



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA

FARMACOTERAPIA EN PACIENTES  
CON BRUCELOSIS

TRABAJO DE SEMINARIO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
P A B L O A G U I L E R A P E R E Z

ASESOR: O.F.B. CECILIA HERNANDEZ BARBA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1999.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

274990



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
PRESENTE.

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautilán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria Y Comunitaria

"Farmacoterapia en pacientes con Brucelosis".

que presenta el pasante: Pablo Aguilera Pérez

con número de cuenta: 8231495-6 para obtener el Título de:  
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Edo. de México, a 21 de enero de 19 99

MODULO:	PROFESOR:	FIRMA:
I	QFB Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
II	MeuFC Beatriz de J. Maya Monroy	
IV	QFB Cecilia Hernández Barba	

## AGRADECIMIENTOS

*ADIOS :*

*Por haberme permitido cumplir una de  
mis metas*

*A MIS PADRES:*

*Ma. Guadalupe Pérez A.*

*Daniel Aguilera D.*

*Por el apoyo, la confianza y el amor  
que me han brindado a lo largo de mi vida*

*A TODOS MIS HERMANOS :*

*Por el apoyo y confianza que me han  
dado*

*A LOS PROFESORES:*

*2.7.B. Ma. Eugenia Posadas*

*M. en F. C. Beatriz Maya*

*2.7.B. Ricardo Oropeza*

*Especialmente a la 2.7.B. Cecilia  
Hernández B. por su apoyo y asesoramiento  
en la realización de este trabajo.*

*A TODOS MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS DEL  
LABORATORIO DE BACTERIOLOGIA ENTERICA:*

*Especialmente a Edith Montiel V. y Patricia  
Gutiérrez C. por su valiosa ayuda en la rea-  
lización de este trabajo.*

# INDICE

	página
1.- Introducción.....	1
2.- Objetivos.....	2
3.- Justificación.....	3
4.- Generalidades.....	4
4.1.-Brucelosis.....	4
4.1.1. Historia .....	4
4.1.2. Agente Etiológico.....	5
4.1.3. Patogenicidad.....	8
4.1.4. Enfermedad.....	9
4.1.5. Diagnóstico.....	13
4.1.6. Epidemiología.....	14
4.1.7. Medidas de Prevención.....	17
5. Farmacoterapia.....	18
5.1. Tratamiento y Control.....	19
5.2. Esquema Terapéutico .....	19
5.3. Mecanismos de Acción .....	22
5.4. Tetraciclinas.....	25
5.4.1 Mecanismo de Acción.....	25
5.4.2. Farmacocinética.....	26
5.4.3. Reacciones adversas.....	26
5.5. Estreptomicina .....	27
5.5.1. Mecanismos de acción.....	27
5.5.2. Farmacocinética.....	28
5.5.3. Reacciones adversas.....	28
5.6. Rifampicina.....	29
5.6.1. Mecanismos de acción.....	29
5.6.2. Farmacocinética.....	30
5.6.3. Reacciones adversas.....	30
5.7. Trimetoprim-Sulfametoxazol.....	31
5.7.1. Mecanismos de acción.....	31
5.7.2. Farmacocinética.....	32
5.7.3. Reacciones adversas.....	32
6. Discusión.....	33
7. Conclusión.....	35
8. Bibliografía.....	36

## INDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Características diferenciales de las especies del genero <i>Brucella</i> .....	7
Tabla 2. Sintomas clinicos en brucelosis aguda .....	12
Tabla 3. Esquema terapéutico para pacientes con brucelosis .....	21

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fuentes de contagio de los casos de brucelosis en México, 1997.....	10
Figura 2. Riesgo ocupacional , casos de brucelosis México en 1997.....	11
Figura 3. Casos de brucelosis humana en México de 1989 a 1997 .....	15
Figura 4. Casos de brucelosis en México, 1997 .....	16
Figura 5. Casos de brucelosis por grupo de edad en México en 1997.....	18
Figura 6. Mecanismo de acción de los fármacos antimicrobianos.....	24
Figura 7. Estructura química de la tetraciclina .....	25
Figura 8. Estructura química de la estreptomicina .....	27
Figura 9. Estructura química de la rifampicina .....	29
Figura 10. Estructura química de la trimetoprim. ....	31

## 1.-INTRODUCCION

En México la brucelosis sigue siendo un problema de salud, ya que de enero a julio de 1998 se han reportado 1323 casos de brucelosis, siendo la principal fuente de contaminación en un 84 % la leche y sus derivados no pasteurizados, afectando a todos los grupos de edad. ( 9 ).

La brucelosis es una enfermedad que afecta principalmente a los animales conocida también como fiebre de Malta, fiebre Ondulante, enfermedad de Bang o fiebre del Mediterráneo, es una zoonosis directa producida por bacterias intracelulares del género *Brucella*.( 22 ).

Las tres especies principales de *Brucella* que afectan al hombre son: *Brucella mellitensis*, *Brucella abortus* y *Brucella suis*. Los países subdesarrollados y áreas mediterráneas se ven afectadas principalmente por *Brucella mellitensis*.( 12,22 ).

Las tetraciclinas combinadas con estreptomycin son considerados como el tratamiento clásico para la brucelosis humana. Recientemente la Organización Mundial de la Salud recomienda la terapia por 6 semanas de doxiciclina más rifampicina como un tratamiento de elección ( 19 ).



## **2.-OBJETIVOS**

Realizar una revisión bibliográfica de la farmacoterapia aplicada a los pacientes con brucelosis.

Conocer las reacciones adversas así como las interacciones farmacológicas causadas por los fármacos administrados en la farmacoterapia.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Debido a que no se siguen las normas establecidas para erradicar la brucelosis animal, esta zoonosis continúa siendo un problema de Salud Pública en México, afectando a la población en general sin importar edad y sexo por estos motivos es importante saber si la farmacoterapia aplicada a pacientes con brucelosis es la adecuada, considerando para ello su eficacia y riesgo.

## 4.-GENERALIDADES.

### 4.1. Brucelosis

#### 4.1.1. Historia:

En el año de 1861 J.A. Morstan en la isla de Malta describió el primer informe sobre los síntomas de la brucelosis humana, en aquel entonces fue denominada fiebre remitente gástrica del Mediterráneo. En 1887 David Bruce, realizó un trabajo en la isla de Malta, en cien casos de una enfermedad desconocida, al analizar los bazos de soldados que fallecieron por esta enfermedad encontró un microorganismo que por sus dimensiones llamo *Micrococcus melitencis*. Zammit descubrió que la fuente infectiva provenía de sangre, leche y orina de las cabras (16).

En 1897 Hughes escribe un libro sobre la brucelosis humana . En éste mismo año un veterinario danes Bagn estudio la causa del aborto contagioso del ganado bovino, encontrando como agente a un bacilo Gram negativo que recibió el nombre de *Brucella abortus* ( 16 ).

En 1920 Aice Evans observó la semejanza en tres especies diferentes a las cuales les dio el nombre del género *Brucella* y actualmente se conocen como *Brucella mellitensis*, *Brucella abortus* y *Brucella suis* que son las que causan brucelosis en el hombre ( 8 ).

En 1921 en México, en el estado de Puebla, Pláceres logra el primer aislamiento de *Brucella*. Los primeros reportes de incidencia de esta infección en los humanos fueron en los años treinta, por estas mismas fechas Ruíz Castañeda proporcionó información acerca del aislamiento, identificación y tratamiento de la brucelosis en humanos (16).

#### 4.1.2. AGENTE ETIOLOGICO

La Brucelosis es una enfermedad zoonotica causada por pequeños bacilos o cocobacilos Gram negativos que pertenecen al género *Brucella*. El género *Brucella* incluye diferentes especies de interes para la patología humana.

