

REVISIONES TERAPEUTICAS

SULFAMETOXIPIRIDAZINA, NUEVA SULFAMIDA DE EFECTO PROLONGADO

M. JIMÉNEZ CASADO

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas
Clínica de Nuestra Señora de la Concepción
Profesor: C. JIMÉNEZ DÍAZ

Aunque para muchos la era antibiótica ha desplazado totalmente a la era sulfamídica en la historia de la quimioterapia, no cabe duda que éste no es un terreno abandonado y que el progreso en la obtención de nuevos compuestos de mayor eficacia y tolerancia no se ha detenido, ni es de esperar que lo haga en los próximos años. No se puede olvidar que en las sulfamidas tuvimos por primera vez un agente anti-infeccioso verdaderamente eficaz en el tratamiento y profilaxis de muchas enfermedades de este grupo. Durante la década previa al advenimiento de la penicilina ya había disminuido significativamente la mortalidad y morbilidad general debidas a agentes bacterianos, y aunque el descubrimiento de aquella y, posteriormente, de los restantes antibióticos, cuyo uso se ha generalizado actualmente, han asestado un rudo golpe al uso de estos compuestos, persisten algunas ventajas, principalmente de bajo coste y facilidad de administración, que las mantienen en un primer plano del arsenal terapéutico.

A ello ha contribuido igualmente el continuo progreso en la obtención de nuevos productos que iban sumando ventajas y sustrayendo inconvenientes a los anteriormente usados. Así GOODMAN Y GILMAN¹ hablan hasta de 5.400 compuestos sulfamídicos investigados hasta el año 56 y, posteriormente, se ha aislado y probado el que hoy nos ocupa, cuyo empleo terapéutico se ha generalizado muy rápidamente por suponer un evidente adelanto por su acción muy prolongada, su perfecta tolerancia y la posibilidad de usarlo a dosis muy pequeñas.

Desde los primeros compuestos hasta la que hoy podemos considerar de máxima eficacia, la sulfadiazina, ha existido una ininterrumpida cadena de progresos a los que posteriormente se han sumado los derivados metilados, sulfametazina y sulfamerazina, de donde deriva directamente el compuesto que nos ocupa que, como su nombre indica, corresponde a la unión del núcleo sulfamídico metilado con el piridínico e incluyendo un O₂ en su molécula, siendo su verdadero nombre químico 6-sulfanilamida-3-metoxipiridazina. Este se ha aislado como un polvo cristalino, blanco-amarillento, sin olor y ligeramente amargo, que es muy poco soluble en agua (todo ello propiedades comunes al grupo sulfamídico).

Lo característico de este producto es, como adelantábamos antes, lo prolongado de su acción lo que queda perfectamente explicado por los trabajos sobre su absorción y eliminación llevados a cabo fundamentalmente por los grupos de ROEPKE y de NICHOLS² y³. Estos autores, utilizando para su dosificación en sangre y en orina el método de BRATTON y MARSHALL⁴, demuestran que la absorción intestinal

y su paso a la sangre es muy completa, encontrándose a las pocas horas ya un nivel bacteriostático eficaz, y que éste se prolonga en determinaciones sucesivas hasta las setenta y dos horas después de la administración de una dosis única de 1 gramo.

La razón de esta persistencia en sangre y, por tanto, de su eficacia prolongada, la encuentran dichos autores en las características que rigen su eliminación. La recuperación de la droga en las heces es prácticamente nula y, por tanto la eliminación se hace casi exclusivamente por la orina. Según NICHOLS y colaboradores², la característica primordial de este compuesto es su baja capacidad de acetilación y al ser en forma de derivados acetilados como principalmente son excretados todos los compuestos de este grupo por el riñón, éste necesita un mayor tiempo para conjugarlo hasta llegar a la forma fácilmente excretable, y mientras tanto se mantiene el producto activo circulante.

También tiene importancia, por lo que luego veremos al tratar de su complejo en las infecciones de vías urinarias, que este compuesto continúa siendo activo al eliminarse en la orina, donde con una administración continuada se observan niveles bacteriostáticos eficaces mientras persisten los de la sangre.

