

Para el estudio de la gráfica número 1, véanse nuestras anteriores comunicaciones más arriba citadas.

En la gráfica número 2, donde se ha utilizado la atropina como paralizante del parasimpático, se puede recoger, si se coteja la marcha de leucocitos de la curva número 1, con la del número 2. En ambas, a los quince minutos se ve bien claro la caída de los glóbulos blancos, valores que se recuperan a los treinta minutos.

Respecto a las presiones, no podemos decir lo mismo, pero sí se observa que a los cinco minutos de comenzar la prueba también descende la curva como en la gráfica número 1, manteniéndose a continuación sin oscilación alguna hasta terminar con nuestro ensayo. En otras palabras, que la atropina a dosis elevada no influye para nada en los fenómenos estudiados.

En las segundas experiencias, cuando utilizamos el Antistín "Ciba" por vía endovenosa, se puede ver al comparar la curva número 1 con la número 3, que el descenso de presión arterial como el de caída de leucocitos queda yugulado por completo. Respecto a los leucocitos, los efectos de dichos antihistamínicos son tan claros, que la curva incluso llega a invertirse, y a los diez minutos, en lugar de la típica leucopenia que se recoge en la gráfica número 1, se aprecia una elevación (véase fig. 3). Estos hechos son prueba patente de la energética acción antagónica de los antihistamínicos frente a la sustancia H liberada en los tejidos.

#### RESUMEN.

La atropina a la dosis de 1 mgr. por vía endovenosa no yugula las variantes circulatorias ni hemáticas desencadenadas en nuestra prueba.

En la misma experiencia, pero utilizando el antihistamínico Antistín (una ampolla por vía endovenosa), se impide la típica caída de leucocitos y de presión arterial.

La atropina, en nuestro trabajo, no parece ser antagónica a la sustancia H de Lewis liberada en los tejidos.

A la Casa "Ciba", de Barcelona, nuestro agradecimiento por su gentileza de habernos proporcionado algunas muestras de su antihistamínico Antistín para la realización de este trabajo.

#### BIBLIOGRAFIA

1. LEWIS.—The blood vessel of the human skin and their responses. London, 1927.
2. CODE.—J. Physiol., 85, 1, 1935.
3. MULLER.—Sistema nervioso vegetativo. Labor. Madrid, 1937.
4. HOFF.—Véase la obra de MULLER, pág. 748-767, Z. Exp. Med., 7, 1927.
5. P. DE LA PEÑA REJIDOR.—Acta de la R. Academia de Med. de Tenerife, 1949, y Rev. Clin. Esp., 34, 43, 1949.
6. F. CAVEA, P. DE LA PEÑA REJIDOR y F. SERRA.—Rev. Clin. Esp., 35, 99, 1949.
7. DANIELOPULUS.—Schweiz. Med. Wschr., 78, 167, 1948.
8. V. cit. 4.
9. V. cit. 5.

#### SUMMARY

Atropine (dose: one mg) by the intravenous route will not check the circulatory or haema-

tic changes brought about with the authors' test.

In the same experiment, the typical fall of leucocytes and blood pressure is prevented by using the antihistaminic Antistin (1 ampoule intravenously).

The atropine used in the authors' work does not apparently counteract substance H of Lewis, liberated in the tissues.

#### ZUSAMMENFASSUNG

1 mg intravenös verabreichtes Atropin führt zu keinerlei Veränderungen im Kreislauf und in der Hämodynamik bei unserer Versuchsanordnung.

Wenn man in demselben Versuch Antistin benutzt (1 Ampulle intravenös), so wird dadurch der typische Sturz der Leukozyten und auch des Blutdruckes verhindert.

Das Atropin scheint in unserer Arbeit kein Antagonicum zu der H-Substanz von Lewis zu sein, dass in den Geweben frei wird.

#### RÉSUMÉ

L'atropine sous la dose de 1 milligramme par voie endoveineuse ne jugule pas les variantes circulatoires ni hématiques déchainées dans notre preuve.

Dans la même expérience, mais en utilisant l'antihistaminique Antistin (1 ampoule par voie endoveineuse), on empêche la typique chute de leucocytes et de pression artérielle.

L'atropine dans notre travail ne semble pas être antagonique à la substance H de Lewis libérée dans les tissus.

#### LOS ANTIBIOTICOS EN LA FIEBRE DE MALTA

P. INIESTA QUINTERO

Ubeda.

Damos en estas líneas los resultados obtenidos con algunos antibióticos en la fiebre de Malta (F. M.), con el presentimiento de que al hablar de la terapéutica de esta enfermedad ya no será omisión grave dejar a un lado, como recuerdo histórico, la quimioterapia del arsénico y la del oro, que tantas páginas han llenado hasta casi este momento. La verdad es que, después de una experiencia de más de doscientos casos vistos a lo largo de quince años de ejercicio en Ubeda, no sentiremos la nostalgia del oro ni del neo en el tratamiento de la F. M., cuyos flamantes resultados sólo hemos visto en publicaciones de autores más optimistas o con más suerte, pero rara y precariamente en nuestros pacientes. Sólo hasta este año no hemos lo-

grado asistir a una remisión clara y rápida de la sintomatología, achacable indudablemente a la terapéutica. Los demás buenos o regulares resultados obtenidos en años anteriores, con neo o con oro, dudosos, lentos o fugaces, nos han dejado siempre en la duda de si era la quimioterapia o la naturaleza la encargada de regir las remisiones sintomáticas. Y más de una vez, al hacer la prescripción, hemos pensado si merecía la pena aplicar un medicamento de eficacia dudosa y de accidentes probables.

