

ESTUDIOS SOBRE BARTONELLOSIS

BARTONELLOSIS MURINA. I. ACCION DE LA PENICILINA EN LA BARTONELLOSIS MURINA

por VICTOR M. AYULO R.

*Departamento de Investigaciones,
Instituto Nacional de Higiene y Salud Pública.*

(Recibido para su publicación el 5 de Enero de 1948)

Después del descubrimiento de la *Bartonella muris* por MAYER en 1921, (17), (24), (28) y de los trabajos de DOMAGK (1924) (24), (28); LAUDA (1925) (24), (28); MAYER, BORCHARDT y KIKUTH (1926), (28); FORD y ELLIOT (1928) (8); etc, son numerosas las investigaciones que se han realizado acerca de la bartonellosis murina, estando la mayor parte encaminadas a determinar el rol que juega el bazo en la infección bartonellósica (1), (5), (8), (10), (13), (14), (15), (16), (20), (24), (28). Otras en cambio, han sido orientadas a determinar la terapéutica a seguir en este tipo de infección, la que podemos dividir en dos grandes grupos: una, que podemos llamar terapéutica biológica, y en la que la terapia de sustitución esplénica ocupa el lugar preferencial (9), (14), (16), (20), (21), (23), (24), y otra, terapéutica química, en la que se han utilizado una serie de drogas, muchas de las cuales han sido ensayadas a medida que han ido apareciendo.

MAYER, BORCHARDT y KIKUTH (1927) (28), fueron los primeros en usar la quimioterapia en el curso de la bartonellosis murina "obteniendo la esterilización completa de las infecciones en estado latente o declaradas, con compuestos arsenicales orgánicos", tales como el neorsphenamine al 1:72; arsalyt al 1:85; tryparsamide al 1:4.8.

MAYER y COL. "administraron el neosalvarsán por las vías subcutánea y oral" consiguiendo "la curación de la anemia a dosis muy pequeñas (1.4 mg. por kilo de peso). Con 3 mg. por animal no se presentó la enfermedad después de la esplenectomía". En cambio resultaron inactivas "el arseniato y cacodilato de sodio, yatren, bismuto utilizado como "pallicide", azul de metileno, trypaflavina, Bayer 205, salicilato de sodio, tártaro emético y antimosan".

BRUYNOGHE y VASSILIADIS (1929) (28), demostraron que el atoxyl es activo, mientras el stibosan ineficaz.

Los trabajos de LISGUNOWA en 1928; REITANI; AMAKO y SCHIN en 1930 y COSSALI en 1932 (28), confirmaron la acción favorable de los arsenicales orgánicos en la bartonellosis murina.

Los compuestos a base de arsénico y antimonio como el "283", "246" y el "386B" conocido también como "Sdt 386B" (KIKUTH) (11), ejercen una acción particularmente favorable a las diluciones de 1:300 a 1:400; 1:400 a 1:500 y 1:3,500, respectivamente.

EMERY (1940) (7), demostró que la administración de sulfanilamida a la dosis de 120 mg. diariamente (500 mg. por kilo de peso) no ejerce ninguna acción sobre la *Bartonella muris*.

UBATUBA y VIEIRA (1944) (26), señalaron que la penicilina a la dosis de 400 unidades Oxford por kilo de peso, no ejerce ninguna acción sobre la bartonellosis murina.

De acuerdo con un programa previamente estructurado con el Profesor Dr. TELÉMACO S. BATTISTINI, tratamos de ver la acción de la penicilina en las ratas con bartonellosis, así como, la acción de esta droga en las ratas portadoras de *B. muris* antes de que estas sean esplenectomizadas.

MATERIALES Y METODOS

Para nuestras experiencias hemos utilizado ratas albinas del Instituto Nacional de Higiene y Salud Pública (Raza I. N. H.), de 200 gramos de peso cada una, sin discriminación de sexos; las que estuvieron sometidas durante todo el tiempo que duraron las observaciones a las mismas condiciones de alimentación, (pan con leche enriquecida al 10 % con aceite de hígado de bacalao y cebada germinada) y viviendas, (jaulas metálicas con virutas de madera en el fondo).

En el presente trabajo empleamos la sal sódica de penicilina elaborada por la Casa Winthrop en envases de 100.000 unidades Oxford cada uno.

Nuestras experiencias constan de dos partes: en la primera estudiamos la acción terapéutica de la penicilina en las ratas en pleno cuadro de bartonelosis; mientras que en la segunda, tratamos de ver si la droga ejerce alguna acción sobre la *Bartonella muris* en las ratas, antes de que éstas sean esplenectomizadas.