FOERSTER y colaboradores⁵ estudiaron en un grupo amplio de normales comparativamente la absorción y mantenimiento en sangre de esta droga frente a las ya conocidas previamente de la sulfadiazina y del sulfatiazol. Sus conclusiones son superponibles a los datos anteriores, viéndose que, a dosis iguales, administradas oralmente, la rapidez de absorción era similar en la sulfadiazina y sulfametoxipiridazina y superior a la del sulfatiazol, y la persistencia sobrepasaba en más de veinticuatro horas la de la nueva droga a la de las anteriores, con lentificación paralela de su eliminación urinaria.

En cuanto a su mecanismo de acción poco podemos añadir a lo conocido respecto a las restantes sulfamidas. Parece que efectivamente su acción antibacteriana es similar a las de todo su grupo. Lo más aceptado, pues, es que actúe a través de un antagonismo competitivo con el ácido paraaminobenzoico (PABA), que, según la teoría de WOODS⁷, sería necesario para el desarrollo y proliferación de las bacterias. En realidad, parece que el papel del PABA no es directo, sino que se hace a través del ácido pteroilglutámico o ácido fólico, y que al nivel que actuarían las sulfamidas sería impidiendo la incorporación del PABA al fólico, y que éste y no aquél sea el necesario para el crecimiento bacteriano, como lo es para el crecimiento celular en general.

Su espectro bacteriano es, al parecer, superponible también al de las más recientes sulfamidas y, por lo tanto, de bastante amplitud. Según el trabajo de BOGER y cols.⁸ su eficacia es marcada frente a los cocos gram-positivos, y asimismo sobre los siguientes gérmes habituales: *Cl. Welchii*, *B. anthracis*, *C. diphteriae*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. pertussis* y sobre el grupo intestinal de *colis* y *paracolis*, y muy especialmente sobre gérmes muy contaminantes de la orina, como el *proteus* y

el aerobacter aerógenes. Presenta, en cambio, muy escasa o nula eficacia frente a las shigellas y salmonellas.

INDICACIONES.

Las indicaciones primordiales para el uso de este nuevo preparado sulfamínico derivan de las propiedades que someramente acabamos de estudiar y fundamentalmente de la prolongación de su efecto bacteriano y de la posibilidad de una administración muy "crónica" a dosis pequeñas con muy pocos efectos secundarios. Por ello, se ha empezado a utilizar, principalmente en aquellas enfermedades infecciosas producidas por alguno de estos gérmenes sensibles en que la infección es muy persistente o recidivante, y en la que con gran frecuencia han fracasado los intentos de mantener una esterilidad a base de choques antibióticos de amplio espectro o con el uso de las penicilinas de acción prolongada, procainas y benzatina. Aparte de las ventajas anteriormente expuestas, la nueva droga obvia con su bajo coste la frecuente imposibilidad económica de instaurar un tratamiento antibiótico todo lo prolongado que las circunstancias requieren. Igualmente se han aprovechado la sencillez de su administración y la prolongación de sus efectos con móviles profilácticos, como veremos especialmente al tratar de la fiebre reumática.

Todavía son relativamente pocos los trabajos que en la literatura a nuestro alcance dan cuenta de sus aplicaciones concretas y resultados obtenidos, y asimismo es corta la experiencia de nuestra Clínica, que se inició con el preparado americano (*) antes de su reciente salida al comercio español (**). Por ello, esta revisión ha de ser necesariamente corta y ateniéndonos a los datos concretos que realzan la eficacia y utilidad de este preparado.

INFECCIONES URINARIAS.

No es este lugar de resaltar la importancia que una infección recidivante de las vías urinarias tiene en la producción por un mecanismo ascendente de alteraciones renales, muchas veces irreversibles. El tratamiento de estas infecciones es muchas veces poco eficaz, pues aunque de momento consigamos en un gran porcentaje de los casos esterilizar la orina con la utilización del antibiótico apropiado a cada germen, la infección recidiva favorecida por factores locales o por la coexistencia de alteraciones intestinales, que llegan a originar el llamado síndrome enterorrenal.

