

con suero antidiftérico, aunque posteriormente se efectúe investigación bacteriológica (cultivo).

2.º El suero es inofensivo y puede repetirse sin temor alguno con la frecuencia que sea necesario.

3.º Los frotis negativos o positivos no son decisivos (el cultivo sí (ROUFOGATIS)). Sobre todo en los casos no tratados en los que los ganglios persisten inflamados y la fiebre continua es posible que queden localizados en las vías linfáticas y ganglios (J. TRUMP), dando lugar a cuadros como los citados.

Aunque en todos nuestros enfermos se ha prescindido de un examen bacteriológico (cultivo), el éxito terapéutico inmediato en toda angina clínicamente diftérica obtenido por el suero nos induce a creer muy raros los casos en que clínica y anatómicamente el cuadro es de difteria y, sin embargo, el responsable etiológico sea el estreptococo. Estos últimos casos se suelen acompañar de grandes infartos ganglionares y hemorragias mucosas (FISCHER).

#### RESUMEN

Se describe el curso ordinario de la difteria faríngea localizada no tratada con sueroterapia.

Se citan dos casos de difteria en los cuales no se aplicó suero y siguieron un curso prolongado caracterizado principalmente por fiebre remitente y aumento de tamaño de los ganglios del ángulo de la mandíbula y cuello. Se hace referencia a su posible confusión con otros cuadros patológicos y se insiste en el valor de una precisa anamnesis para su diagnóstico. Se concluye la importancia de tratar siempre la angina blanca con suero antidiftérico, la inocuidad de éste y la falta de valor de los frotis negativos.

#### BIBLIOGRAFÍA

- FISCHER, W. — Dtsch. med. Wschr., 15/16, 206, 1944.  
PLATE, F. — Therap. der Gegenw., 11, 452, 1941.  
ROUFOGATIS, S. — Dtsch. med. Wschr., 3, 56, 1943.  
TRUMP, J. — Tratado enciclopédico de Pediatría de PFAUNDLER y SCHLOSSMANN, F. Seix. Barcelona, págs. 166-172, 1909.

## RESUMEN TERAPÉUTICO DE ACTUALIDAD

### RECIENTES AVANCES EN LA QUIMIOTERAPIA ANTIBACTERIANA CON SULFONAMIDAS

E. LÓPEZ GARCÍA

Hospital Provincial de Madrid. Clínica  
del PROF. C. JIMÉNEZ DÍAZ

El avance terapéutico en los últimos diez años es verdaderamente asombroso, en lo que se refiere a la lucha contra las enfermedades infecciosas. Cada día leemos en las publicaciones científicas noticias de nuevos progresos, de fines alcanzados que antes parecían utópicos, de la curación de enfermedades hasta entonces tenidas como fatales. Es tal el acúmulo de datos que continuamente se vierten sobre el médico que éste queda a veces abrumado por falta de normas para enjuiciar el valor de los nuevos medicamentos. Se crean así dos tipos de reacción mental anormal en el práctico: la del que sobrevuela los efectos de la quimioterapia y trata inadecuadamente con ella enfermos susceptibles de otra terapéutica (especialmente la quirúrgica), y la del escéptico, que niega el valor a los nuevos quimioterápicos por prejuicio o por haber fracasado con ellos en enfermos para los que no estaban indicados. No es raro leer en las revistas médicas artículos que traducen tales modos anómalos de enjuiciar la actual terapéutica. La revisión periódica y objetiva — en lo posible — de las nuevas adquisiciones tiene el valor de poner en claro la extensión del dominio de la quimioterapia y establecer el puesto que en ella ocupa cada una de las drogas utilizadas. En

esta misma Revista se publicó hace dos años un magnífico trabajo de ROF CARBALLO en el que se puntualizaba la posición terapéutica de las sulfamidas en el momento en que apareció. Desde aquella fecha, son numerosos los nuevos preparados sulfamidicos propuestos y — sobre todo — se ha dado el hecho trascendental de la aparición de nuevos quimioterápicos en la clínica corriente, por lo que parece conveniente establecer de nuevo el cuadro de la quimioterapia actual.