La *Brucella mellitensis* con 3 biovares que comúnmente afecta a las cabras, es el agente responsable de la mayoría de los casos humanos diagnosticados bacteriológicamente en un 90 % y se conoce como la especie más patógena e invasiva resultando ser más aguda y grave.

La *Brucella abortus* con 8 biovares, es la responsable de la brucelosis bovina, ésta especie es menos patógena, se ha relacionado hasta ahora con infecciones leves sin complicaciones supurativas con lesiones granulomatosas del sistema reticuloendotelial y se reporta un alto porcentaje de casos sintomáticos.

*Brucella suis*, con sus cuatro biovares que afecta principalmente a los cerdos, tiende a ser crónica en el humano.

La *Brucella canis* con 1 biovar que afecta principalmente al perro, produce una enfermedad leve en el hombre.

La capacidad infectiva de *Brucella ovis* se ha demostrado con certeza en ovinos, pero en humanos sólo hay evidencias a través de estudios serológicos, por lo que no se puede precisar su trascendencia patogénica real (9,12,13).

#### Características del Género

Morfológicamente son colonias convexas, lisas, brillantes y translúcidas, no presentan pigmentación.

Observadas al microscopio por tinción de Gram se observan como pequeños cocobacilos y otras como bastoncillos ( pleomorfismo) ( 12 ).

- Se presentan en pares o pequeños agrupaciones.
- No poseen cápsula.
- No presentan esporas y flagelos.
- Son microorganismos aerobios .
- Miden 0.5 - 0.7 de ancho por 0.6-1.5 micras de largo.
- Oxidasa y catalasa positivos
- Son parásitos intracelulares.
- No son de vida libre y su habitad son los animales , tanto silvestres como domésticos.

Tabla 1. Características diferenciales de las especies del género *Brucella* (4).

Especie	Biotipo	Oxidasa	Necesidad de CO <sub>2</sub>	Producción de H <sub>2</sub> S	Ureasa	Crecimiento en presencia de colorantes					Aglutinación con sueros monoespecíficos		
						Tionina 1:25000	Tionina 1:50000	Safranin a 1:10000	Fucsina 1:50000	Anti-A*	Anti-M**	Anti-R***	
<i>B. melitensis</i>	1	+	-	-	v	+	+	+	+	+	-	+	-
	2	+	-	-	v	+	+	+	+	+	+	-	-
	3	+	-	-	v	+	+	+	+	+	+	-	-
<i>B. abortus</i>	1	+	+	+	1-2h	-	-	+	+	+	-	-	-
	2	+	+	+	1-2h	-	-	v	-	+	-	-	-
	3	+	+	+	1-2h	+	+	+	+	+	-	-	-
	4	+	+	+	1-2h	-	-	+	+	+	-	+	-
	5	+	-	-	1-2h	-	-	+	+	+	+	+	-
	6	+	-	-	1-2h	-	-	+	+	+	+	+	-
<i>B. suis</i>	1	+	+	+	1-2h	-	-	+	+	+	+	-	-
	2	+	-	+	0-30min	+	+	-	+	+	-	-	-
	3	+	-	-	0-30 min	-	-	-	-	+	-	-	-
	4	+	-	-	0-30 min	+	+	-	+	+	-	-	-
	5	+	-	-	0-30min	+	+	-	+	+	-	-	-
<i>B. canis</i>	No	+	-	-	0-30min	+	+	+	+	-	-	-	+
<i>B. ovis</i>	No	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+
<i>B. neotomae</i>	No	+	-	+	0-30min	-	-	-	-	-	-	-	-

(+), Positivo

(-), Negativo

(v), Variable, 50% positivos

+(+), Variable, la mayoría positivos

-(-), Variable, la mayoría negativos

\* Lipopolisacárido A (sólo en cepas lisas)

\*\* Lipopolisacárido M (sólo en cepas lisas)

\*\*\* Antígeno de cepas rugosas

### 4.1.3. PATOGENICIDAD

Las brucelas tienen varios factores de virulencia cuyos mecanismos no están bien definidos. Se sabe que es capaz de invadir las membranas mucosas, resistir los efectos letales del plasma sanguíneo normal, promueve su propio ingreso a las células fagocíticas, alterar o evitar la inducción de las respuestas inmunes protectoras, coloniza y se replica en el interior de las células especializadas de la placenta de animales.

Las cepas cuyas colonias son lisas, debido a que las bacterias tienen en su superficie abundantes lipopolisacáridos (LPS), son más virulentas que las rugosas que son deficientes de (LPS). La sobrevivencia intracelular de las bacterias lisas se ha relacionado con su capacidad para evitar o limitar la fusión entre el fagosoma y los lisosomas (12).

La *Brucella* invade a través de los conductos linfáticos y es transportada dentro de los leucocitos polimorfonucleares en los que se reproduce. Parte de las bacterias son destruidas al llegar a los ganglios linfáticos regionales liberando material antigénico que activa el mecanismo formador de anticuerpos y condiciona la hipersensibilidad específica de los fagocitos mononucleares. Las bacterias que no son destruidas tienen la capacidad de multiplicarse dentro de los macrófagos llegando a producir lisis de los mismos y al quedar las bacterias libres éstas son más fácilmente fagocitadas, incrementando su capacidad para sobrevivir y multiplicarse dentro de los fagocitos.

Después de que la bacteria atraviesa la barrera linfática, llega a la circulación sistémica a través del conducto torácico invadiendo principalmente las células del sistema retículo endotelial del hígado, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos y riñón.

Las manifestaciones clínicas se deben a la liberación de una endotoxina y al grado de hipersensibilidad a los antígenos brucelares.

La liberación de las bacterias de la célula infectada pueden sobrepasar la capacidad fagocítica llegando a una fase de multiplicación extracelular(13,15,23 ).

#### **4.1.4. ENFERMEDAD**

##### **Fuentes de Transmisión**

La transmisión de la brucelosis al hombre y su prevalencia en las distintas áreas geográficas, dependen de factores tales como las especies de *Brucella* presentes en la región, las condiciones climáticas, la distribución de la población en riesgo, los tipos de producción pecuaria, los métodos de procesamiento de la leche para obtener derivados, los hábitos alimentarios locales y las normas de higiene persona (12,22 ).

Las vías comprobadas por las cuales el humano se infecta con las especies de *Brucella* son : la ingestión , el contacto directo , la inhalación y la inoculación accidental, donde cada una tendrá mayor participación dependiendo del grupo humano involucrado (12).

- 1) Por ingestión. Es la causa más frecuente de infección causada por el consumo de leche y productos lácteos no pasteurizados provenientes de ovejas , cabras y vacas. De acuerdo con la fuente de contagio en 1997 el 40 % de los enfermos reportó el consumo de leche; también el 40% manifestó haber consumido queso fresco y 4 % señaló a otros productos lácteos como fuente de infección, de ello se deriva que el 84% de los pacientes enfermaron por consumir alimentos no sujetos al proceso de pasteurización ( Figura 1) ( 9,12,22 ).



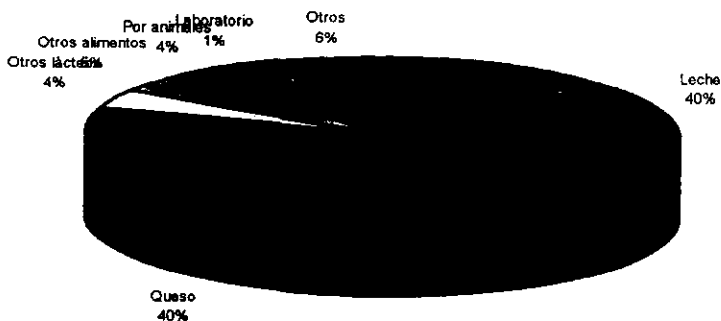


Figura 1. Fuente de contagio de los casos de brucelosis en México en 1997 (9).