Recientemente se ha llamado también la atención al factor mantenedor de infección que representa la reiteración de sondajes uretrales en enfermos con afecciones prostáticas, en los portadores de vejigas neurológicas, etc., a pesar de que se tomen al efectuarlos todas las medidas de asepsia pertinentes⁹.

Sobre un grupo de 48 enfermos con diversos tipos de estas infecciones urinarias, producidas por gérmenes variados, se publicó una de las primeras experiencias clínicas con la sulfametoxipiridazina. GRIEBLE y JACKSON¹⁰ trataron a este grupo de enfermos con una dosis inicial de 2,5 gr. por vía oral y prosiguieron el tratamiento con 0,5 gr. diarios, en una sola toma, durante un periodo variable de tiempo que refieren como de 35,5 días como media. Los resulta-

dos referidos son favorables en el 80 por 100 de los casos, con una cura bacteriológica precoz en el 21 por 100. En el análisis de la respuesta, según el tipo de germen, conceden un mayor éxito a los casos infectados por *Escherichia Coli*, en los que la curación fué prácticamente constante.

El valor fundamental de este trabajo no radica en los resultados, ya que se refiere a un relativamente corto número de casos y observados durante un periodo no excesivamente prolongado, sino en la perfecta tolerancia del tratamiento a las dosis indicadas y en la persistencia de niveles sanguíneos útiles con tan corta dosis de mantenimiento.

Más recientemente, HEROLD¹¹, en una revisión muy extensa del tratamiento de estas infecciones urológicas, pone como colofón las esperanzas que los resultados obtenidos con esta droga hacen concebir en todos aquellos casos en que es de absoluta necesidad la continuidad del tratamiento, y en igual sentido se expresan otros trabajos¹².

INFECCIONES INTESTINALES.

En este apartado las sulfamidas prosiguen en primera línea. Un grupo de los derivados se ha dirigido muy unilateralmente frente a este tipo de infecciones (sulfaguanidina, ftalilsulfamidas), a través de dificultar su absorción y conseguir así una mayor persistencia en el tubo digestivo. Igualmente se han mostrado muy eficaces en este grupo las combinaciones de varios compuestos, principalmente la llamada "triple sulfamida" y la "sulfamida mixta". Solamente encontramos un estudio de la sulfametoxipiridazina sobre la flora intestinal, que es el de SHILDLWSKY y colaboradores¹³, que demuestran un claro efecto sobre las bacterias aerobias intestinales. Sin embargo, la rapidez de absorción de este producto disminuye su actuación local y como, por otra parte, las combinaciones sulfamídicas, a que antes nos referíamos, tienen ya la ventaja de actual a dosis muy pequeñas con perfecta tolerancia, no nos parece que este grupo de infecciones llegue a constituir una indicación de la droga que nos ocupa.

PROFILAXIS DE LA FIEBRE REUMÁTICA.

Sentada, sin lugar a dudas, la importancia de la infección de vías respiratorias altas por el estreptococo beta-hemolítico del tipo A en la génesis de la fiebre reumática, son innumerables los trabajos que tratan de establecer una profilaxis de la misma a través de mantener un nivel antibiótico suficiente para hacer poco viable la infección por dicho germen. Como sabemos, las faringitis estreptocócicas son muy frecuentes, y ello ha permitido una perfecta valoración de los resultados sobre grupos diversamente tratados y grupos controles, muy especialmente en los niños de edad escolar. Casi todos ellos se refieren al empleo de la penicilina, a la que el germen es muy sensible, bien por vía oral, bien con el empleo sistemático de las penicilinas retardadas tipo benzatina. LEPPER, SIMON y MARIENFIELD¹⁴ utilizan, por primera vez, con el mismo fin la sulfametoxipiridazina, amparados en la buena sensibilidad del germen y en los trabajos precedentes sobre su perfecta tolerancia en tratamientos muy continuados. Los resultados obtenidos les llevan a la conclusión de que este tipo de tratamiento es al menos tan eficaz como el penicínico y representa sobre aquél las ventajas de su fa-

(*) KYNEX, de Lederle labs.