Salvamos, deliberadamente, de esta crítica a vacunas y sulfamidas, porque ambas pueden tener una misión, asociadas a los antibióticos, como veremos. En cuanto a su acción aislada, no tenemos mejores impresiones que para la medicación áurica o neosalvarsánica.

En los distintos recrudecimientos de la enfermedad maltense existente en la Loma de Ubeda, hemos tenido ocasión de tratar muchos enfermos con arreglo a los distintos procederes, según la boga del momento. En una revisión del fichero podríamos hacer varios grupos: Enfermos fundamentalmente tratados con neosalvarsán. Tratados con sales de oro. Tratados con sueros o vacunas. Tratados con sulfamidas. Y, por último, enfermos no sometidos a tratamiento antimaltense, tratados con vitaminas A + D, B y C, extracto hepático, corteza suprarrenal y piramidón. Si realizásemos el esfuerzo de revisar caso por caso agrupándolos del modo expuesto, apenas existiría diferencia en los resultados.

Ha sido a partir de los antibióticos cuando hemos logrado ver, al fin, una terapéutica de acción eficaz e inocua de la F. M. Bien es verdad que sólo a última hora, en estos últimos días, y gracias a los nuevos antibióticos, en compensación de los desalentadores resultados obtenidos con los de primera hora: penicilina, principalmente.

**PENICILINA.** — Las recomendaciones contenidas en las normas enviadas al Comité Nacional Español por el presidente del Comité Nacional de Investigación de la Penicilina, de Estados Unidos, señalan como contraindicación, por su ineficacia, el empleo de la penicilina en las brucelosis. FLEMING y colaboradores llegaron a la conclusión de que la brucelosis es una de las enfermedades en que la penicilina no muestra eficacia alguna. Todos los autores, en la bibliografía a nuestro alcance, se hallan conformes con esta conclusión. Nuestra experiencia comprende cuatro casos, tratados todos ellos en 1946, desistiendo de continuar su empleo ante los resultados logrados.

El primer enfermo tratado (caso núm. 1) fué el único en el que se observó una mejoría clínica tan apreciable que nos animó a continuar utilizándola en los casos 2.º, 3.º y 4.º Exponemos ampliamente el 1.º, porque era necesario discutir si el efecto de la penicilina era sobre su F. M. o sobre algún otro proceso infeccioso acompañante.

Caso 1.º — M. M. F., de Guadahortuna (Granada), treinta y seis años, casado. Historia núm. 14.348. Visto el día 16-VII-46.

Antecedentes familiares, sin interés. Personales: padulismo hace dos años, bien tratado.

Datos epidemiológicos.—Es ganadero y hace vida en la majada, donde se han dado varios casos de abortos en cabras enfermas.

Comienzo.—Hace unos diez días, con fiebre de tipo continuo, astenia, sudores profusos, inapetencia, estreñimiento, tos, expectoración mucopurulenta, disnea continua, que aumenta en los movimientos; nervosismo, orina escasa y subida de color.

Exploración.—Piel y mucosas pálidas, sudor intensísimo, ligera desnutrición; 40,2º (doce mañana), 132 pulsaciones, pulso blando, depresible, rítmico, 32 respiraciones. Tonos limpios de corazón, estertores no consonantes ostensibles en zonas basales posterolaterales, percusión normal, vibraciones normales, voz cuchicheada y alta sin resonancias, modificación de los ruidos auscul-

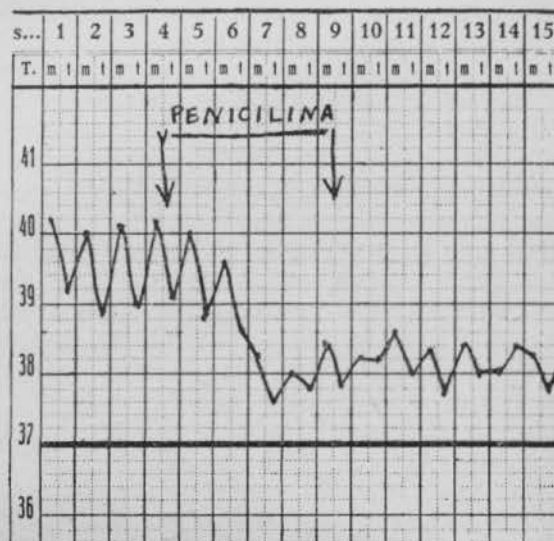


Fig. 1.—Caso 1.º

tatorios con la tos, movilidad normal de tórax. Bazo moderadamente aumentado, hígado no modificado, gorgoteo de fosa iliaca derecha. No dolor en zonas renales ni en hipogastrio, testículos normales. Temblor de dedos, tremulación de lengua, reflejos tendinosos normales, ausencia de signos meníngeos.

En la pantalla encontramos: intensas arborizaciones vasculobronquiales parahiliares, nódulos residuales hiliares, ausencia de sombras parenquimatosas patológicas, no hay sombras pleurales, corazón y vasos con silueta normal.