- 2) Contacto Directo: Es debido al manejo de animales infectados o que han tenido abortos donde se encuentran millones de brucelas vivas que penetran fácilmente a través de conjuntiva, piel maltratada, cortada o reblandecida.
- 3) Por inhalación. Por inhalación de excremento seco, pelo y polvo de los corrales, materiales desecados de animales enfermos, además por aspirar aerosoles formados al manipular suspensiones de brucelas vivas en el laboratorio, así mismo puede ocurrir una autoinoculación accidental durante el manejo de vacunas en el campo. Por lo tanto se considera una enfermedad de tipo profesional ( 12,22 ).

En la enfermedad de tipo ocupacional se ha reportado que el 27% de los casos tenían actividades relacionadas con el campo (ordeñadores, pastores, dueños de ganado, trabajadores de rastro y fabricantes de queso); 39 % de los casos fueron amas de casa y escolares y 7 % comerciantes de lácteos (Figura 2) (9).

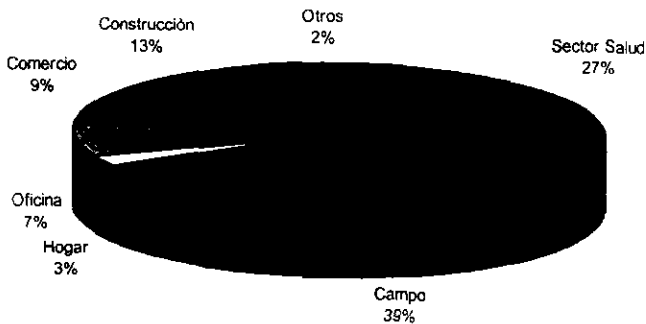


Figura 2. Riesgo ocupacional , casos de brucelosis en México en 1997 (9).

### Manifestaciones Clínicas

La brucelosis se presenta como una infección localizada o sistémica, que involucra todos los órganos del cuerpo humano. Los síntomas suelen ser inespecíficos tales como: cefalea, escalofríos, malestar general, anorexia, fiebre, mialgias, artralgias.

Los signos clínicos habituales son : fiebre, linfadenopatías moderada y ocasionalmente hepatoesplenomegalia. Si la evolución progresa, la enfermedad puede afectar un órgano específico, principalmente del sistema retículo endotelial, o bien dar complicaciones a nivel osteoarticular, gastrointestinal, hepatobiliar, pulmonar, genitourinario, neurológico o cardiovascular. La expresión clínica puede ser breve y autolimitada, caracterizada por una fase bacterémica aguda, subclínica y crónica (1,12,22,29).

Fase aguda: Presencia de fatiga, escalofríos, dolor de articulaciones , sudoraciones nocturnas , siendo el principal síntoma la fiebre alta (Tabla 2).

Subclínica: Por lo general no hay síntomas o son tan leves que pasan inadvertidos.

Crónica: Las manifestaciones duran hasta cuatro meses, se presentan manifestaciones de tipo intestinal, osteoarticular y neurológico.

Tabla 2. Síntomas clínicos en Brucelosis Aguda (16 ).

Síntomas	Crosby E. et al.	Samra Y. et al.	Madkour M. et al.	Hospital Infectología C. M. la Raza.
	%	%	%	%
Fiebre	95	100	93	100
Diaforesis	68	90	87	100
Cefalea	63	90	80	100
Artralgia	55	37	86	100
Pérdida de peso	21	-	65	26
Hepatomegalia	87	40	16	10
Esplenomegalia	61	60	15	10
Linfoadenopatía	50	21	18	2

El período de incubación es generalmente de 2 a 3 semanas, aunque llega a ser hasta de 3 a 4 meses. Por ello y por que no existen signos o síntomas característicos se sospechar de brucelosis en aquellos individuos que reportan alguna de las siguientes características:

- \* Sean originarios de zonas endémicas.
- \* Tengan antecedentes recientes de permanencia en zonas endémicas.
- \* Hayan tenido contacto directo con animales de zonas endémicas .
- \* Hayan ingerido productos lácteos no pasteurizados o de origen dudoso .

\* Presentan uno o más de los siguientes síntomas: fiebre, escalofríos, sudoraciones nocturnas , malestar general, mialgias, artralgias , cefalea y debilidad ( 16 ).

#### 4.1.5. DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la Brucelosis se realiza de tres formas (13,16):

- 1) Clínico
- 2) Bacteriológico
- 3) Serológico.

- 1) El diagnóstico clínico se realiza de acuerdo a las manifestaciones clínicas que presenta el paciente en cada una de las etapas de la enfermedad, por lo tanto lo realiza el médico.
- 2) El diagnóstico Bacteriológico se lleva acabo mediante métodos directos como son:

Aislamiento en medios de cultivo.

- Identificación de especies por características fenotípicas.
- Identificación de biovariedades con anticuerpos monoespecíficos.
- Tipificación con fagos.

Amplificación del genoma por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).

- 3) El diagnóstico serológico se realiza por métodos indirectos, es muy importante ya que el diagnóstico bacteriológico presenta una desventaja pues los cultivos no siempre son positivos , principalmente en algunas formas clínicas de la enfermedad, así mismo, el crecimiento del género *Brucella* es lento.

Demostración de anticuerpos específicos en el enfermo.

- Aglutinación de bacterias teñidas con rosa de Bengala (Prueba con antígeno Rosa de Bengala; prueba de tarjeta)
- Aglutinación de bacterias no teñidas, Prueba de Aglutinación Estándar ( SAT).
- Aglutinación de bacterias no teñidas en presencia de un agente reductor, Prueba del 2-Mercaptoetanol ( 2-ME ).
- Fijación de complemento.
- ELISA.

#### 4.1.6. EPIDEMIOLOGIA

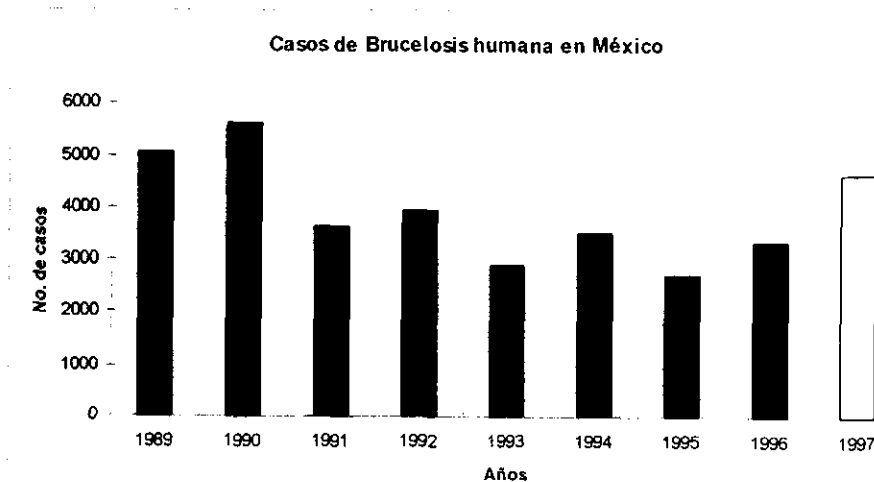
La Brucelosis es una zoonosis ampliamente distribuida en el mundo , afecta principalmente a países con ganado caprino y ovino (12). El comportamiento epidemiológico refiere que en el 66.4% de los casos en personas se transmite por ganado caprino ( *Brucella melitensis*) (10).

La brucelosis se encuentra entre las enfermedades que deberían estar ya controladas en nuestro país, sin embargo aun afecta anualmente al 8 % de la población ganadera del país aproximadamente.