I. — Acción de la penicilina en las ratas con bartonelosis. — Se esplenectomizaron 12 ratas que fueron controladas por exámenes hematológicos seriados cada 12 horas, con el fin de utilizar, exclusivamente, aquellos animales que desarrollaran la enfermedad. A las 24 horas de la esplenectomía, 6 (50 %) mostraron *Bartonella muris* en la sangre periférica, los que se subdividieron en 3 grupos (A, B y C) de 2 animales cada uno. A las 72 horas después de la esplenectomía a cada una de las ratas del grupo A se les inyectó por vía intravenosa 40.000 unidades de penicilina en 24 horas (5.000 unidades cada 3 horas). A las del grupo B, 80.000 unidades por la misma vía, en 24 horas (10.000 unidades cada 3 horas). Los animales del grupo C, no fueron sometidos a ningún tratamiento, quedando como grupo control.

Los individuos de cada uno de los grupos: A, B y C fueron estudiados hematológicamente cada 12 horas por medio de frotises de sangre coloreados por el método de Wright. El porcentaje de infección globular con *Bartonella muris* se determinó sobre el recuento de 1.000 glóbulos rojos por frotis. Del mismo modo, el porcentaje de mortalidad se controló cada 12 horas.

II. — Acción de la penicilina en las ratas antes de la esplenectomía. — 16 ratas fueron divididas en 2 grupos de 8 animales cada uno: "tratados" y "controles". A cada uno de los animales de la serie de los "tratados" se les inyectó por vía intraperitoneal 180.000 unidades de penicilina en 36 horas, repartidas en la forma siguiente: durante las primeras 24 horas: 80.000 unidades (10.000 unidades cada 3 horas) y durante las 12 horas siguientes 100.000 unidades (20.000 unidades cada 3 horas).

24 horas después de la última puesta de penicilina se esplenectomizaron los animales de ambas series (tratados y controles).

A partir de las 24 horas que siguieron a la esplenectomía tanto los individuos de la serie "tratados" como la de los "controles" fueron igualmente controlados por exámenes hematológicos seriados cada 12 horas por medio de frotises coloreados con Wright. En este caso, como en el anterior, el porcentaje de infección globular con *B. muris* se determinó sobre el recuento de 1,000 glóbulos rojos por frotis.

RESULTADOS

I. — Acción de la penicilina en las ratas con bartonelosis. — El curso normal de la bartonelosis murina no sufrió ninguna modificación con el empleo de la sal sódica de penicilina, tanto en lo que se refiere al parasitismo globular como a la mortalidad de los animales en experiencia.

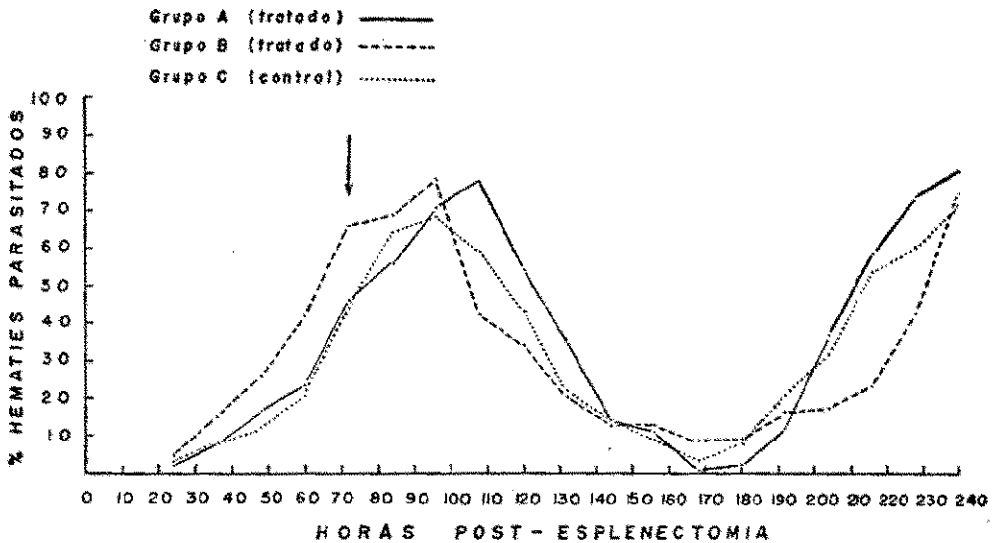


Fig. 1. — En esta gráfica se puede apreciar el resultado de la aplicación a las 72 horas de esplenectomía de 200,000 u. de Penicilina por Kg. de peso corpóreo en 24 horas a cada uno de los animales del grupo A y de 400,000 u. a los del grupo B. (La flecha indica el inicio de la administración del antibiótico). Observar que el paratetismo en el porcentaje del parasitismo hemático con *Bartonella muris* de los grupos Tratados (A y B) coincide con el del grupo Control C.