Análisis de esputos.—Ausencia de bacilo de Koch. Neumococos escasos. Abundancia de micrococos catarrhalis, estafilococos y estreptococos. No hay fibras elásticas ni células alveolares. Albuminorreacción positiva.

Orina hiperdensa sin ninguna particularidad.

Tuberculinorreacción negativa.

Melitinorreacción positiva intensa.

Agglutinación al grupo T. A. B.: negativa.

Agglutinación al brucella melitensis: positiva al 1/1.000 y positiva al b. abortus al 1/50.

Serie roja: 3.125.000. Poiquilocitosis. 0,80 de hemoglobina.

Leucocitos: 11.100. Hemograma: 0-0-(0-1-8-52)-28-11.

84

V. S.:  $64 + \frac{84}{2} = 53$ .

2

Diagnóstico.—Fiebre de Malta aguda, con bronquitis de fórmula catarral corriente.

Durante los tres días que tardamos en obtener los datos se trató con piramidón, en dosis de 10 cgr. cada hora, mientras estaba despierto, y 5 c. c. diarios de



Cebión. El piramidón no influye sobre su fiebre, cosa, por lo demás, apreciada en la mayoría de los enfermos de F. M. con temperaturas elevadas.

Decidimos, con gran entusiasmo por parte de la familia, tratarlo con penicilina, prescribiéndosele 50.000 unidades cada tres horas, hasta poner 2 millones. El enfermo queda bajo nuestra vigilancia, y vemos la variación termométrica señalada en la gráfica correspondiente (fig. 1). El estado general, al terminar la penicilina, ha mejorado mucho. Duerme mejor, tose muy poco, casi no expectora, no tiene disnea, el pulso desciende a 112 y se aprecia mejoría estetoacústica.

Al día siguiente de terminar la penicilina, la serie blanca hemática acusa: 10.000, con 0-1-(0-0-9-50)-30-10.

70

Seidometría:  $46 + \frac{70}{2} = 40,5$ .

2

La fiebre continuó, pero en tono menor, siendo tratado posteriormente por un compañero de Granada con neosalvarsán. No obstante, su F. M. duró más de tres meses, en su fase aguda, quedando fuerte raquialgia lumbar, que persistió varios meses.

Caso 2.º—J. M. F., treinta y dos años, casado, de Guadahortuna (Granada). Historia núm. 14.424. Hermano del anterior, con quien ha convivido muchos días. Lo vemos a los quince días de estar tratando a su hermano, y lleva él unos diez de estar con fiebre alta. Aglutinación positiva al b. melitensis. Le instituímos penicilina, que, a petición de la familia, se prolonga hasta los 5 millones, dándole dosis de 75.000 unidades cada tres horas. Sigue su fiebre invariable. Como evoluciona en ondas marcadas y amplias, le ponemos vacuna maltense en los intervalos y Orosanil B oleoso de modo continuo. Le dura la fiebre, decreciendo poco a poco las ondas, cerca de cuatro meses. No quedan secuelas.

Caso 3.º—D. R. S., veintiséis años, soltera, de Ubeda. Historia núm. 14.579. Vista el día 5-IX-46. Vive en una huerta. Lleva con fiebre alta continua una semana. Un hemocultivo resulta negativo. Esperamos tres días más para practicar aglutinaciones, acusando positividad al b. melitensis al 1/500. Damos 40.000 unidades de penicilina cada tres horas. Al llegar al millón se suspende sin ningún resultado. Se trata como el anterior, durando la fiebre cerca de tres meses. Quedan algias escapulares, por lo que insistimos con la vacuna y damos Betabión y Cladene, cediendo al mes.

Caso 4.º—M. H. S., de cuarenta años, casado, de Torreperogil (Jaén). Historia núm. 14.801. Visto el 18-X-46. Reside en un cortijo de las márgenes del Guadalquivir, por lo que viene a la consulta pensando si tendrá paludismo. La fiebre no es de ese tipo. No hay hematozoarios y, en cambio, aglutina al b. melitensis al 1/200. Damos 50.000 unidades de penicilina cada tres horas, suspendiéndola por ineficacia absoluta sobre la fiebre al llegar al millón. Se trata con neosalvarsán y vacuna. Siguen las ondas hasta los cuatro meses largos. No quedan secuelas.

Como vemos, el primer enfermo tratado fué el único en el que se observó una mejoría, animándonos a continuar en los otros tres, con fracaso completo.

Hemos dado todos los datos de exploración del caso 1.º para discernir el efecto indudable que se obtuvo con la penicilina. El enfermo mejoró, como se comprueba en su gráfica; pero no es menos cierto que padecía una bronquitis intercurrente que influía sobre su sintomatología general y dominaba la funcional de aparato respiratorio. De su estudio obtuvimos la conclusión de que aquella fiebre alta era efecto de la

suma del proceso bronquial a la brucelosis. Cuando se puso la penicilina cedió la bronquitis, evolucionando la F. M. tal como ella era, sin beneficio alguna por parte de la penicilina.

