RECAIDAS EN LA FIEBRE TIFOIDEA TRATADA CON CLOROMICETINA

Prof. JULIO MENEGHELLO R. y Drs. OSCAR UNDURRAGA A.
y ALFREDO RAIMANN N.

Cátedra de Pediatría Profs. Arturo Baeza Goñi y Julio Meneghello R.
"Hospital Manuel Arriarán".

La cloromicetina constituye el mejor tratamiento actual de la fiebre tifoidea. Esto ha sido repetidamente probado tanto en publicaciones extranjeras como nacionales^{3,6,7,8,10}. Sin embargo, ella no ha logrado resolver algunos aspectos importantes de la enfermedad, tales como las complicaciones causantes de la mortalidad, el portador que significa un problema epidemiológico no resuelto y las recaídas, a las que deseamos referirnos en esta comunicación.

Es indispensable previamente definir los términos recaída y recidiva. Por recaída se entiende la reaparición de toda o parte de la sintomatología clínica de la enfermedad después de transcurrido un periodo afebril inferior al periodo de incubación considerado en su límite máximo y recidiva es la repetición de la sintomatología después de un periodo afebril superior al límite máximo del periodo de incubación, siendo en realidad una verdadera reinfección.

No se ha obtenido una variación substancial en la frecuencia de las recaídas en la fiebre tifoidea con el uso de la cloromicetina. Las estadísticas anteriores al uso de este antibiótico daban valores que fluctuaban entre 6,5 y 30%⁵. John² publica la frecuencia de recaídas obtenida por diferentes autores, la que alcanza un 26%, eso sí que en este material están incluidos los primeros casos tratados, que fueron los que dieron el mayor porcentaje de recaídas^{3,10}. Entre nosotros, Meneghello y Hasbun en una publicación sobre el tema⁵ encuentran una frecuencia de 9,5%. Una revisión de 500 casos de fiebre tifoidea en adultos hecha por Kraljevic y colaboradores³ arroja un 8,6% de recaídas.

Nuestro estudio comprende 30 casos de recaída de fiebre tifoidea que corresponden a 28 enfermos, ya que dos de ellos tuvieron dos recaídas. Este grupo se obtuvo de 314 casos de fiebre tifoidea que hemos logrado tratar con cloromicetina desde Mayo de 1949, fecha en que ini-

ciamos este tratamiento hasta Abril de 1953. Como puede observarse en la tabla N° 1, el mayor porcentaje de recaídas correspondió al primer año en que usamos este tratamiento y ello se debió, como lo expusimos en publicaciones anteriores^{7,8} a que debido a la escasa disponibilidad de la droga los tratamientos se hacían por plazos insuficientes. Desde que usamos la cloromicetina por plazos más prolongados, hasta 14 días, vimos disminuir la frecuencia de las recaídas. Ultimamente, desde hace más o menos un año, hemos acortado a sólo 10 días el tratamiento, con el objeto de obtener un mayor rendimiento de la droga y de las camas disponibles para esta enfermedad, no habiendo comprobado con ello un aumento en el número de recaídas. El porcentaje de recaídas que tuvimos alcanzó a 8,9%, valor muy semejante al obtenido en adultos por Kraljevic y colaboradores³.

En la tabla N° 2 se presentan algunas características generales de nuestros enfermos. La mayoría tenían 7 o más años de edad. El promedio de días, con que los enfermos ingresaron, alcanzó a 12, la dosis promedio de cloromicetina usada fué 16,7 grs. y la duración del tratamiento, 13,1 días. El momento de aparición de la recaída en relación con la normalización de la temperatura, fué a los 16 días, variando este plazo entre 6 y 31 días.