En 1989 se registraron 5 068 casos ( tasa de 6.4 por 100 000 habitantes); en 1990 se registraron 5 620 casos ( tasa de 6.9 por 100 000 habitantes); en 1996 se registraron 3 362 casos ( tasa de 3.6 por 100 000 habitantes) y en 1997 se registraron 4 643 casos ( tasa 3.6 % por 100 000 habitantes). Hasta la semana epidemiológica 27 de 1998 de habían reportado 1 323 casos ( tasa de 1.4 por 100 000 habitantes) (Figura3) (9,10).

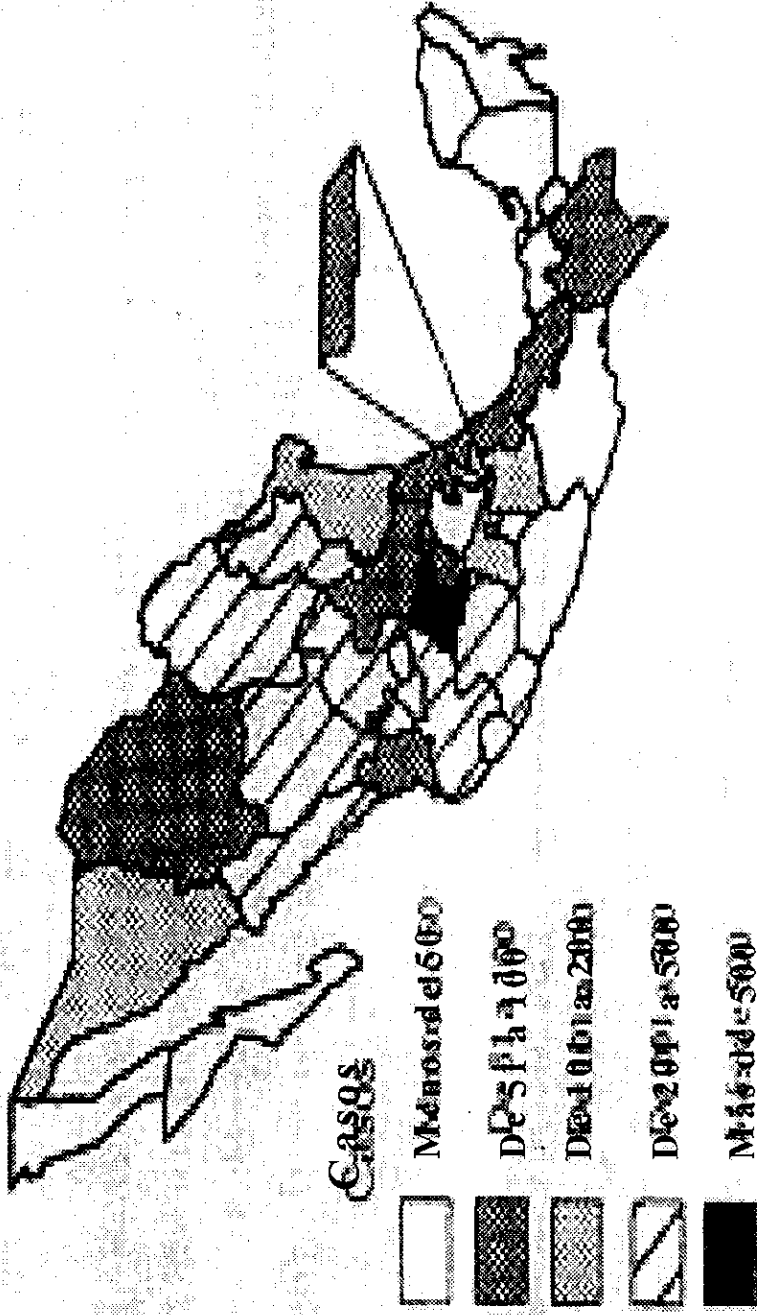
En 1997 los Estados de la República Mexicana que ocuparon los primeros ocho lugares con tasa de 100 000 habitantes fueron: Guanajuatao (25.36); Zacatecas ( 20.13); Chihuahua (18.37); Durango ( 14.75); Sinaloa (10.58); Coahuila (9.68); Nuevo León (9.23); y Nayarit (9.14) (Figura 4) (9,10).

Figura 3. Casos de Brucelosis Humana en México de 1989 a 1997 (9).



Entre los grupos de edad más afectados están con un 31% de 25 a 44 años y en un 21% de 15 a 24 años; sin embargo, se reportaron casos en todos los grupos de edad (Figura 5) (9).

Figura 4. Casos de Brucelosis en México en 1997



#### **4.1.7. MEDIDAS DE PREVENCIÓN**

Promover en la población cambios de hábitos higiénicos y alimenticios para reducir la probabilidad de contraer brucelosis.

Orientar a los individuos susceptibles sobre las medidas de prevención tales como:

- Consumo de leche pasteurizada o hervida, y rechazar productos lácteos de dudosa procedencia.
- Elaboración de productos lácteos con leche hervida o pasteurizada.
- Limitación de convivencia estrecha con animales.
- Lavado de manos con agua y jabón antes de comer y después del contacto con los animales o sus productos, subproductos y desechos.
- Limpieza, desinfección y separación con cercas de los lugares para la crianza del ganado ( caprino, bovino y ovino).
- Identificación y eliminación de animales enfermos y vacunación al ganado susceptible (12).



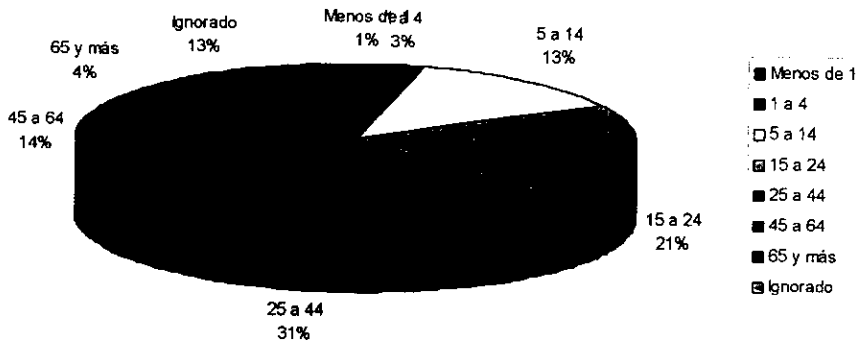


Figura 5 . Casos de Brucelosis por grupo de edad en México en 1997 (9).

## 5. FARMACOTERAPIA

Se refiere al uso de fármacos en el tratamiento y prevención de la enfermedad. Muchos fármacos estimulan o deprimen la función bioquímica o fisiológica del hombre en forma bastante reproducible para aliviar los síntomas o alterar favorablemente el curso de la enfermedad. La farmacoterapia ha de basarse racionalmente en la correlación de las acciones y efectos de los medicamentos con los aspectos fisiopatológicos, bioquímicos y microbiológicos de la enfermedad (17).

## 5.1. TRATAMIENTO Y CONTROL

Los casos severos de brucelosis aguda se tratan en el hospital, dado que requieren de terapia de apoyo y de un seguimiento cuidadoso del tratamiento. Los casos menos severos pueden tratarse ambulatoriamente. Los antimicrobianos de elección recomendados por la NOM-022-SSA2-1994 ( Norma Oficial Mexican), son la tetraciclinas y la estreptomycin en el caso de adultos; en mujeres embarazadas, niños y ancianos se recomienda rifampicina y trimetoprim -sulfametoxazol y en recaídas o falta de una pronta recuperación se indica el uso de doxiciclina y rifampicina. Hasta la fecha no se dispone de una buena vacuna para uso en el humano (2,6,7,19,20,22,24,25,26,27).

