and Chloromycetin in Brucellosis (with Special Reference to Chronic Brucellosis), abstracted in Bull. New York Acad. Med. 25: 458 (July), 1949.

(7) HERRELL, W. E., and BARBER, T. E.: The Combined Use of Aeromycin and Dihydrosteptomycin in the Treatment of Brucellosis, Proc. Staff Meet., Mayo Clin. 24: 138 (March 16), 1949.

(8) FOLBESYN was supplied for this purpose by Lederle Laboratories, División American Cyanamid Company. Each 2 c.c. of solutión as administered contains thiamine hydrochloride 10 mg., sodium pantothenate 50 mg., riboflavin 10 mg., pyridoxine hydrochloride 5 mg., ascorbic acid 100 mg., and folic acid 3 mg.