TABLA N° 1

FIEBRE TIFOIDEA TRATADA CON CLOROMICETINA Y FRECUENCIA DE RECAIDAS. OBSERVACION DE 4 AÑOS

	Tifoideas tratadas	Recaídas	%
Mayo 1949 Abril 1950	18	6	33,5
Mayo 1950 Abril 1951	106	7	6,6
Mayo 1951 Abril 1952	76	6	7,8
Mayo 1952 Abril 1953	114	9	7,8
TOTAL	314	28	8,9

TABLA Nº 2

ALGUNAS CARACTERISTICAS DE 28 ENFERMOS DE FIEBRE TIFOIDEA TRATADOS CON CLOROMICETINA Y QUE SUFRIERON RECAIDA

Edad		Sexo		Tipo clínico de la Fiebre Tifoidea			Días enferm. antes del tratamiento	Dosis usada en grs.	Duración trat. en días
5 a. o menos	7 a. o más	♂	♀	leve	mediana	grave			
3	25	18	10	8	7	13	12	16,7	13,1

La iniciación de la recaída se tradujo por la elevación de la temperatura, la que en la mayoría de los casos, 18 oportunidades, la vimos ascender en forma brusca siendo el ascenso en los 12 restantes en forma insidiosa. En el gráfico Nº 1 se muestran los tipos de curva térmica observados: en 14 enfermos la curva fué irregular, en 10 de tipo remitente, en 3 irregular y remitente y en 3 oportunidades en aguja. La duración de la curva térmica no tuvo diferencia apreciable entre

aparente, lo que ocurrió en 18 oportunidades, de mediana intensidad en 5 casos e intenso en 7. En algunas ocasiones la gravedad fué tan manifiesta que alcanzó hasta el estado tífico. La lengua en la mayor parte de los enfermos volvió a hacerse saburral y en 5 casos no presentó alteraciones. Las roseolas pudieron comprobarse en 3 recaídas, siendo su frecuencia muy inferior a la presencia del síntoma en la enfermedad original. Lo mismo se puede decir en cuanto a los síntomas bronquiales, los que siendo muy frecuentes en la fiebre tifoidea aparecieron en las recaídas sólo en tres oportunidades. La sintomatología cardíaca más frecuentemente encontrada fué la aparición de soplos, de preferencia sistólicos y localizados en diferentes zonas del área cardíaca, en general poco intensos y de carácter fugaz. El apagamiento de los tonos sólo se consignó en dos oportunidades. Hubo una enfermita que en una segunda recaída presentó una miocarditis clínica y electrocardiográfica que la llevó a la insuficiencia cardíaca, de la cual se recuperó. El dolor abdominal no se anotó en ningún enfermo, en cambio el meteorismo estuvo presente en 13 oportunidades, siendo intenso sólo en dos casos. La hepato y esplenomegalia fueron signos pesquisados con bastante frecuencia en las recaídas, observándose en 14 enfermos.

Quisimos conocer la evolución de las reacciones de aglutinación en las recaídas. En 20 oportunidades ellas fueron positivas; de ellas, 10 eran ya positivas en la enfermedad original, 2 que eran negativas se hicieron positivas y finalmente en 7 se observó aumento del título. Re-

1 Curvas Térmicas en Recaidas de Fiebre Tifoidea

Gráfico Nº 1

las recaídas que tratamos con cloromicetina y las que no recibieron tratamiento, 8,5 y 9,5 días, respectivamente. La caída de la temperatura, a semejanza de lo que ocurrió en la enfermedad de origen, fué en crisis en 8 oportunidades y en lisis en 22.

En la tabla Nº 3 se anotan los síntomas clínicos más destacados que pudimos apreciar en nuestros enfermos. El compromiso del estado general varió desde poco

TABLA Nº 3

SINTOMAS CLINICOS EN 30 RECAIDAS DE FIEBRE TIFOIDEA

Compromiso general			Lengua	Roseola	Bronquitis	Corazón	Meteorismo	Hepatom.	Esplenom.				
+	++	+++	Sab.	Norm.		Alt.	Norm.	+	++	+++			
18	5	7	25	5	3	3	12	18	9	2	2	14	14

TABLA N° 4

REACCIONES DE AGLUTINACION EN 27 ENFERMOS DE FIEBRE TIFOIDEA TRATADOS CON CLOROMICETINA Y QUE SUFRIERON RECAIDA

Negativas			Positivas		
Se mantienen positivas	Se hacen positivas	Aumentan título	Disminuyen título	Se mantienen negativas	Se hacen negativas
10	3	7	1	4	3

acciones de aglutinación negativas se consigna en 7 recaídas; de ellas, 4 ya eran negativas y 3 que eran positivas se hicieron negativas (Tabla N° 4).