Como se puede apreciar en la Gráfica No. 1, el porcentaje de glóbulos rojos parasitados en los animales de los grupos A y B que reci-

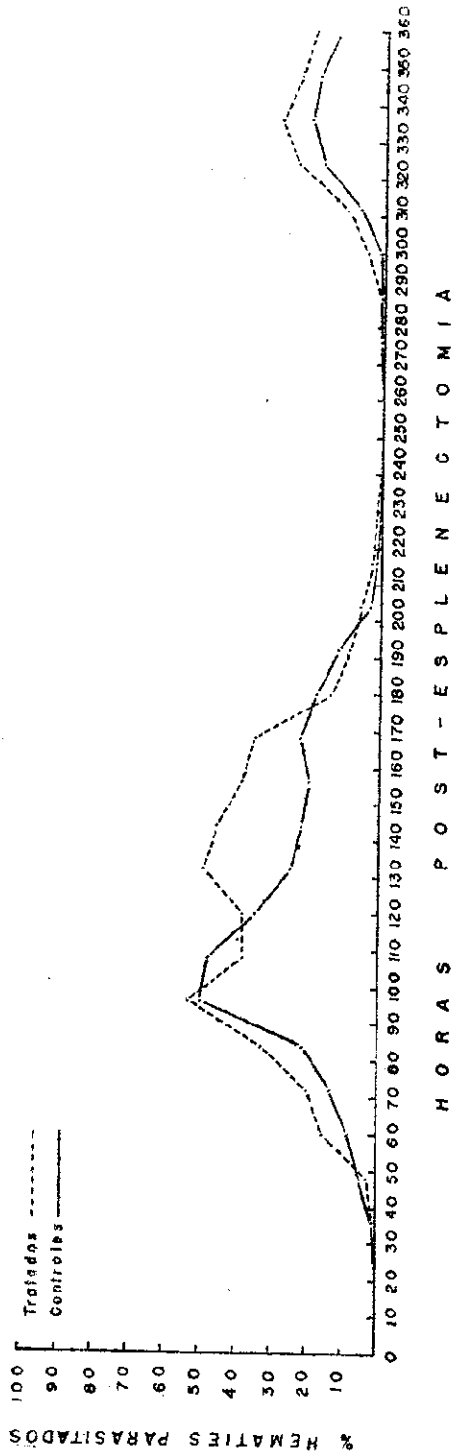


Fig. 2 — Representación gráfica del porcentaje del parasitismo hemático con *R. muris* en animales tratados con 900.000 u. de Penicilina, por Kg. de peso corpóreo en 88 horas, antes de la esplenectomía. Observar que tanto los animales Tratados como los Controles arasan una curva de parasitismo globular paralela.

bieron 40.000 y 80.000 unidades de penicilina, respectivamente, por vía venosa en 24 horas, no se alteró en el sentido de disminución o por lo menos de detención, siguiendo una curva ascensional paralela a la del grupo control.

La mortalidad tampoco sufrió cambio alguno en el sentido de una disminución en el número de muertes, comparada con la serie control.

Los 2 animales (100 %) del grupo A, murieron a las 21 y 168 horas después de iniciado el tratamiento. Los 2 (100 %) del grupo B, a las 2 y 168 horas. Los 2 (100 %) del grupo C (control) murieron a las 84 y 240 horas posteriores a la esplenectomía.

La hemoglobinuria que presentaron las ratas al iniciarse el tratamiento o en el curso del mismo, persistió en algunos casos hasta la muerte de los animales.

II.—Acción de la penicilina en las ratas antes de la esplenectomía.—

La aplicación de penicilina en las ratas antes de que fueran esplenectomizadas no impidió que desarrollaran el cuadro de la bartonellosis murina, que evolucionó tanto en lo que se refiere a la infección porcentual de glóbulos, cuanto a la mortalidad, hemoglobinuria, etc., como si los animales no hubieran sido sometidos previamente a ningún tratamiento. (Figura No. 2).

7 (87.50 %) de las ratas de la serie de las "tratadas" desarrollaron la enfermedad. De éstas 5 (71.43 %) la iniciaron a las 24 horas de la esplenectomía, mientras las otras 2, a las 54 y 72 horas.

En la serie de los "controles", 3 (37.50 %) desarrollaron, igualmente bartonellosis, la que se inició a las 24 horas en 2 de ellas y a las 44 horas en la restante.