(**) EXAZOL, de Dif.

cilidad de administración y bajo coste. La tolerancia fué muy buena y no vieron ninguna reacción que hiciera necesaria la discontinuidad del tratamiento. A lo largo de todo el estudio emplearon como dosis máxima la de 0,5 gr. en veinticuatro horas, administradas en una sola toma, siempre por vía oral.

INFECCIONES RESPIRATORIAS.

Otro de los tipos de infección que reúnen los caracteres de cronicidad y reiteración que indicábamos como más tributarios del uso de este preparado son las que se localizan en las vías aéreas. Muy especialmente, nos referimos a los casos de bronquiectasias congénitas o adquiridas, que representan una alteración anatómica ideal para el desarrollo de infecciones y los de catarro descendente común con bronquitis secundaria, en las que las infecciones repetidas van abriendo paso a la catástrofe final del enfisema o del asma organizado. Es bien habitual el tratar a estos enfermos con choques espaciados de antibióticos y en sustitución de esta pauta DENNING y WALTZ¹⁵ proponen el uso muy continuado de la sulfametoxipiridazina a dosis de 1 a 0,5 gr. diarios. Los resultados se refieren a un período corto de observación y, por lo tanto, no son demasiado valorables, pero parecen favorables o al menos no inferiores que los conseguidos con otras pautas terapéuticas.

GINECOLOGÍA.

ZIAI y FINLAND¹⁶, observando las ventajas de tolerancia y efecto prolongado demostradas con la nueva droga, piensan que su empleo podría ser útil en partos largos y complicados para mantener a raya posibles complicaciones cécicas. Por las razones antes dichas suponen que su uso ha de ser preferible al de las restantes sulfamidas.

Con esta idea dan un grupo amplio de embarazadas en que se sospechan dificultades obstétricas, una dosis única de 2 gr. al comienzo del parto o al acabar el período de dilatación. En todas ellas llevaron a cabo determinaciones de la concentración de la droga en sangre con el mencionado método de BRATTON y MARSHALL⁴, observando que a las cuatro horas de la ingestión hay una media de 6,7 mgr./100 centímetros cúbicos, cantidad que está muy por encima de las necesidades terapéuticas. Simultáneamente estudiaron su contenido en la sangre procedente de la vena umbilical, donde encuentran hasta un 83 por 100 del nivel en sangre materna. Este último dato es muy valioso, pues demuestra, sin lugar a dudas, el buen paso de la droga a través de la placenta, sin que en ningún caso ello supusiera reacción desagradable en el feto.

De esta experiencia, dichos autores concluyen que el método empleado originalmente por ellos puede ser de gran utilidad en estos casos de complicaciones obstétricas y que puede considerarse absolutamente libre de reacciones secundarias importantes.

PEDIATRÍA.

La facilidad de administración de esta droga ha atraído también a los pediatras, especialidad que siempre tiene que valorar mucho las dificultades que los pequeños pacientes ofrecen a toda medicación. CLEVELAND y cols.¹⁷ prueban la sulfametoxipirida-

zina en diversas infecciones infantiles, resaltando, además de resultados favorables en todo similares a los que pudieran obtener otras sulfamidas o antibióticos, la perfecta tolerancia de todos los casos y la sencillez de su administración, que se reduce a un pequeño comprimido diario (en ocasiones sólo medio), suprimiendo las tomas repetidas cada pocas horas o la necesidad de llegar a una administración por vía parenteral. Estas ventajas son especialmente de tener en cuenta cuando el tipo de infección o su cronicidad requieren una administración prolongada en el tiempo y se intenta que durante todo él existan buenas concentraciones terapéuticas en sangre. Por ello, estará especialmente indicada, según el sentir de estos autores, en las frecuentes infecciones de vías bajas urinarias, así como en las pielonefritis de la infancia.