Sospechamos, con el fundamento anterior, que las mejorías y remisiones, siempre, por lo demás, incompletas, publicadas por diversos autores sobre sulfamidoterapia de la brucelosis, obedecerían de modo semejante a nuestro caso, a la eliminación de la flora asociada amigdalina, broncopulmonar, intestinal, etc. La proteidad sintomatológica de la F. M. no siempre es debida a los brucellas, sino que éstos, disminuyendo el índice inmunitario general del enfermo o la defensa local de determinados órganos, favorecen la proliferación de otros gérmenes patógenos, cuya eliminación por las sulfamidas o penicilina puede dar lugar a mejorías falsamente imputables a una acción del medicamento sobre los gérmenes específicos.

Nuestros casos 2.º, 3.º y 4.º, que eran de brucelosis pura, no obtuvieron beneficio alguno ni la fiebre se modificó lo más mínimo.

ESTREPTOMICINA.—El empleo de la estreptomycin en la F. M. marca una onda que comienza en unas excesivas esperanzas, trocadas después en absoluta desilusión, para quedar, al final, en una postura intermedia que podríamos calificar, a lo sumo, de interesante, merced a su asociación con la sulfodiazina.

Los estudios experimentales fueron muy alentadores. WACKSMAN y SCHATZ, al comprobar y tasar la eficacia de la estreptomycin "in vitro" sobre diferentes gérmenes Gram positivos y Gram negativos, encuentran que los tres brucellas: abortus, melitensis y suis sufren el efecto bacteriostático, bastando para lograrlo una concentración de 0,5 de unidad por 1 c. c. Este resultado era muy esperanzador, si se tiene en cuenta que otros gérmenes necesitaban una concentración mucho mayor para sufrir la bacteriostasis; así el estreptococo hemolítico necesitaba una concentración de 2 unidades por centímetro cúbico, o sea, cuatro veces mayor.

LIVE, SPERLING y STUBBS inocularon cobayas con brucellas, tratándolos después con estreptomycin y observando una eficacia no completa, pero sí apreciable. Como término medio de sus estudios, inyectan 20.000 unidades diarias durante veinte días, hallando que al cabo de ellos existe una negatividad en el cultivo del bazo evaluable en un 25 por 100 de los casos.

La mayor resistencia del germen se halla en el bazo, obteniendo HEILMAN la total curación de la infección experimental si tras el proceder de LIVE y colaboradores se practica la esplenectomía.

Comentando los resultados anteriores, así como la falta de eficacia en la clínica, opinan SEGOVIA DE ARANA y PALACIOS MATEO que influye en la inefectividad la circunstancia de hallarse, en parte, los brucellas intracelulares. No obstante, numerosas enfermedades ceden a la

acción de los antibióticos, y bien sabido es que algunas también tienen esa tendencia intracelular. Y además tenemos la acción eficaz "in vivo" de otros antibióticos sobre la brucelosis, como después veremos.

Pero los estudios experimentales más importantes son los llevados a cabo en embriones de pollo. Parten del hallazgo de GOODPASTURE y ANDERSON sobre la posibilidad de infectar huevos de gallina en incubación produciendo la brucelosis en el embrión del pollo. SPINCK, HALL, SCHABER y BRAUDE proceden del modo siguiente: a los siete días de hallarse el huevo en incubación, comprueban mediante miraje su fecundidad y el normal desarrollo del embrión, inoculando cultivo de brucellas abortus con una dosis infectante calculada para que mueran todos los embriones entre los seis y nueve días de la inoculación. Del hígado de los embriones se puede cultivar siempre el brucella.

Mediante la inyección en el saco amniótico, de antibióticos, comprueban los autores citados que la penicilina no influye para nada en el curso de la infección. Inyectando estreptomycin hallan positivos los cultivos en un 77 por 100 de los casos, mostrándose eficaz para el 23 por 100 restante. JONES, METZGER, SCHATZ y WAKSMAN proceden de modo análogo, publicando mejores porcentajes en cuanto a la acción de la estreptomycin.

SPINCK y sus colaboradores inyectan sulfodiazina en el saco amniótico y hallan positivos los cultivos en un 92 por 100 de casos. En cambio, cuando asocian sulfodiazina y estreptomycin, la positividad desciende a un 13 por 100 contra el 77 por 100 cuando la estreptomycin se inyecta sola.

En el campo de la clínica, los resultados guardan cierto paralelismo con los experimentos de SPINCK y demás colaboradores.

La casi totalidad de los autores proclaman la ineficacia de la estreptomycin sola en el tratamiento de la F. M. Únicamente encontramos una publicación de FINCH en sentido más halagüeño.

Nosotros tenemos dos enfermos, casos 5.º y 6.º, en los que la hemos empleado, bastando su ineficacia, como se ve en las notas siguientes, para que no la hayamos utilizado más veces, habida cuenta de su carestía, unida a su inefectividad.

Caso 5.º—A. M. B., veintiocho años, casada, de Ubeda. Historia núm. 16.832. Vista el 3-IV-48. Se trata de un caso de F. M. aguda, como los casos anteriores, comprobada por aglutinación. Tiene ocasión de hacerse con estreptomycin a precio razonable, y le ponemos con un poco de excepcionismo 500 mgr. intramusculares cada seis horas. Al cabo de 10 gr. disuadimos a la familia de su empleo. Ni la fiebre ni el estado general se modifican. A pesar de la estreptomycin, del oro y de la vacuna, dura la fiebre, hasta su total extinción, cuatro meses más sobre el que ya llevaba la enferma, no quedando secuelas.