En la tabla N° 5 se observa el resultado de los hemo, copro y urocultivos, así como también de los hemogramas. Destaca la relativa frecuencia de los hemocultivos positivos, así como el hemograma en un número apreciable de recaídas, con características semejantes al de la enfermedad original.

Del total de enfermos que recayeron, 20 fueron tratados con cloromicetina usando los diferentes esquemas que han sido dados a conocer en publicaciones anteriores. Tres enfermos fueron tratados según el esquema original de Woodward, 3 con horario cada 12 horas y dosis inicial y la mayoría, 14 con horario cada 12 horas y sin dosis inicial. La prolongación del tratamiento en promedio fué 10,9 días y la dosis promedio en gramos, 12,1 (tabla N° 6). La iniciación del tratamiento en relación a la elevación de la temperatura se efectuó en un plazo promedio de 4,7 días y se consiguió la normalización de la temperatura en un promedio de 3,8 días.

En la mayoría de los casos la recaída se presentó como una enfermedad benigna, de corta duración y en la que la sinto-

matología clínica alcanzó poca significación. Sin embargo, hubo un grupo de 5 enfermos en los que ella cobró particular intensidad y hasta se presentaron complicaciones. Esta ha sido la razón por la que actualmente sometemos a tratamiento con cloromicetina a toda recaída por muy benigna o fugaz que aparezca, ya que no tenemos ningún medio para prever la evolución que ella va a seguir. Por considerarlo de interés, exponremos en forma somera la observación de los enfermos con recaída y que sufrieron complicación (gráfico N° 2):

2. Complicaciones en Recaídas de Fiebre Tifoidea

Gráfico N° 2

TABLA N° 5

HEMOCULTIVO, COPROCULTIVO, UROCULTIVO Y HEMOGRAMA EN RECAIDAS DE FIEBRE TIFOIDEA

Hemocultivo		Coproculativo		Urocultivo		Hemograma			
+	(—)	+	(—)	+	(—)	Anemia	Leucop.	Desv. izq.	Anesinof.
7	20	4	23	2	25	16	20	19	14

TABLA N° 6

TRATAMIENTO CON CLOROMICETINA EN RECAIDAS DE FIEBRE TIFOIDEA

Duración en días (promedio)	Dosis en grs. (promedio)	Esquema de tratamiento		
		Woodward	Cada 12 horas con dosis inicial	Cada 12 horas sin dosis inicial
10,9	12,1	3	3	14

S. M. A. 12 años. Obs. Nº 56637-49. Enfermo que presenta una fiebre tifoidea grave de 11 días de evolución, que tratada con cloromicetina según esquema original de Woodward y con dosis total de 16 grs. en 8 días, mejora en un plazo extraordinariamente prolongado, alrededor de 3 semanas. En la 5ª semana presenta una osteoartritis de la muñeca izquierda que se catalogó como tífica por encontrarse el bacilo de Eberth en el líquido de la punción articular. Esta complicación no recibió tratamiento con cloromicetina, y evolucionó favorablemente en un plazo prolongado, de 53 días.

H. D. C. 7 años. Obs. Nº 69815-50. Enfermo que en la segunda semana de evolución de una fiebre tifoidea, presenta una peritonitis generalizada por perforación, la que es intervenida mejorando en un plazo de 28 días; no fué tratada con cloromicetina por no disponerse entonces de droga. Cinco días después de ser dado de alta, presenta fiebre de tipo remitente, hepatoesplenomegalia e ictericia, con alteración de las pruebas de floculación y aumento de la bilirrubinemia directa. La temperatura elevada persistió durante nueve días y descendió en lisis al día siguiente de iniciado el tratamiento con cloromicetina. La ictericia duró doce días. Evolucionó en general en forma satisfactoria.