El tratamiento del paciente sospechoso o confirmado deberá ser prescrito por el médico o por personal debidamente capacitado.

Los medicamentos que se utilicen en el tratamiento de brucelosis deberán ser los indicados en el esquema seleccionado.

## 5.2. ESQUEMA TERAPEUTICO

ESQUEMA A: Tetraciclina y Estreptomycin de primera elección en ADULTOS (Cuadro 3.)

ESQUEMA B: Rifampicina y Trimetoprim-Sulfametoxazol, indicado en NIÑOS, MUJERES EMBARAZADAS (después del primer trimestre) . (Cuadro 3. )

ESQUEMA C: Doxiciclina y Rifampicina, en los casos que se presenta resistencia a los esquemas A, B, o en los que la enfermedad presenta evolución prolongada (Cuadro 3.)

La eficacia del tratamiento indicado una vez terminada su aplicación , se valora mediante los siguientes puntos:

- Ausencia de signos y síntomas.
- Disminución de los títulos de anticuerpos medidos por la prueba de SAT y de 2-ME.

En caso de persistir los signos y síntomas, los títulos de las pruebas serológicas se mantienen o aumentan o se presentan recaídas. En tales casos se deberá:

- Administrar el esquema elegido inicialmente hasta dos veces más con intervalos de una semana de descanso entre cada uno.
  
- Si aun después de repetir dos veces más el mismo esquema, persiste la sintomatología y los títulos serológicos no han descendido, se administrará cualquiera de los otros dos esquemas disponibles, como si se tratara de un caso nuevo (22).

Tabla 3. Esquema terapéutico para pacientes con brucelosis establecido en la NOM-022-SSA2-1994.

Esquema A	Dosificación	Observaciones
Tetraciclina Tabs. o Comp. 250 mg. Estreptomicina Fco. Amp. 1 gr.	Tetraciclina 500 mg. Cada 6 horas por 21 días + Estreptomicina 1 gr cada 24 horas por 21 días.	La tetraciclina debe tomarse 2 horas antes de los alimentos. No con leche y antiácidos. Suspender la estreptomicina si se presenta vértigo.
Esquema B Rifampicina Caps. 300 mg. Trimetoprim con Sulfametoxazol Comp. o Tabs. 80/ 400 mg.	Rifampicina 300 mg. Cada 8 horas por 21 días (20mg./Kg/d). Trimetrop rim con Sulfametoxazol 2 tabletas cada 12 horas por 21 días. Niños = 8-40 mg/Kg 7 d. Adultos = 320-1600 mg /Kg/d.	La rifampicina disminuye el efecto de los anticonceptivos, anticoagulantes e hipoglucemiantes. Realizar biometría hemática para seguimiento de ácido fólico
Esquema C Doxiciclina 100 mg. Rifampicina 300 mg.	Doxiciclina 200 mg. Cada 24 horas por 6 semanas. ( 4-5 mg / Kg/d ). Rifampicina 600-900 mg. Cada 24 horas por 6 semanas.	La doxiciclina debe tomarse 2 horas antes de los alimentos no con leche ni antiácidos. La rifampicina disminuye el efecto de los anticonceptivos, anticoagulantes e hipoglucemiantes.

### 5.3. MECANISMOS DE ACCION

#### Características de los Antibacterianos

Los antibacterianos son compuestos de bajo peso molecular que destruyen o inhiben el crecimiento de la bacteria. La mayor parte de los antibacterianos son producidos por microorganismos, especialmente por *Streptomyces spp.* y *fungi*, los cuales son utilizados para terapias en infecciones humanas, un antibiótico tiene que satisfacer un número de criterios. En la mayor parte de las aplicaciones, el antibiótico debe ser de amplio espectro, es decir, que pueden destruir o inhibir el crecimiento de diferentes tipos de bacterias. Los antibacterianos de amplio espectro son útiles puesto que los mismos síntomas pueden ser causados por diferentes especies bacterianas, y no siempre es posible esperar el aislamiento e identificación del microorganismo causante de la enfermedad, antes de iniciar la terapia. Los antibacterianos de amplio espectro tienen una importante desventaja, ya que éstos no solo atacan al patógeno sino también reducen el número de microbiota normal. Por lo tanto esto puede volver a permitir al patógeno desarrollarse y causar nuevamente la enfermedad.

Los antibacterianos que matan las bacterias se les llama bactericidas, y los que sólo inhiben el crecimiento se les llama bacteriostáticos (30).

#### Mecanismo de Acción

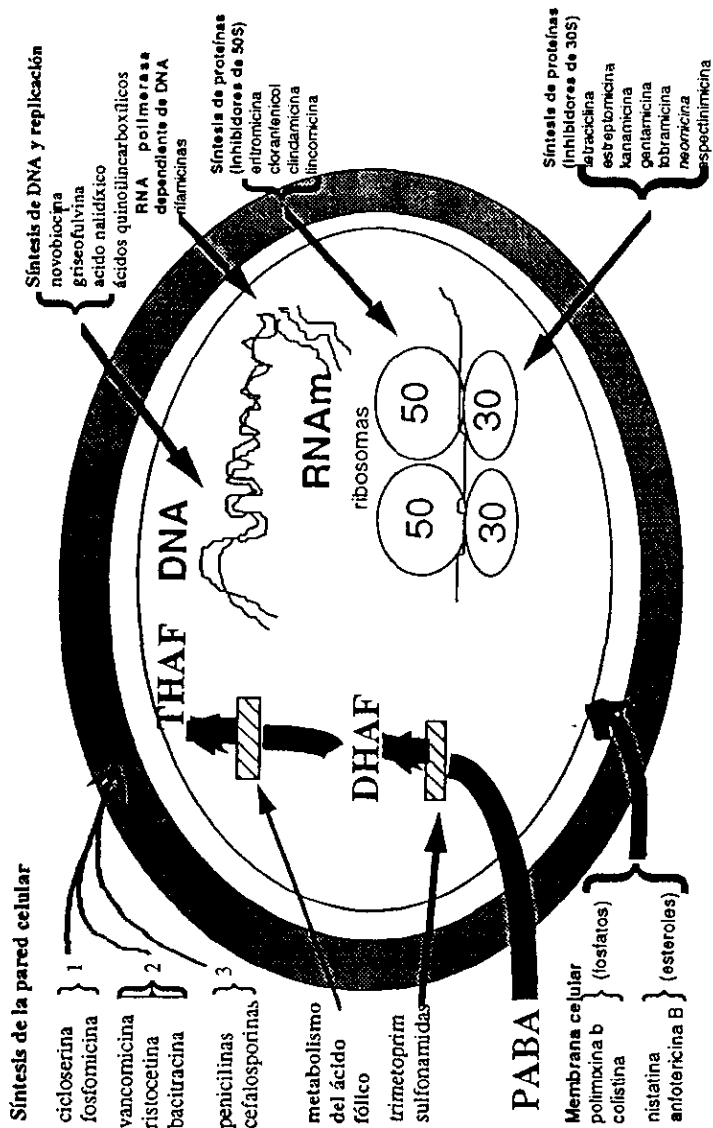
Para que un antibacteriano ejerza su acción es necesario que llegue al foco infeccioso, penetre a las bacterias y alcance intracelularmente la concentración necesaria. La entrada en la bacteria se puede lograr por difusión o transporte activo. Una vez dentro del microorganismo, la actividad del antibiótico puede ser : bacteriostático o bactericida.