Caso 6.º—A la enferma anterior le habían mandado 20 gr. de estreptomycin, y utilizamos los otros 10

que le sobraron en otra sesión de Peal de Becerro (Jaén), vista el 26-IV-48, M. R. M., historia núm. 16.966, cuyo tratamiento y resultado fué similar al anterior.

Posteriormente, la estreptomycin recobra en parte la atención al publicarse sus buenos efectos asociada a la sulfodiazina. La primera comunicación en este sentido se debe a EISELE y McCULLOUGH, quienes después de tratar un caso grave de b. abortus con fuertes dosis de estreptomycin primero, y de sulfodiazina después, sin el menor resultado, obtienen su curación al repetir el tratamiento asociando ambos medicamentos. Siguiendo este criterio, PULASKI y AMPACHER, que habían tratado infructuosamente 17 casos con estreptomycin sola, obtienen dos curaciones al asociarla con la sulfodiazina.

En igual sentido se pronuncian HARRIS, JETT y SILVA ALCÁNTARA. El tratamiento lo hacen en el adulto inyectando 500 mgr. de estreptomycin cada seis horas, durante diez días, con dosis total, por tanto, de 20 gr., intercalando 2 gr. cada cuatro horas de sulfodiazina, durante el mismo tiempo.

SPINCK, HALL, SCHAFER y BRAUDE comunican análogos resultados asociando a la misma dosis de estreptomycin la mitad de dosis de sulfodiazina, o sea 1 gr. cada cuatro horas.

Nosotros hemos procedido con arreglo a la pauta de SPINCK en tres adultos varones, casos 7.º, 8.º y 9.º.

Caso 7.º—Habíamos leído los resultados de EISELE y McCULLOUGH sobre la asociación estreptomycin-sulfodiazina, y procedimos a uti-

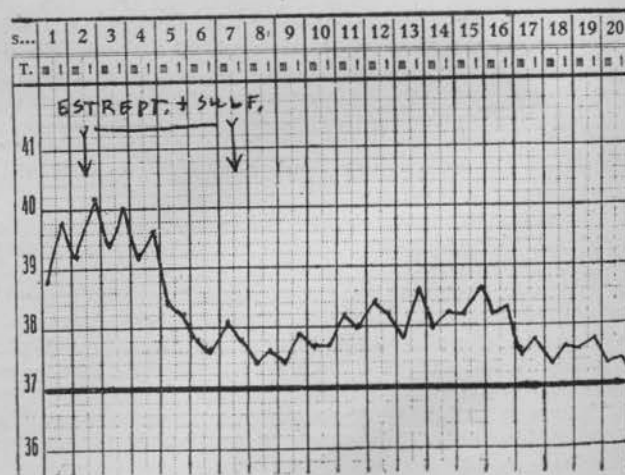


Fig. 2.—Caso 7.º

lizarla en tres casos, el primero de los cuales era el enfermo M. P. F., de treinta y siete años, natural de Baeza (Jaén), historia núm. 17.766, visto el día 13-X-48.

F. M. aguda, de unos veinte días, con evolución muy febril, sin sintomatología funcional de tórax y abdomen. Tratado con 500 mgr. de estreptomycin cada seis horas, hasta 10 gr., y simultáneamente con dos tabletas de Diazinol cada cuatro horas.

En la gráfica adjunta (fig. 2) se observa una influencia sobre la fiebre paralela a la del estado general, más eficaz y evidente de cuantos resultados habíamos obte-



nido anteriormente sobre la F. M. con todos los agentes terapéuticos que habíamos ensayado en nuestra vida. La fiebre no desapareció del todo, pero evolucionó el cuadro con marcada benignidad, estando apirético y definitivamente curado a las cinco semanas de iniciado el tratamiento, o sea, que la enfermedad total duró ocho semanas y estuvo tres semanas y media aún con fiebre después de terminar el tratamiento. La aglutinación antes de iniciar el tratamiento y a los tres días de haberlo terminado fué ambas veces de 1/500.

Caso 8.º—D. M. R., de cuarenta y ocho años, natural de Villacarrillo (Jaén). Historia núm. 17.872. Visto el 22-XI-48.

Diagnosticado y tratado como el anterior. A los tres días de tratamiento no se ha modificado la fiebre, y en cambio presenta una absoluta intolerancia a las sulfamidas, que continúa cuando se le administra en supositorios y después en inyección intravenosa, por cuya razón se abandona el método.

Caso 9.º—H. P. L., de veintidós años, soltero, natural de Ubeda. Historia núm. 18.015. Visto el 18-I-49.

Diagnóstico.—Brucelosis melitensis por aglutinación. Antigüedad, doce días. Tratado con arreglo al proceder del caso 7.º No se modifica en nada la fiebre, llegando hasta abril, a pesar de la estreptomycinina combinada con la sulfodiazina y del neosalvarsán y vacuna, que después se pone con arreglo a los cánones de ambas cosas.

AUREOMICINA.—Los primeros resultados experimentales no hacían suponer su eficacia en la clínica, al demostrar YOUNG y MAGOFFIN que la aureomicina tiene "in vitro" menos acción que la estreptomycinina sobre las brucelas.