R. N. M. 9 años. Obs. Nº 52679. Presenta una fiebre tifoidea de mediana gravedad, que, tratada con cloromicetina durante un plazo insuficiente, hace una recaída con hepatitis grave y síntomas de insuficiencia hepática, a consecuencia de la cual fallece. La recaída no fué tratada con cloromicetina. La autopsia reveló reparación evidente de las lesiones intestinales e infiltración grasosa intensa y difusa del hígado.

J. C. S. 9 años. Obs. Nº 117845-53. Fiebre tifoidea grave que presenta una panhemocitopenia y que responde en forma satisfactoria al tratamiento con cloromicetina cada doce horas. Después de permanecer doce días afebril, presenta una recaída grave que se complica de perforación intestinal la que es operada tardíamente, a las 58 horas, haciéndose simultáneamente un tratamiento intenso con antibióticos. Mejora después de una evolución muy prolongada a consecuencias de una fistula intestinal, la que espontáneamente se va reduciendo.

O. A. G. 7 años. Obs. 67721-50. Enfermita que presenta una fiebre tifoidea grave, que se perfora en la cuarta semana de evolución, se interviene comprobándose una peritonitis y se trata intensamente con penicilina, estreptomycin, cloromicetina e hidratación parenteral, evolucionando bien. A los 20 días de haber sido dada de alta, aparece fiebre e ictericia grave con síndrome purpúrico y compromiso psíquico, cuadro que se interpreta como una recaída, la cual no fué tratada con cloromicetina y evolucionó satisfactoriamente en veinte días, durando el cuadro febril alrededor de una semana. Tres semanas más tarde presenta nueva alza térmica con coprocultivo positivo

para el bacilo de Eberth, dominando en esta ocasión los signos de gran compromiso miocárdico tanto clínicos como electrocardiográficos y que llevan a la enfema a la insuficiencia cardíaca. La evolución fué satisfactoria en un plazo de 11 días. En esta segunda recaída recibe tratamiento con cloromicetina en dosis y por plazo que estimamos suficiente.

RESUMEN

Se analizan en el presente trabajo 30 recaídas de fiebre tifoidea obtenidas de un material de 314 enfermos en un periodo de 4 años (Mayo de 1949 a Abril de 1953) y que habían sido tratados con cloromicetina. Se exponen algunas características generales de este grupo, se revisa la sintomatología tanto clínica como de laboratorio, se da a conocer su tratamiento y, finalmente, se analizan las complicaciones aparecidas en el curso de las recaídas.

CONCLUSIONES

1. La recaída de la fiebre tifoidea tratada con cloromicetina es de observación relativamente frecuente, 8,9% en nuestro material.

2. Ella apareció en un plazo promedio de 16 días en relación con la normalización de la temperatura.

3. Se presentaron las recaídas de preferencia en aquellos casos de fiebre tifoidea que tuvieron evolución grave.

4. La sintomatología clínica fué semejante a la de la fiebre tifoidea pero, en general, más atenuada que la de ella. Destaca la frecuencia con que se apreció la hépato-esplenomegalia.

5. Las reacciones de aglutinación mostraron tendencia a mantenerse positivas o a aumentar su título. En sólo 3 oportunidades ellas se hicieron negativas durante la recaída.

6. En 7 recaídas se pesquisó un hemocultivo positivo, en 4 coprocultivo positivo y en 2 urocultivo positivo.

7. El hemograma, en la mayoría de los enfermos, presentó características semejantes al hemograma de la fiebre tifoidea.

8. No se observó un aumento en la frecuencia de las recaídas con la reducción del tratamiento de cloromicetina a 10 días.

9. Del total de 30 recaídas, 5 presentaron complicaciones, algunas graves, y aún, en una oportunidad, mortal.

10. No se previno la aparición de recaídas con la práctica de la vacunación antitífica que realizamos sistemáticamente en todos nuestros enfermos una vez normalizada la temperatura.

11. El tratamiento se practicó en 20 enfermos con la misma dosis de cloromicetina y por el mismo plazo que en la fiebre tifoidea y, dada la proporción de recaídas que sufren complicaciones, se aconseja su tratamiento con cloromicetina.