Los antibacterianos de uso clínico pueden ejercer su acción en las siguientes estructuras o funciones:

- 1.- Inhibición en la síntesis de la pared celular.
- 2.- Inhibición en la síntesis de DNA y replicación.
- 3.- Inhibición en la síntesis de proteínas ( inhibidores de 50S).
- 4.- Inhibición en la síntesis de proteínas ( inhibidores de 30S).
- 5.- Inhibición en RNA polimerasa dependiente de DNA.(Figura 6.)

En los puntos siguientes se revisan los mecanismos de acción , farmacocinética y reacciones adversas de cada uno de los antibacterianos involucrados en el esquema terapéutico para Brucelosis.

# SITIOS DE ACCION DE LOS FARMACOS ANTIMICROBIANOS



## 5.4. TETRACICLINA

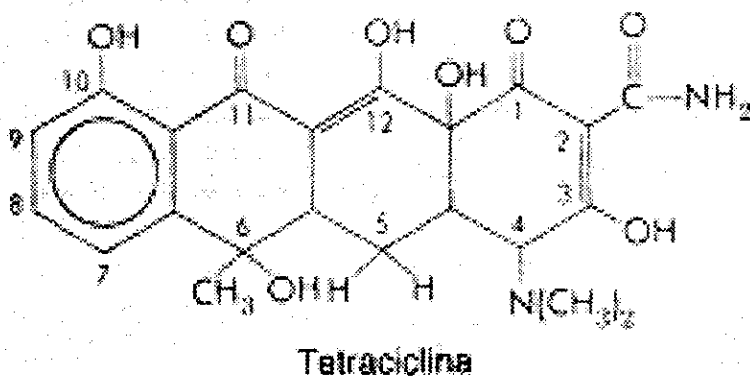


Figura 7. Estructura química de la Tetraciclina.

Las tetraciclinas son derivados estrechamente análogos del naftaceno carboxano policiclina. La clortetraciclina y la oxitetraciclina son elaboradas por *Streptomyces aureofaciens* y *Streptomyces rimosus*, respectivamente (17,30).

### 5.4.1. Mecanismo de Acción

Las tetraciclinas actúan inhibiendo la síntesis de proteínas en las bacterias. En el proceso de translación, se fijan específicamente a ribosomas a nivel de la subunidad 30 S e impiden la unión del complejo ácido ribonucleico de transferencia (ARN t) - aminoácido con el complejo RNA m - subunidad 30 S, lo que transforma la formación de polipéptidos (o sea las proteínas bacterianas) bajo la dirección del RNA m y como consecuencia, la alteración de las funciones bacterianas que dependen de la síntesis correcta de las enzimas y componentes celulares fundamentalmente (17,30).



### **5.4.2. Farmacocinética**

Absorción. La tetraciclinas se absorben fácilmente del tracto intestinal, pero no en su totalidad. Por ejemplo la clortetraciclina de una dosis oral que se absorbe cuando el estomago esta vacio es mínima (30%).

La absorción de éstos agentes se diferencia en grados variables con la leche y los productos lácteos.

Distribución. Se unen en diversos grados a las proteínas del plasma y se concentran en el hígado y se excretan por medio de la bilis al intestino, del cual se reabsorben parcialmente.

Excreción. Todas las tetraciclinas se excretan por la orina y las heces, y la vía principal para casi todas estas es el riñón.

Como la depuración metabólica renal de estos fármacos se hace por filtración glomerular, su excreción se afecta significativamente con el estado de la función renal (17).

### **5.4.3. Reacciones Adversas**

Todas la tetraciclinas causan a veces diversas reacciones cutáneas como erupción morbiliforme, urticaria y dermatitis exfoliativa generalizada. Entre las respuestas alérgicas más serias están el angiodema y la anafilaxia; también la administración bucal de estos agentes pueden dar reacciones anafilactoides.

Otros efectos como ardor de ojos, queilosis, lengua parda o negra, prurito anal o vulvar y vaginitis persisten durante semanas o meses después de acabar la terapéutica. Estos antibióticos causan a veces fiebre de grado variable y eosinofilia (17).

## 5.5. ESTREPTOMICINA

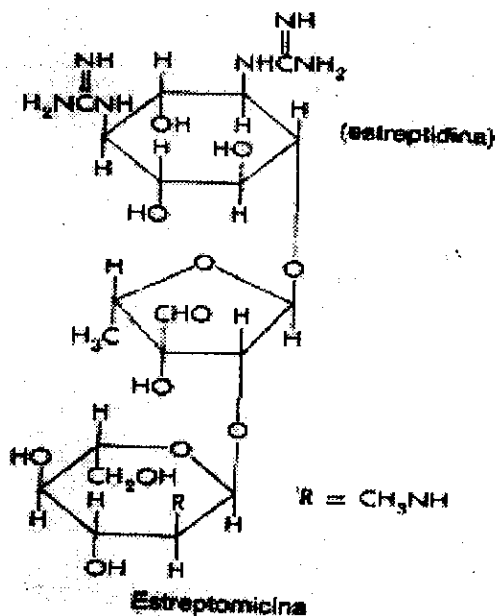


Figura 8. Estructura química de la Estreptomina.

La estreptomina y al dihidroestreptomina difieren de los demás antibióticos aminoglucosidos por que contienen estreptidina en lugar de 2-deoxiestreptamina y por que el amnociclitol no está en posición central.

### 5.5.1. Mecanismo de Acción

La estreptomina y otros aminoglucosidos actúan directamente en los ribosomas , donde inhiben la síntesis de las proteínas y quebrantan la fidelidad de la traslación del código genético . El resultado principal de la acción de la estreptomina parece ser evitar la polimerización de aminoácidos después de formado el complejo inicial . El lugar de acción de la estreptomina es la subunidad ribosómica 30 S , y mutaciones en el código genético para una proteína específica de ésta subunidad (P10) controlan la fijación del antibiótico al ribosoma y la sensibilidad del microorganismo al fármaco (17,30).

### **5.5.2. Farmacocinética**

**Absorción.** Los aminoglucosidos son cationes muy polares y por lo tanto se absorben muy poco del tracto intestinal. Menos del 1% de una dosis se absorbe después de la administración oral o rectal .

Todos estos antibióticos se absorben rápidamente de los sitios de inyección intramuscular y subcutánea. Dando concentraciones plasmáticas máximas después de 30 a 90 minutos.

**Distribución.** Es insignificante la unión de los aminoglucosidos a la albúmina del plasma , cuando un tercio de la estreptomina puede unirse a ella.

**Excreción .** Se eliminan casi totalmente por filtración glomerular, y se alcanzan concentraciones urinarias de 50 a 200 microgramos/ml. Aproximadamente del 50 al 60 % de una dosis de administración se excretan sin cambios durante las primeras 24 horas , y casi todas aparecen en las primeras 12 horas.

### **5.5.3. Reacciones Adversas**

Como todos los demás antimicrobianos , la estreptomina produce tres tipos de efectos secundarios : reacciones de hipersensibilización, efectos tóxicos dependientes de la dosis , y los que resultan de alteraciones biológicas en el huésped.

Entre la diversas reacciones de hipersensibilidad que puede provocar la administración de estreptomina están las siguientes : erupción cutánea , eosinofilia, fiebre, dermatitis exfoliativa, estomatitis y choque anafiláctico (17).

## 5.6. RIFAMPICINA

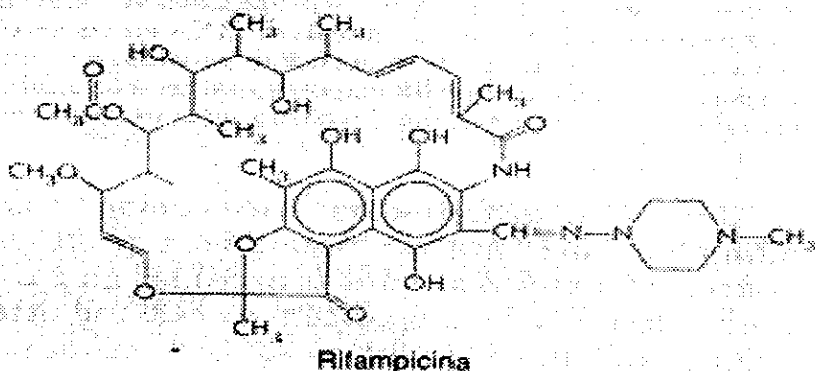


Figura 9. Estructura química de la Rifampicina.