A pesar de esta perspectiva, SPINCK, BRAUDE, RUIZ CASTAÑEDA y SYLVA GOYTIA decidieron aplicarla en 24 casos agudos y crónicos de brucelosis melitensis, algunos de los cuales ya habían sido tratados sin resultado por estreptomycinina más sulfodiazina. Bajo la aureomicina, todos curaron o mejoraron rápidamente, si bien se presentan algunas recidivas, que los autores atribuyen a falta de dosis. La mejoría es rápida, manifestándose a los dos o cuatro días de iniciar el tratamiento.

La pauta a seguir por dichos autores, por vía oral, es la siguiente:

Primer día: 0,1 gr. de aureomicina en cuatro dosis.

Segundo día: 0,6 gr., de igual modo.

Tercer día: 1,6 gr., de la misma forma.

Días sucesivos hasta un total de once días: 2 gramos.

En algunos casos observaron que el primer día subía la fiebre y el enfermo presentaba shock, mejorando en días sucesivos.

HEIMAN y BARBER obtienen excelentes resultados con la asociación de aureomicina y dihidroestreptomycinina, utilizando ésta en vez de la estreptomycinina, porque la dihidro no da lugar a los accidentes sobre el VIII par craneal que causa a veces la estreptomycinina.

La norma que siguen es dar medio gramo de dihidroestreptomycinina por vía intramuscular, cada seis horas, y medio gramo de aureomicina por vía oral, también cada seis horas.

Sin experiencia personal en cuanto a la aureomicina, en este momento, creemos que las

comunicaciones anteriores son lo suficientemente explícitas para considerar este precioso medicamento como de valía eficazísima en el tratamiento de la brucelosis, sin comparación posible con los resultados obtenidos con ninguna otra terapéutica anterior.

CLOROMICETINA.—Termina nuestra exposición con el comentario de este agente antibiótico en la brucelosis melitensis. El éxito fulminante en los dos casos que presentamos nos ha animado a realizar esta revisión, con objeto de contribuir a la rápida difusión de un agente terapéutico de gran eficacia en una enfermedad que, por su duración y extensión, constituye un problema social.

En los momentos actuales pasa esta zona por un recrudescimiento de la endemia. Ha habido ocasiones en que, como en 1935, la brucelosis iba acompañada de una sintomatología disenteriforme en la mayoría de los casos. En 1942 se vieron numerosas formas broncopulmonares, que creaban verdaderos problemas de diagnóstico diferencial con la tuberculosis, como las ya estudiadas por M. TAPIA y S. ALMANSA DE CARA. En 1946 se observaron con mayor frecuencia las complicaciones neurológicas, pese a un mayor empleo de vitamina B<sub>1</sub> en dosis masivas. En el brote actual, lo mismo que en 1946, vemos cuadros tóxicos con sintomatología general acusada y gran elevación febril; casos verdaderamente graves, sin apenas síntomas funcionales de ningún aparato. Los que hemos visto muchos casos de esta enfermedad asistimos a la diferencia sintomatológica que las distintas ondas epidémicas, como impronta que las individualiza, presentan.

Viene bien, para la comprobación de sus efectos, que hayamos empleado la cloromicetina en casos de intensa toxemia, altamente febriles y no en los subfebriles, ¡cuántas veces ambulatorios!, que en otras ocasiones se nos presentan.

Lamentamos que la carestía del producto (500 pesetas cada tubo) no haya permitido tratar mayor número de casos, aunque esperamos que, dada su rápida eficacia, muchos pacientes comprendan que lo caro puede ser barato, así como que acertadas medidas pongan el medicamento en tono más asequible, como sucedió con la penicilina y después con la estreptomycinina.

La cloromicetina fué obtenida por EHRLICH del *Streptomyces venezuelae*. Su fórmula química responde al p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-propeno-1:3-diol. Es una sustancia blanca, cristalina, soluble y amarga. Por vía oral se absorbe y pasa a la sangre fácilmente sin sufrir alteración por los jugos digestivos. Se presenta en forma de cápsulas gelatinosas de 25 centigramos, conteniendo cada tubo 12 cápsulas, o sean, 3 gr. del medicamento.

El propio EHRLICH y sus colaboradores han comprobado que presenta una intensa acción antibiótica sobre las brucelas abortus, melitensis y suis. Y esta acción bacteriostática se ha com-

probado "in vitro", mediante la adición de diluciones del medicamento a los cultivos; por inyección en el saco amniótico de embriones de pollo, previamente infectados de brucelosis y por aplicación a la clínica humana.

Nosotros la hemos utilizado, como queda dicho, en dos enfermos, casos 10 y 11. Puede verse el resultado en las historias y gráficas correspondientes. La mejoría lograda en ambos es de tal evidencia, que no deja lugar a dudas. No obstante, como la apirexia no es completa, dada la resistencia de la F. M. y su tendencia a las recidivas, proponemos como interesante continuar el tratamiento antibiótico a base de cloromicetina, y lo mismo cabe en cuanto a la au-

con una forma de F. M. aguda, febril, mucho menos intensa en cuanto a sintomatología general, postración, pulso, etc. que el enfermo anterior, pero, como él, con temperaturas muy elevadas.