SUMMARY

1. The relapse of the typhoid fever treated with chloromycetin is of relatively frequent observation, 8.9% in our material.

2. It appeared in an average term of 16 days in relation with the normalization of the fever.

3. The relapses presented were preferable in those cases in which typhoid fever had dangerous evolution.

4. The clinic symptomatology was similar to that of the typhoid fever, but in general, more diminished than it. It detaches the frequency with which it was appreciated an increase in the size of the liver and spleen.

5. The reactions of agglutination showed tendency to maintain themselves positive or increase their title. In only 3 occasions during the relapse these were made negative.

6. In 7 relapses a positive culture of the blood was searched, in 4 culture of the feces and in 2 positive culture of the urine.

7. The blood picture in the majority of the patients presented characteristics similar to that of the typhoid fever.

8. No increase in the frequency of the relapses was observed with the reduction

of the treatment of chloromycetin for 10 days.

9. Out of the total of 30 relapses, 5 presented complications, some dangerous and even mortal in one occasion.

10. The appearance of relapses was not foreseen with the practice of the antityphoid vaccination which we made systematically in all our patients once the temperature was normalized.

11. The treatment was practised in 20 patients with the same doses of chloromycetin and for the same length of time as in the typhoid fever and due to the amount of relapses which suffered complications, a treatment with chloromycetin is advisable.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—BRIGGS, NIXON. — Relapse in Typhoid Fever after Treatment with Chloramphenicol. *Lancet*, 6695:115-116, 1950.
- 2.—JOHN, A. T. — Effect of Interrupted Courses of Chloramphenicol on Relapses in Typhoid Fever. *Lancet*, 6738:757, 1952.
- 3.—KRALJEVIC, R.; PERRONI, J.; SESNIC, R.; RISTORI, C.; BOREL, H.; GONZALEZ, O.; VILLALOBOS, M. y JIMENEZ, L. — Tratamiento de la Tifoidea con cloramfenicol. *Rev. Méd. de Chile*, Vol. 79:294-299, 1951.
- 4.—LALORTE, A.; FRITTEE, D.; RICORDEAU, G. y BETOURNE, C. — The Problem of Relapses in Typhoid and Paratyphoid Fevers treated with Chloromycetin. *La presse médicale*, 58:989 (Sept. 1950).
- 5.—MENEGHELLO, J. y HARBUN, J. — Recaida en la fiebre tifoidea de los niños. *Rev. Chil. Ped.* 1003-1023, 1948.
- 6.—MENEGHELLO, J.; UNDURRAGA, O.; GATILLO, A. y RATMANN, A. — Tratamiento de 100 casos de fiebre tifoidea en el niño con cloramfenicol. Estudio comparativo con 159 enfermos que no recibieron la droga. *Rev. Méd. de Chile*, 79:307-311, 1951.
- 7.—MENEGHELLO, J.; UNDURRAGA, O. y RATMANN, A. — Cloramfenicol en el tratamiento de la fiebre tifoidea en el niño. *Rev. Chil. Ped.* 21:535, 1950.
- 8.—MENEGHELLO, J.; UNDURRAGA, O. y RUBIO, S. — Tifoidea en el niño tratada con cloramfenicol suministrado cada 12 horas. *Rev. Chil. Ped.* 22:125, 1951.
- 9.—SMADEL, J.; WOODWARD, T. y BAILEY, CH. — Relation of Relapses in Typhoid to duration of Chloramphenicol Therapy. *J.A.M.A.*, Vol. 141:129, 1949.
- 10.—SMADEL, J.; BAILEY, CH. y LEWTHWAITE, R. — Synthetic and Fermentation Type Chloramphenicol (Chloromycetin) in Typhoid Fever: Prevention of Relapses by Adequate Treatment. *Ann. of Int. Med.* 34: (1-17), 1950.
- 11.—VIEL, B.; DUSSERT, E.; PERRONI, J.; KRALJEVIC, R. y SE. ISRAEL. — Diagnóstico, inmunidad y evolución de portador en 123 casos de Tifoidea en su mayoría tratados con cloramfenicol. *Rev. Méd. de Chile*, Vol. 80:458-467, 1952.