La rifampicina es un ion bipolar, soluble en solventes orgánicos y en agua de pH ácidos. Son un grupo de antibióticos macrocíclicos complejos estructurales similares producidos por el *Streptomyces mediterranei*. Es un importante fármaco, el cual presenta una importante actividad antibrucelar in vitro así como una buena difusión a través del tejido y una buena capacidad intracelular (17,30).

### 5.6.1. Mecanismo de Acción

La rifampicina inhibe la RNA polimerasa dependiente del DNA de las micobacterias y otros microorganismos llevando a la supresión de la iniciación de la formación de cadenas (pero no de la elongación de las mismas) en la síntesis de RNA. Más específicamente, la subunidad beta de este complejo enzimático es el sitio de acción del fármaco (17,30).

### **5.6.2. Farmacocinética**

Absorción. La rifampicina es absorbida en un 100% tras su administración oral, los alimentos retardan la absorción , las concentraciones máximas plasmáticas se alcanzan de 2 a 4 horas .

Se distribuyen ampliamente en el organismo o incluso en el líquido cefalorraquídeo, el 98 % se fija a las proteínas plasmáticas , después de su absorción en el tubo digestivo la rifampicina es eliminada rápidamente con la bilis y se establece una circulación enterohepática, convirtiéndose poco a poco en un metabolito con actividad antibacteriana, cerca de 65% de la dosis es excretada por la vía biliar-fecal y el resto por la orina.

### **5.6.3. Reacciones Adversas**

La rifampicina no causa efectos indeseables con gran frecuencia cuando se administra a las dosis recomendadas. El problema más notable es la presencia de ictericia.

Los trastornos gastrointestinales producidos son molestias epigástricas, náuseas, vómito, calambres abdominales, meteorismo y diarrea.

Los trastornos relacionados con el sistema nervioso son fatiga, vértigo, cefalea, somnolencia (17).

## 5.7. TRIMETOPRIM - SULFAMETOXAZOL

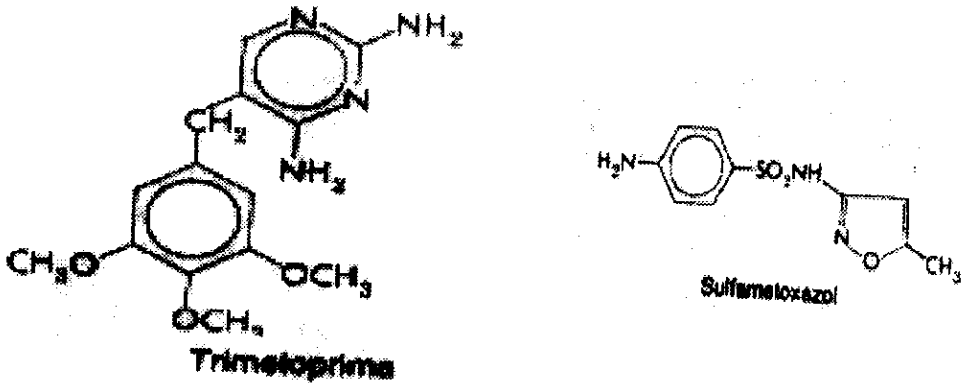


Figura 10. Estructura química del Trimetoprim y Sulfametoxazol.

### 4.7.1. Mecanismo de Acción

La actividad antimicrobiana de la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol resulta de sus interacciones sobre dos etapas de la vía enzimática para la síntesis de ácido tetrahidrofólico. La sulfamida inhibe la incorporación de PABA en el ácido fólico, y el trimetoprim inhibe la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Esta última es la forma de folato esencial para reacciones de transferencia de un carbono. Las células de mamíferos utilizan folatos preformados de la dieta y no sintetizan el compuesto. Además, trimetoprim es un inhibidor muy selectivo de la reductasa de dihidrofolato de organismos inferiores.

### 5.7.2. Farmacocinética

**Absorción.** Después de una sola dosis oral del preparado combinado, el trimetoprim se absorbe más rápidamente que el sulfametoxazol. La administración simultánea de los fármacos parece hacer mas lenta la absorción del sulfametoxazol. Las concentraciones sanguíneas máximas de trimetoprim se alcanzan generalmente a las 2 horas en casi todos los pacientes , y los de sulfametoxazol se observan 4 horas después de una sola dosis oral.

**Distribución.** El trimetoprim tiene rápida distribución y concentración en los tejidos, y aproximadamente el 70% se une a las proteínas del plasma en presencia de sulfametoxazol . El volumen de distribución del trimetoprim es unas seis veces mayor que el de sulfametoxazol. Altas concentraciones de cada componente de la mezcla se encuentran en la bilis. Un 65% de sulfametoxazol se une a la proteína del plasma.

**Excreción.** El 60% de trimetoprim administrado y del 25 a 50% del sulfametoxazol, se excretan por orina en 24 horas . Los índices de excreción y las concentraciones urinarias de ambos compuestos son mucho menores en los pacientes con uremia.

### 5.7.3. Reacciones Adversas

No esta demostrado que la mezcla trimetoprim -sulfametoxazol, administrado en las dosis recomendadas , provoque deficiencia de folato en personas normales. Sin embargo , el margen entre toxicidad para bacterias y para el hombre puede ser relativamente estrecho cuando las células del paciente son deficientes en folato . En tales casos , trimetoprim-sulfametoxazol puede causar o desencadenar megaloblastosis, leucopenia, o trombocitopenia.

## 6. DISCUSION

En el tratamiento de la Brucelosis se han utilizado múltiples fármacos; sin embargo, no todos han sido eficaces, debido a que la *Brucella* es un patógeno facultativo intracelular, por lo que se requiere una adecuada penetración del fármaco a nivel celular para afectar a la bacteria. Al no tomar en cuenta éste importante factor, el porcentaje de recaídas suele ser considerable (18).

En 1970, la Organización Mundial de la Salud recomienda como tratamiento la combinación de 2 g de tetraciclina vía oral al día durante tres semanas, junto con 1 g de estreptomina intramuscular durante dos semanas. Esta misma terapia es la recomendada actualmente por la NOM-022-SSA2-1994 (Esquema A tabla 3). Varios estudios realizados han demostrado que con éste régimen, el porcentaje de recaídas era al rededor del 10%. Las modificaciones en su posología han culminado con el esquema de elección actualmente recomendado, el cual consiste en la combinación de tetraciclina oral, 500 mg cada seis horas durante 6 semanas, más estreptomina, 1.0g intramuscular al día durante tres semanas, con la cual se logra la menor tasa de recaídas (5%). En lugar de tetraciclina convencional se puede utilizar doxiciclina, 200 mg por día vía oral durante el mismo periodo (20,22).

Los estudios clínicos realizados con el uso de trimetoprim-sulfametoxazol como monoterapia muestran la pobre eficacia del fármaco, con recaídas hasta del 30%, por lo cual no se recomienda en la enfermedad no complicada. En cambio, en niños sí se utiliza la combinación de rifampicina más trimetoprim-sulfametoxazol durante 6 semanas, con la que se presentó 5.9% recaídas. Este mismo esquema está recomendado por la NOM-022-SSA2-1994 durante la gestación pero estudios realizados han demostrado algunos riesgos que se pueden presentara en éstos casos como son: hemorragias posparto en la madre y postnatales en el recién nacido, malformación fetal así como anemia macrocítica en mujeres embarazadas quienes son deficientes de folato (11,18,20,22).



