

# Efectos de la sulfanilamida y el sulfametiltiazol\* en la brucelosis (var. *Melitensis*)† experimental de los ratones‡

Por P. MORALES OTERO y A. POMALES LEBRÓN

Del Departamento de Bacteriología de la Escuela de Medicina Tropical de la Universidad de Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico

DESDE el año 1936 han venido usándose en el tratamiento de la brucelosis la sulfanilamida y otras drogas afines cuyo valor terapéutico ha sido objeto de múltiples controversias. En vista de ello, nosotros hemos intentado determinar el valor de estas drogas en la infección brucelósica experimental en los ratones.

## EXPERIMENTO I

Hemos utilizado como inóculo organismos crecidos durante 24 horas en tubos de agar inclinado (*Tryptose agar* de la casa Difco), lavando el crecimiento con suficiente solución salina hasta obtener una turbidez semejante a la del tubo Núm. 1 del nefelómetro de McFarland. Inoculamos los ratoncillos intraperitonealmente con cantidades variables de esta suspensión del cultivo, habiendo podido determinar que 0.1 c.c. bastaba para causar la muerte de la mayoría de los animales en un espacio de tiempo que osciló entre 4 y 5 días. Empleamos esta dosis en todo el curso de este primer experimento.

*Drogas utilizadas.* Utilizamos sulfanilamida y sulfametiltiazol; la primera droga en solución acuosa al 1 por ciento y la segunda en suspensión también acuosa y a la misma concentración. En cuanto al sulfametiltiazol, humedecíamos la droga pulverizada con una pequeña cantidad de agua destilada hasta formar en el mortero una pasta fina a la que agregábamos cantidad suficiente de agua para obtener la suspensión requerida, agitándola convenientemente hasta hacerla uniforme, antes de proceder a su administración, por vía oral, con una jeringuilla de tuberculina de 1 c.c., provista de aguja de 1½ pulgada de largo, calibre 20 y punta roma. Dos veces al día, durante los dos primeros días, administramos una dosis de 0.5 c.c. (correspondiente a 5 mg. de la droga) y, de ahí en adelante, una sola vez, diariamente, durante 3 días más (5 días en total), suspendiendo entonces la administración.

\* El Sr. Rassow, representante de la *Winthrop Chemical Company* nos suministró los productos que utilizamos en estos experimentos.

† La raza (Núm. 245, aislada de sangre humana el 14 de febrero de 1939) utilizada por nosotros, nos fué suministrada por el Dr. F. I. Huddleson.

‡ Traducido de los *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, Vol. 45, No. 1, publicado en el mes de octubre de 1940.

Mantuvimos los animales bajo cuidadosa observación, a una dieta de alimento especial ("Purina dog chow") y agua, por espacio de 15 días, al cabo de los cuales los que habían sobrevivido fueron sacrificados y autopsiados.

El lote de animales era de 60; pesaban de 18 a 20 gramos cada uno; de 5 a 6 semanas de edad. Los repartimos en 5 grupos de a 12, inoculando cada grupo en esta forma:

- Grupo I: con *Brucella melitensis* únicamente.
- " II: con *Brucella melitensis* y suspensión de sulfametiltiazol.
- " III: con *Brucella melitensis* y solución de sulfanilamida.
- " IV: con sulfametiltiazol solamente.
- " V: con sulfanilamida solamente.

Entre los animales del grupo I, 9 murieron antes de los 15 días, sobreviviendo, por término medio, un período de 5.8 días. Tres animales sobrevivieron durante todo el tiempo que duró el experimento, y entre éstos, en 1 se obtuvo un cultivo de sangre positivo; en los otros 2 el cultivo fué negativo. Pudimos aislar el organismo con material procedente del bazo en los 3 animales, y en sustancia caseosa obtenida en el peritoneo cerca de los órganos genitales y en los nódulos linfáticos, en uno de ellos (macho). Entre 9 animales que fallecieron durante el período experimental pudimos recobrar el organismo en la sangre de 6. Los otros 3 estaban ya en estado de descomposición cadavérica y no pudimos autopsiarlos.

En el grupo II, compuesto de 12 animales, inoculados y tratados con sulfametiltiazol, 2 murieron inmediatamente después de terminada la administración de la droga en el curso del experimento; 5 fallecieron en el período experimental (promedio de supervivencia entre los 5: 14.8 días) y los 5 restantes estaban aún vivos después de pasados 15 días. De los 5 que fallecieron durante el período experimental, autopsiamos a 4, y en 3 de ellos se obtuvieron cultivos positivos de la sangre. En todos los 4 obtuvimos cultivos puros de *brucella* con siembras de material esplénico. En los 5 animales sobrevivientes logramos recobrar el organismo en el bazo; en la sangre, sin embargo, sólo pudimos recobrarlo en un solo animal.