La tolerancia a dosis de hasta 0,5 gr. parece buena; pero en niños pequeños, de menos de diez años, pueden reducirse a 300-200 mgr. diarios, por lo que la pauta más cómoda en estos casos es la de administrar 1/2 comprimido de 0,5 gr. cada veinticuatro horas.

DERMATOLOGÍA.

Solamente hemos podido encontrar un trabajo referente al empleo de la sulfametoxipiridazina en esta especialidad; pero creemos que su utilidad en esta rama de la medicina llegará a ser mucho más amplia, ya que la persistencia en terapéutica dermatológica de las restantes sulfamidas, tanto en forma general como local, así lo hace suponer.

El trabajo a que aludíamos procede de la clínica Mayo, y se refiere al tratamiento de siete casos de dermatitis herpetiforme. PERRY y WINKELMANN¹⁸ trataron estos siete casos con dosis altas iniciales de 2 gr. repartidos en cuatro tomas de 0,5 gr. en las veinticuatro horas, pasando luego a una dosis de mantenimiento de 0,5 gr. en una sola toma diaria. A las cuarenta y ocho horas de tratamiento ya observaron clara mejoría, que fué completa a los 5-7 días, a pesar de lo cual recomiendan persistir durante 10-15 días más con la dosis de mantenimiento. Por ellos el resultado es superior al conseguido con otras terapéuticas y se proponen extender su empleo a otros procesos infectivos de la piel.

DOSIS Y MODO DE EMPLEO.

Del análisis de la escasa literatura que todavía existe sobre esta nueva sulfamida y de lo visto personalmente en los casos tratados parece incluirse que no hay necesidad de llegar a dosis superiores, a las que en los diversos apartados hemos ido exponiendo. Como hemos visto, lo habitual es administrar una primera dosis de 1 a 2 gr. en una sola toma o repartida en 2-4 durante el primer día de tratamiento, y continuar luego con solamente 0,5 gr. en las veinticuatro horas.

Dadas su características de absorción y permanencia no hay motivo alguno para hacer mayor fraccionamiento de las dosis, ya que al prolongarse el efecto por encima de las veinticuatro horas se simplifica extraordinariamente su administración, que queda reducida a la toma de un solo comprimido (en el comercio se presenta siempre de 0,5 gr.) a una misma hora determinada todos los días.

En todos los trabajos clínicos la administración se ha hecho siempre por vía oral.

La duración de los tratamientos dependerá, naturalmente, del tipo de infección y de la precocidad o tardanza de la respuesta. Como norma general sólo podemos decir de nuevo que una de sus grandes ventajas es la perfecta tolerancia durante muy largos períodos de tiempo, y, por lo tanto, que en la mayoría de los casos no parece existir inconveniente en prolongar su empleo continuado durante meses si el tipo de proceso a tratar lo requiriera o si el efecto buscado es puramente profiláctico, como en el específico de la fiebre reumática.

EFFECTOS SECUNDARIOS.

Son muy escasas las manifestaciones secundarias que hasta ahora han sido referidas por el empleo de esta droga. En la serie de GRIEBLE y JAKSON¹⁰ solamente señalan un 6,4 por 100 de reacciones, consistentes en su mayoría en mala tolerancia digestiva con molestias epigástricas, náuseas y vómitos, pero que solamente en tres casos fueron suficientemente intensas como para hacer discontinuar el tratamiento. En los restantes trabajos consultados se dice con mucha unanimidad que hubo una perfecta tolerancia, sin que se produjeran molestias similares en una gran mayoría de los casos. Esta tolerancia se extiende, como antes indicábamos, durante largos períodos de tiempo, siendo excepcional la supresión del medicamento por imposición del paciente.

Sin embargo, hemos encontrado entre el material estudiado tres casos en que existió reacción seria, que obligó no sólo a su supresión, sino a imponer tratamiento para salvar sus efectos. En dos de ellos se observó la aparición de leucopenia y trombopenia progresivas¹⁹ por efecto tóxico sobre médula ósea, que no alcanzó graves proporciones porque se suprimió la administración precozmente, y posteriormente se obtuvo buena respuesta con las medidas mieloestimulantes usuales. HERCHFIELD y STERN²⁰ refieren otro caso en que a la primera dosis apareció una fuerte reacción tóxica de apariencia alérgica con malestar, fiebre, vómitos y un rash dérmico que obligó al empleo de analépticos y antihistámicos, con lo que se consiguió en pocas horas una regresión de toda la sintomatología.