Según la Organización Mundial de la salud la mejor alternativa para mejorar los resultados terapéuticos del esquema A de la tabla 3 , es el propuesto en 1986, en el cual se combina doxiciclina oral , 200 mg por día, más rifampicina oral, 600 mg por día, durante seis semanas . Esquema terapéutico recomendado actualmente por la NOM-022-SSA2-1994 (esquema C del tabla 3 ). Sin embargo , este esquema tiene una mayor tasa de recaídas de acuerdo con la mayoría de los estudios publicados ( 16% de recaídas). Lo anterior probablemente se deba a la interacción farmacocinética que sucede por el uso concomitante de rifampicina y doxiciclina, la que ocasiona reducción de los niveles plasmáticos de doxiciclina; esta alteración no sobreviene con la combinación de doxiciclina y estreptomina por lo que el número de recaídas es menor al de la combinación doxiciclina-rifampicina ya que éste es de 5.3%, por lo que se sugiere que ésta combinación debe ser seriamente considerada en el tratamiento de elección para la brucelosis aguda (3,6,7,20,22,25,26,27 ).

El uso de rifampicina, como monoterapia no se recomienda por la posibilidad de inducir resistencia además de la tasa elevada de recaídas que son de 0 a 25% dependiendo de la duración del tratamiento y características del paciente (5,7,20,25 ).

## 7. CONCLUSIONES

- Debido a una mala vigilancia epidemiológica, preventiva y de control la Brucelosis Humana sigue siendo un problema de Salud Pública en México.
- Para que un antimicrobiano ejerza su acción debe llegar al foco de infección , penetrar a las bacterias y alcanzar intracelularmente la concentración necesaria.
- Para la selección de un fármaco se deben de tomar en cuenta los siguientes criterios más importantes : eficacia, reacciones adversas, y uso múltiple.
- Entre los factores que se deben tomar en cuenta de un paciente para su prescripción son edad , sexo y gestación .
- Para un mejor resultado en el esquema A del cuadro 3 ( Tratamientos recomendado para adultos ) el tiempo de tratamiento con tetraciclina se debe extender tres semanas más.
- El tratamiento descrito en el esquema C , no es el más recomendado ya que éste se puede mejorar con una combinación de doxiciclina-estreptomicina.
- El fracaso de una terapia antimicrobiana para la cura de brucelosis en humanos puede ser atribuida a varias causas como son : dosis inadecuadas, duración del tratamiento , fracaso en el cumplimiento del tratamiento y uso de tratamiento en casos no comprobados.
- No se recomienda una monoterapia por la posibilidad de crear resistencia, además por la elevada tasa de recaídas que se presentan.

## 8. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ariza J. Brucellosis. *Cair Op Infect Dis* 1996;9:126-131.
- 2.-Ariza J, Gudiol F, Pallares R. Viladrich PF . Rufi G. Corrediora J, Miravittles Mr. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampicin or doxycycline plus streptomycin. *Ann Intern Med* . 1992;117:25-30.
- 3.-Ariza J , Corredoira J, Pallares R, et al. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis*. 1995; 20:1241-9.
- 4.-Balows A. et al. *Manual of Clinical Microbiology*. Fifth Edition American Society for Microbiology Washiton D.C. 1991 384-395, 457-462.
- 5.-Bertrand .0 Antibiotic treatment of brucellosis *presse . Med* 1994;23:1128-1131.
- 6.-Cisneros JM, Viciano P, Colmero J, Pachon J, Martínez C, Alarcón A. Multicenter prospective study of treatment of *Brucella melitensis* brucellosis with doxycycline for 6 weeks and streptomycin for 2 weeks. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:881-3.
- 7.-Colmeneo JD, Fernández Gallardo LC, Agúndez JA, et al. Possible implications of doxycycline -rifampin interaction for treatment of brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994; 38:2798-2802.
- 8.-Dulbeco D. *Tratado de Microbiología* .Salvat Editores, Segunda edición. España 838-843.
- 9.- *Epidemiología. Sistema Unico de Información. La Brucelosis como Problema de Salud Pública en México*. 1998: 15, 31.
- 10.- *Epidemiología. Sistema Unico de Información. Programa de Zoonosis*. 1997: 14,40.

- 11.-Hall, W.H. Modern chemotherapy for brucellosis in humans. *Rev Infect Dis* 1990; 12:1060-1099.
- 12.- Hernández Monroy I. *Manúal de Procedimientos de Laboratorio . Brucelosis* 19. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Secretaría de Agricultura, Ganadería y Desarrollo Rural. Primera Edición 1996.
- 13.- Jawetz. *Microbiología Médica*. Editorial Manual Moderno, México, D.F. 1995 p.p. 288-2991.
- 14.-Kumana CR, et al. Parenteral aminoglycoside therapy. Seletion adminstratirion and monitoring. *Drugs* 1994; 47:902-13.
- 15.- Kumate J, Gutiérrez G. *Manual de Infectología* 11ª Edición. México; Editorial Francisco Méndez Cervantes, 1987:68-76.
- 16.- López Merino A. *Brucelosis; Avances y Perspectivas*. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Publicación Técnica # 6. México, D.F. 1991.
- 17.- Litter M. *Compendio de Farmacología*. Cuarta edición .Editorial El Ateneo 1992.
- 18.-Lubani MM , et al . A multicenter therapeutic study of 1,100 children with brucellosis. *Pediatr Infec Dis J* 1989; 8: 75-78.
- 19.- Mohammed. G. Early Clinical Response to Different Therapeutic Regimens for Human Brucellosis. *Am. J. Trop. Med.* 1998;58; 2; 190-191.
- 20.-Montejo JM, et al . Open randomized therapeutic trial of six antimicrobial regimens in the treatment of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1993; 16:671-676.
- 21.- Murray PR, et al. *Microbiología Médica*. España Mosby Year Book, 1992; 34 -46.

- 22.- Norma Oficial Mexicana NOM- 022 -SSA2-1994 Para la Prevención y Control de la Brucelosis en el Hombre, en el Primer nivel de Atención.
- 23.- Perea EJ. Enfermedades Infecciosas y Microbiológicas. Clínica España. Ediciones Dogma, 1992; vol. 1: 199-206.
- 24.- Solera, J. Et al. Treatment of human brucellosis with nefilmicin and doxycycline. Clin. Infect. Dis. 1996; 22:441-445.
- 25.-Solera J, et al. Doxycycline-rifampin versus doxycycline - streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 2061-2067
- 26.- Solera J, Martínez-Alfaro E, Saez L. Metanálisis sobre la eficacia de la combinación de rifampicina y doxiciclina en tratamiento de la brucelosis humana. Med Clin ( Barc ) 1994;102:731-738
- 27.-Solera J, Medrano F, Rodríguez M, Geijo Paulino J. A comparative therapeutic and multicenter trial of rifampicin and doxycycline versus streptomycin and doxycycline in human brucellosis. 1991; Med Clin (Barc) 96:649-653.
- 28.-Solera J A ,Espinosa E, Martínez -Alfaro L Sánchez , P Geijo, , E Navarro , J Escribano, and J A Fernández. Treatment of human brucellosis with doxycycline and gentamicin. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:80-84.
- 29.-Young EJ, An Overview of Human Bruellosis. Clin Infec Dis .1995;21:283-289.
- 30.- Salyers A. And Dixie D. Bacterial Pathogenesis. A molecular Approach. Antibiotic. Mechanisms of Action and Bacterial Resistance. Chapter 8.ASM Press.1994.