4 (57.14 %) de las 7 ratas de la serie de las "tratadas" que hicieron bartonellosis, murieron entre las 90 y 114 horas que siguieron a la esplenectomía, mientras que ninguna de las 3 (100 %) de la serie de los "controles" que desarrollaron la enfermedad, murió durante el tiempo que duró la experiencia (360 horas).

DISCUSIÓN

La terapéutica de la bartonellosis murina podemos dividirla en dos grandes grupos: "terapéutica biológica" y "quimioterapia". La primera podemos considerarla pese al volumen de literatura existente, como no resuelta hasta el presente (4); en cambio la quimioterapia con el em-

pleo de los arsenicales orgánicos del tipo del neorsphenamine, arsalyt, tryparsamide, (28) ha dominado rápidamente este proceso infeccioso.

El neosalvarsán a dosis muy pequeñas modifica rápidamente el curso normal de la bartonellosis murina (28).

Otro tanto podemos decir de los compuestos a base de arsénico y antimonio como el "Sdt 386B", a la que KIKUTH (11) considera "como una droga muy potente, con marcada acción terapéutica a la dilución de 1:3,500".

El empleo de la sulfanilamida no ejerce ninguna acción favorable en la bartonellosis murina (7).

El descubrimiento de la penicilina y los éxitos alcanzados por esta droga en diferentes procesos, indujo a nuestros investigadores a ensayarla en la Verruga peruana o Enfermedad de Carrión (2), (3), (6), (18), (19), (25), (27); enfermedad en la que todos los ensayos terapéuticos habían fracasado.

De acuerdo con el programa de trabajo previamente estructurado con el Profesor Dr. TELÉMACO S. BATTISTINI, decidimos estudiar la acción terapéutica de la penicilina en la bartonellosis murina. Con tal objeto, conforme ya hemos expuesto esplenectomizamos un lote de 12 animales, 6 (50%) de los cuales desarrollaron la enfermedad, los que a su vez los subdividimos en 3 grupos (A, B y C) de 2 animales cada uno.

Teniendo en cuenta por investigaciones realizadas sobre el curso normal de la bartonellosis murina, en el Departamento de Investigaciones de este Instituto, que la fecha en que se inicia cualquier ensayo de tratamiento, es de vital importancia para juzgar los resultados del mismo, iniciamos el tratamiento con penicilina en los grupos A y B, al tercer día de la esplenectomía, ya que a partir del quinto, la curva de mortalidad y parasitismo se detienen en su violento ascenso inicial.

La aplicación de grandes dosis de penicilina: 40.000 unidades en 24 horas por vía intravenosa a los animales del grupo A (200.000 unidades por kilo de peso en 24 horas) y 80.000 unidades en 24 horas por la misma vía a los del grupo B (400.000 unidades por kilo de peso en 24 horas), no modificaron el curso de la bartonellosis murina, tanto en lo que se refiere al parasitismo globular como a la mortalidad de los animales en experiencia, ya que, como se ha dicho murieron el 100% de las ratas sometidas a tratamiento.

Nuestros resultados coinciden con los de UBATUBA y VIEIRA (26), quienes refiriéndose al tratamiento de la bartonellosis murina con peni-

cilina dicen: "La dosis de 400 U.O. de penicilina b́arica fabricada en el Instituto Oswaldo Cruz, por kilo de rata, no influencia la mortalidad o gran anemia e intensidad de la infecci3n, ni confiere ninguna otra especie de protecci3n contra la bartonellosis de la rata albina esplenectomizada".

La aplicaci3n de dosis mucho mayores de penicilina, 180.000 unidades en 36 horas por via peritoneal, (900.000 unidades por kilo de peso en 36 horas) en las ratas portadoras de *B. muris*, tampoco impidi3 que 3stas desarrollen la enfermedad al ser esplenectomizadas, la que sigui3 su curso normal como si los animales no hubieran sido previamente tratados. Corrobora lo expuesto el que 7 de los 8 animales sometidos al tratamiento previo desarrollaran la enfermedad, muriendo 4 de ellos.

SUMARIO Y CONCLUSIONES

Hemos estudiado tanto la acci3n terap3utica de la penicilina en el per3odo de estado de la bartonellosis murina, como la acci3n de esta d3roga sobre la *Bartonella muris*, en las ratas, antes de que 3stas sean esplenectomizadas; llegando a las siguientes conclusiones:

1. — La penicilina no ejerce ninguna acci3n terap3utica en la bartonellosis murina, ya que no modifica el curso normal de la enfermedad, tanto en lo que se refiere a la infecci3n porcentual de gl3bulos rojos, como a la mortalidad, hemoglobinuria, etc. de los animales en experiencia.