Comprobamos por aglutinación que se trata de una brucelosis melitensis, aglutinando al 1/400. Con la experiencia del caso anterior, no dudamos y prescribimos cloromicetina, dándosela en igual forma y dosis que al anterior.

Vemos en la gráfica (fig. 4) la evolución del caso, con respuesta más rápida, pero con la misma persistencia de la febrícula. La F. M. aguda, febril, se ha convertido en una F. M. ambulatoria.

No sabemos, puesto que los enfermos están en tratamiento, si habrá nuevas ondas elevadas. Parece que no, puesto que ya llevan bastantes

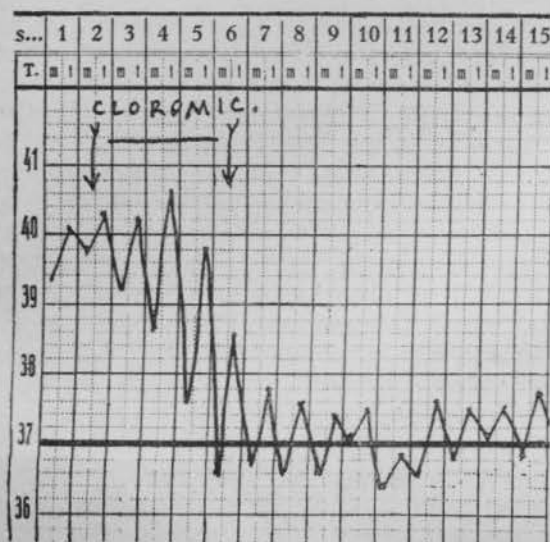


Fig. 3.—Caso 10.

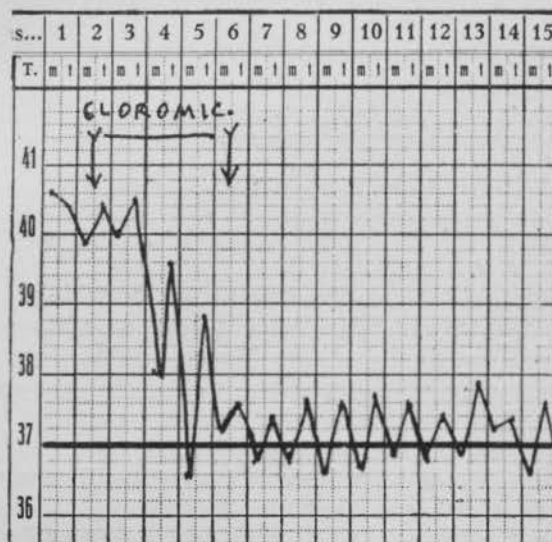


Fig. 4.—Caso 11.

reomicina o asociación estreptomycin-sulfodiazina, con vacunas, como hemos hecho en nuestros enfermos, sin que hasta la fecha hayamos tenido que arrepentirnos.

Caso 10.—G. L. S., dieciocho años, natural de Ubeda. Historia núm. 18.555. Visto el 21-VII-49. Lleva nueve días con estado septicémico muy grave. En la primera exploración, por la mañana, acusa 40,6° y 140 pulsaciones. No hay datos exploratorios positivos en aparato respiratorio, los tonos cardíacos son puros, pequeños, rápidos, normalidad de digestivo, bazo muy poco aumentado a la percusión, no dolor en zonas renales, reflejos normales.

Aglutinación positiva al b. melitensis al 1/1.000.

Leucocitos: 4.600. Hemograma: 0-0-(0-1-9-42)-36-12.

Sin más medicamentos, con reposo absoluto y dieta de leche y frutas, prescribimos una cápsula de cloromicetina cada cuatro horas, sin interrupción, hasta completar los dos tubos.

La fiebre sigue paralela a la mejoría general, sin ninguna alteración ni intolerancia (fig. 3).

Seguimos viendo al enfermo durante varios días después de terminar el antibiótico.

Tres días después de terminarlo, la serie blanca acusa:

Leucocitos: 7.900. Hemograma: 0-2-(0-0-8-58)-23-9.

Pasados tres días más, y viendo que persiste la febrícula, prescribimos vacuna, siguiendo la febrícula hasta la fecha, pero el enfermo levantado y bien, sometido a su vacunoterapia, a base de vacuna maltense.

Caso 11.—M. M. L., veintisiete años, vecino de Sabote (Jaén). Historia núm. 18.633. Visto el 10-VIII-49,

días y persiste la temperatura moderada. Como la curación no es total, tampoco sabemos si habrá o no complicaciones neurológicas. En ambos casos la cloromicetina ha convertido una forma aguda grave en otra ambulatoria benigna. Esperemos que nuevas experiencias vayan señalando dosis y formas de administración capaces de curar totalmente, puesto que los resultados que hemos obtenido con la cloromicetina nos dejan convencidos de que éste, así como la aureomicina, constituye el medicamento ideal para el tratamiento de la F. M.

También en este segundo enfermo, aprovechando la apirexia, instituímos vacunoterapia, pensando que ello contribuirá a evitar recaídas y complicaciones.

## RESUMEN.

Se hace una breve crítica de los resultados obtenidos y publicados sobre la acción de los cuatro antibióticos: penicilina, estreptomycin, aureomicina y cloromicetina en la fiebre de Malta (F. M.).