Estos casos parecen corresponder más bien a sensibilidades individuales que a verdaderos efectos secundarios de la droga; pero de todas formas, especialmente el primero de ellos, justifican una vigilancia hematológica periódica en los casos en que se lleve a cabo un tratamiento muy continuado.

RESUMEN.

Aunque son pocos los datos que un análisis de la literatura a nuestro alcance ofrece sobre el empleo clínico de esta nueva sulfamida, parece poder concluirse que su administración nos trae algunas ventajas sobre los productos anteriormente utilizados. Estas ventajas son fundamentalmente: acción prolongada, necesidad de dosis muy pequeñas y espaciadas y buena tolerancia. La impresión final que este estudio nos proporciona es la de que la sulfametoxipiridazina tiene un valor evidente en la actual terapéutica y que su empleo se generalizará bastante rápidamente, desplazando compuestos anteriores. De momento ya se la puede considerar en un primer plano en el tratamiento de las infecciones urinarias recidivantes y en la profilaxis continuada de infecciones estreptocócicas; pero en los trabajos revisados, casi todos ellos puros avances de experiencias más amplias en marcha, se adivinan una serie de futuras indicaciones de gran importancia.

BIBLIOGRAFIA

1. GOODMAN, L. S., y GILMAN, A.—The Pharmacological basis of therapeutics. 2nd. edit. N. Y. Mac Millan. 1956.
2. ROEPKE, R. R.; MAREN, T. H., y MAYER, E.—Ann. N. Y. Acad. Scien., 1957.
3. NICHOLS, R. L.; JONES, W. F., y FINLAND, M.—Proc. Soc. Biol. Med., 92, 637; 1956.
4. BRATTON, A. C., y MARSHALL, E. K.—J. Biol. Chem., 128, 537; 1939.
5. NICHOLS, R. L., y FINLAND, M.—J. Lab. Clin. Med., 49, 410; 1957.
6. FOERSTER, D. K.; MARTIN, W. J.; MCGUKIN, W. F., y NICHOLS, D. R.—Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 31, 678; 1956.
7. WOODS, D. D.—Brith. Jour. Exper. Pathol., 21, 74; 1940.
8. BOGER, W. P.; STRICKLAND, C. S., y GYLFE, J. M.—Antibiot. Med. Clin. Thrap., 3, 378; 1956.
9. BEESON, P. P.—Am. J. Med., 24, 1; 1958.
10. GRIEBLE, H. G., y JAKSON, G. G.—New Engl. J. Med., 258, 1; 1958.
11. HERROLD, R. D.—Med. Clin. of North Amer. Enero 1958, pág. 285.
12. HASCHKE, H., y EHRENREICH, R.—Wien. Med. Wchsr., 108, 197; 1958.
13. SHULDIWSKY, B. A.; PRIGOT, A., y TORRELL, R.—Antibiot. Ann., 651; 1957-58.
14. LEPPER, M. H.; SIMON, A. J., MARIENFIELD, C. J.—Ann. N. Y. Acad. Scien., 1957.
15. DENNING, H., y WALTZ, H.—Med. Klin., 53, 419; 1958.
16. ZIAL, M., y FINLAND, M.—New Eng. J. Med., 257, 1.180; 1957.
17. CLEVELAND, W. W.; SMITH, G. E., y LARSON, R. B.—Antibiot. Ann., 86; 1957-58.
18. PERRY, H. O., y WINKELMAN, R. K.—Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 31, 678; 1956.
19. SCHWARTZ, M. J., y NORTON, W. S.—J. Am. Med. Ass., 167, 457; 1958.
20. HERCHFIELD, B. M., y STERN, J. J.—N. Y. State J. Med., 58, 1.508; 1958.