2. — La aplicaci3n de la penicilina, antes de la esplenectom3a en las ratas portadoras de *B. muris*, no impide que 3stas desarrollen la enfermedad, la que sigue su curso normal.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

The action of Penicillin has been studied with regard to its therapeutic value in *murine bartonellosis* in the pre-invasive and invasive periods of the disease, before and after splenectomy respectively, in the albino rat of the INH stock. From this investigation the following conclusions are inferred:

1. — Penicillin does not show any therapeutic action in *murine bartonellosis*, since no deflection of the normal course of the disease was observed in the experimental animals; either with regard to the percentage of infected red blood cells and mortality rate or other symptoms such as haemoglobinuria, etc.

2. — Administration of Penicillin prior to splenectomy in *B. muris*, carrier rats does not avoid the development of the disease, which follows its normal course.

BIBLIOGRAFIA

1. ALSTED, G.: *C. R. Soc. Biol.*, 113: 64, 1933.
2. ALDANA, L.: *Rev. Sanidad de Policía (Lima)*, 5: 65, 1945.
3. ALDANA, L. & TISNADO MUÑOZ, S.: "Penicilina y la Enfermedad de Carrión. Estudio experimental y clínico." Edit. Inst. Sanitas, 1945.
4. AYULO R., VICTOR M., DAMMERT T., OLGA, BATTISTINI V., CARLOS Y MIRÓ-QUESADA C., OSCAR: *Rev. Med. Exper. (Lima)*, 7: 44, 1948.
5. BONIA, H. & JONCHERES, H.: *C. R. Soc. Biol.*, 101: 681, 1929.
6. CACHAY DÍAZ, H. & VILCHEZ, J.: "Penicilina. Estudio Monográfico". *Cuerpo Médico Técnico del Instituto Sanitas Sociedad Peruana. Edit. Inst. Sanitas*, 1944.
7. EMERY, F. E.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 44: 56, 1940.
8. FORD, W. W. & ELLIOT, C. P.: *J. Exper. Med.*, 48: 475, 1928.
9. FORD, W. W. & ELLIOT, C. P.: *Am. J. Hyg.*, 12: 669, 1930.
10. KIKUTH, W.: *Ergeb. d. Hyg. Bakt. Immunitätsforsch. u. exper. Therap.*, 13: 559, 1932. (Citado en *Trop. Dis. Bull.*; 30: 572, 1933.)
11. KIKUTH, W.: *Proc. Royal. Soc. Med.*, 27: 1241, 1934. (Citado en *Trop. Dis. Bull.*, 32: 227, 1935.)
12. LEVI, M.: *Haematologica*, 12: 1, 1931.
13. MARMORSTON, J. & PERLA, D.: *J. Exper. Med.*, 52: 121, 1930.
14. MARMORSTON, J. & PERLA, D.: " " 53: 877, 1931.
15. MARMORSTON, J. & PERLA, D.: " " 56: 763, 1932.
16. MARMORSTON, J. & PERLA, D.: " " 56: 777, 1932.
17. MAYER, M.: *Arch. f. Schiffs-u. Tropen Hyg.*, 25: 150, 1921.
18. MERINO, C.: *Gaceta Médica (Lima)*, 1: 28, 1944.
19. MERINO, C.: *J. Lab. & Clin. Med.*, 30: 1021, 1945.
20. NOGUCHI, H.: *J. Exper. Med.*, 47: 235, 1928.
21. PERLA, D. & MARMORSTON, J.: *J. Exper. Med.*, 52: 131, 1930.
22. PERLA, D. & MARMORSTON, J.: " " 56: 783, 1932.
23. PERLA, D. & MARMORSTON, J.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 29: 987, 1932.
24. PERLA, D. & MARMORSTON, J.: "Natural Resistance and Clinical Medicine". Little, Brown & Company, Boston, 1941.

25. ROCHA, L.: "*Penicilina. Estudio Monográficos*". *Cuerpo Médico Técnico del Instituto Sanitas Sociedad Peruana. Edit. Inst. Sanitas*, 1944.
26. UBATUBA, F. & VIEIRA, G.: *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 41: 21, 1944.
27. VILA ACUÑA E: *Rev. Sanidad de Policía (Lima)*, 5: 71, 1945.
28. WEINMAN, D.: "*Infectious Anemias due to Bartonella and Related Red Cell Parasites*". *Reimpreso de Transactions of the American Philosophical Society. New Series. Vol. XXXIII, Part 111, Segunda Edición, Philadelphia Lancaster Press Inc, Pennsylvania*, 1944.