La penicilina no influye para nada en la marcha de la enfermedad. Si mejoran algunos enfermos es por su acción sobre otros gérmenes in-



tercurrentes penicilinolábiles. Probablemente esta misma explicación tienen las mejoras publicadas a base de sulfamidas.

La estreptomycin tiene una acción disociada: eficaz "in vitro" e ineficaz "in vivo". Hay ya numerosas publicaciones sobre resultados satisfactorios con la estreptomycin asociada a la sulfodiazina.

La aureomicina es de gran eficacia en el tratamiento de la F. M. Según algunos autores, esta eficacia puede ser aún mayor si se asocia a la dihidroestreptomycin.

Se comprueba la eficacia de la cloromicetina en la F. M. Como el resultado no logra la total apirexia, se aconseja continuar el tratamiento a base de vacunoterapia.

#### BIBLIOGRAFIA

- EISELE y McCULLOUGH.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 135, 47.  
H. J. HARRIS y P. C. JETT.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 137, 1947.  
E. ORTIZ DE LANDÁZURI y J. PERIANES CARRO.—*Rev. Clin. Esp.*, 17, 361, 1945.  
J. M. PALACIOS MATEOS.—*Rev. Clin. Esp.*, 32, 348, 1949.  
*Rev. Clin. Esp.*, Novedades terapéuticas, 34, 69, 1949.  
*Rev. Clin. Esp.*, Novedades terapéuticas, 27, 300, 1947.  
*Rev. Clin. Esp.*, Novedades terapéuticas, 33, 366, 1949.  
*Rev. Clin. Esp.*, Editorial, 29, 133, 1948.  
R. SÁNCHEZ MEZCUA.—*Rev. Clin. Esp.*, 31, 1, 1948.  
SEGOVIA DE ARANA y PALACIOS MATEO.—*Rev. Clin. Esp.*, 24, 313 y 372, 1947.  
A. SILVA ALCÁNTARA.—*Rev. Clin. Esp.*, 30, 393, 1948.  
SPINCK, HALL, SCHAFER y BRAUDE.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 136, 1948.  
SPINCK, BRAUDE, RUIZ CASTAÑEDA y SYLVA GOYTIA.—*Journ. Am. Med. Ass.*, 138, 1948.

#### SUMMARY

A brief review is made of the results obtained and published on the action of four antibiotics (penicillin, streptomycin, aureomycin and chloromycetin) in Malta fever (M. f.).

Penicillin has no influence on the course of the disease. If improvement arises, this is solely due to its action on penicillin-sensitive germs. Similar reasons are probably involved in improvement shown with sulphonamide therapy.

Streptomycin is effective in vitro but ineffective in vivo. Many papers report good results with the combined use of streptomycin and sulphadiazine.

Aureomycin is highly effective in M. f. treatment. According to some authors, this good effect is enhanced by the combined use of this drug and dihydro-streptomycin. The effectiveness of chloromycetin in M. f. is shown. Since total apyrexia is not attained, it is considered wise to continue treatment with vaccine therapy.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Über die selbst erzielten und veröffentlichten Resultate mit den folgenden 4 Antibiotica beim Maltafieber wird eine kurze Kritik gegeben: Penicillin, Streptomycin, Aureomycin und Chloromycetin.

Das Penicillin beeinflusst den Krankheitsverlauf überhaupt nicht. Wenn einige Patienten wirklich besser werden, so ist das darauf zurückzuführen, dass das Penicillin auf intercurrierende penicillinlabile Keime einen Einfluss ausübt. Dieselbe Erklärung müssen wir sicher für die veröffentlichten Besserungen durch Sulfamide geben.

Das Streptomycin zeigt eine dissoziierte Wirkung, die in vitro aktiv und in vivo unwirksam ist. Es bestehen aber schon eine ganze Anzahl von guten Resultaten bei der kombinierten Behandlung mit Streptomycin und Sulfadiazin.

Das Aureomycin ist beim Maltafieber sehr wirksam. Nach Angabe von einigen Autoren ist der Erfolg noch grösser, wenn man die Droge mit Dihydro-Streptomycin kombiniert. Die Wirksamkeit des Chloromycetins wird ebenfalls bestätigt; da man jedoch keine totale Fieberfreiheit erzielt, so rät man die Fortsetzung der Behandlung mit Vaccine.

#### RÉSUMÉ

On effectue une brève critique des résultats obtenus et publiés sur l'action des quatre antibiotiques: penicilline, streptomycine, aureomycine et cloromicétine, dans la fièvre de Malte (F. M.).

La penicilline n'a aucune influence sur la marche de la maladie. Si quelques malades s'améliorent, il est dû à son action sur d'autres germes intercurrents penicillinolabiles. C'est probablement cette explication qu'il faut donner aux améliorations publiées à base de sulfamides.

La streptomycine a une action dissociée efficace in vitro et inefficace in vivo. Il existe de nombreuses publications au sujet de résultats satisfaisants avec la streptomycine associée à la sulphodiazine.

L'aureomycine est très efficace dans le traitement de la F. M. D'après quelques auteurs cette efficacité peut être encore supérieure si on l'associe à la dihydro-streptomycine. On prouve l'efficacité de la chloromicétine dans la F. M. Etant donné que le résultat n'atteint pas l'apyrexie totale, on conseille de continuer le traitement à base de vaccinothérapie.