En el grupo III, inoculado e inyectado con sulfanilamida solamente, un animal murió después de administrar la droga en el curso del experimento. Seis murieron durante el período experimental (promedio de supervivencia: 11 días) y 5 continuaban viviendo después de transcurridos 15 días. No intentamos hacer cultivos de sangre en los animales que fallecieron en el curso del experimento (excepto en un caso), porque estaban descompuestos cuando se advirtió su muerte. En el animal autopsiado pudimos recobrar el

organismo en cultivo puro en la sangre y en el bazo. Autopsiamos los 5 animales sobrevivientes y en ninguno se pudo encontrar el organismo en los cultivos sanguíneos; en cambio, en el bazo se pudo aislar el organismo en todos ellos.

Los animales de los grupos IV y V, a los que se les administró únicamente la droga, todos sobrevivieron, en aparente buen estado de salud, excepto uno que murió inmediatamente después de la administración.

*Comentario.* En los animales inoculados intraperitonealmente con *Brucella melitensis*, a los que se les administró sulfanilamida o sulfametiltiazol, por vía oral, durante 5 días consecutivos, pudimos apreciar que el período de supervivencia fué en realidad más prolongado, y, entre ambas drogas, el sulfametiltiazol fué más efectivo. En las condiciones experimentales que hemos descrito, parece ser que ambos medicamentos detienen el progreso de la infección, pero el organismo infectante no muere en los tejidos del animal infectado, aunque en algunas ocasiones el número de colonias es escaso, lo que indicaría que la multiplicación del organismo está en alto grado inhibida.

Para corroborar estos resultados verificamos este otro experimento.

#### EXPERIMENTO II

Con el cultivo de la misma raza brucelósica que utilizamos antes inoculando un ratoncillo y recobrando el organismo en la sangre de las cavidades cardíacas, preparamos una suspensión en solución salina, con el mismo grado de turbidez que la que utilizamos en el experimento anterior.

Un lote de 60 ratoncillos, dividido en 3 grupos, fueron inoculados en la forma siguiente:

- Grupo A: con *Brucella melitensis* más sulfanilamida.
- Grupo B: con *Brucella melitensis* más sulfametiltiazol.
- Grupo C: con *Brucella melitensis* solamente.

Se procedió administrando a los ratoncillos de los grupos A y B una sola dosis (0.5 c.c.) de la droga por vía oral, e inmediatamente después se hacía a todos la inoculación intraperitoneal con una suspensión de 0.1 c.c. del cultivo de *Brucella melitensis*. A los animales de los grupos A y B se les continuó alimentando con una dieta que contenía 1 por ciento de la droga.\* Al grupo C después de inoculado se le daba solamente el alimento ("Purina dog chow") y agua.

En el transcurso de 2 semanas de experimentación fallecieron

\* El alimento ("Purina dog chow") se pulverizaba y se le mezclaba con la sulfanilamida, pulverizada también finamente. Igual se procedía con el sulfametiltiazol.

9 animales del grupo A, 7 del B y 18 del C. A la mayor parte de estos animales no se le pudo practicar autopsia por hallarse en estado avanzado de descomposición cadavérica. Solamente 3 animales del grupo B (2 fallecidos a los 4 días y 1 a los 7 días de inoculado) fueron autopsiados, pudiendo recobrar el organismo en la sangre de los 3. Transcurridos 36 días de haber sido inoculados, los animales que continuaban viviendo (11 del grupo A, 13 del B y 2 del C) fueron sacrificados, verificando un minucioso examen *post-mortem*, practicando siembras con material procedente de la sangre y de los tejidos esplénicos de todos ellos, teniendo cuidado de que la porción de pulpa esplénica tomada para cultivar fuera siempre, aproximadamente, del mismo tamaño. Practicamos siembras en la superficie del agar inclinado (*Tryptose agar*, Difco), preparado recientemente, y las dejábamos incubando aeróbicamente, durante 4 días, a la temperatura de 37° C. El resultado de las siembras puede verse en la tabla que sigue:

TABLA I

RESULTADOS OBTENIDOS EN LOS CULTIVOS DE SANGRE Y DE TEJIDO ESPLÉNICO PROCEDENTES DE LOS RATONCILLOS QUE SOBREVIVIERON LOS 36 DÍAS QUE DURÓ EL PERÍODO EXPERIMENTAL

Droga administrada	Núm. de animales	Cultivo de sustancia esplénica		Cultivo de sangre	
		Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Sulfanilamida	11	10*	1	0	11
Sulfametiltiazol	13	8†	5	0	13
Ninguna	2	2‡	0	0	2

\* Crecimiento abundante en un caso. En los demás, algunas colonias sobre la superficie.

† Pocas colonias en todos ellos.

‡ Crecimiento exuberante en ambos, lo cual contrasta notablemente con los crecimientos relativamente débiles en los cultivos procedentes de los animales a los que se administró alguna de las drogas.

*Comentario.* El tratamiento con sulfametiltiazol es más eficaz que con sulfanilamida en la brucelosis experimental de los ratones. Según los resultados obtenidos, parece ser que la multiplicación del microorganismo sólo queda parcialmente inhibida con el tratamiento, como si la infección tendiese a la cronicidad. Creemos que ambas drogas se prestan muy bien a ser utilizadas experimentalmente en el estudio de las infecciones crónicas en los animales.