Precisamente ha sido la generalización de los conocimientos sobre la penicilina uno de los factores que más han influido en el confusionismo actual, de tal modo que se ha llegado a pensar que es el nuevo quimioterápico el agente electivo en todo caso de enfermedad infecciosa y que las sulfonamidas no serían utilizables sino a falta de penicilina. En realidad, las cosas no son así. Cada uno de los métodos quimioterápicos posee sus indicaciones que no son completamente cubiertas por los otros y cada medicamento tiene además sus ventajas y sus inconvenientes. Existen afecciones microbianas, como la disentería bacilar, que hasta ahora no es influida por los antibióticos y sí por las sulfonamidas. Tendrían estas drogas además la ventaja de su fácil administración, obteniéndose sin gran esfuerzo una concentración adecuada en la sangre, de un modo mantenido.

La acción de las sulfonamidas es superada por la penicilina en muchos de sus aspectos. Para la quimioterapia local, tiene ésta la ventaja de ser activa en presencia de pus, sangre, etc.; sus efectos tóxicos son mucho menores que los de las sulfonamidas y su actividad sobre ciertos gérmenes (estafilococo, ba-

cilos de la gangrena gaseosa, etc.) es mucho mayor que la de los fármacos sulfamidicos.

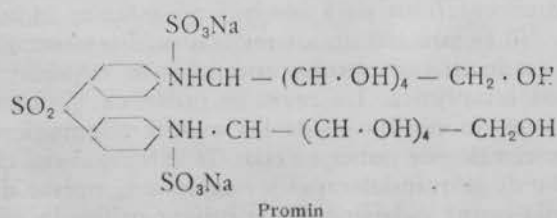
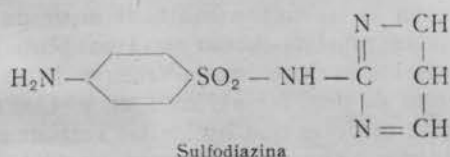
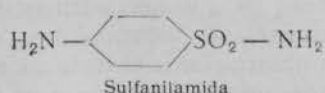
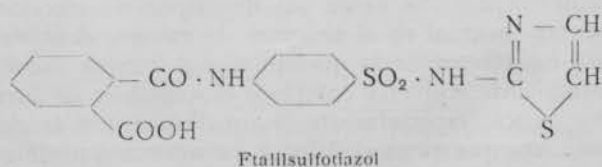
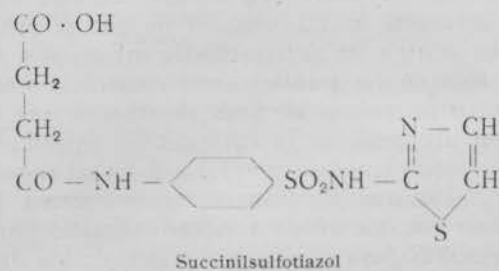
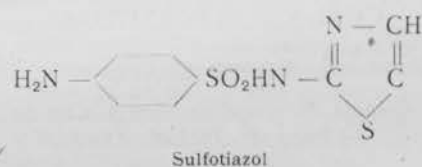
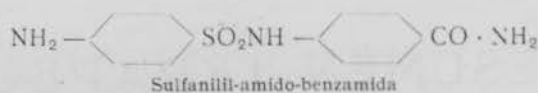
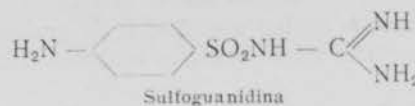
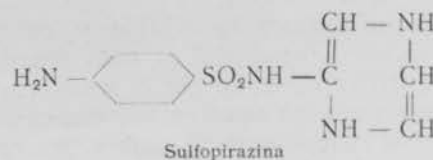
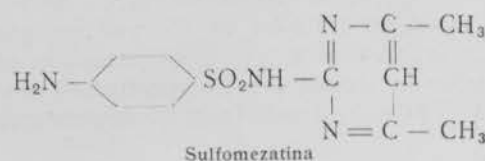
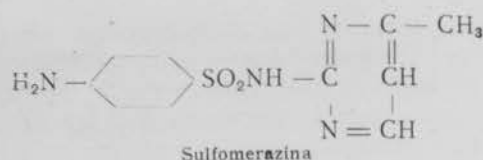
Dada la escasez actual de penicilina, hemos de tratar forzosamente con sulfonamidas algunas infecciones que se combatirían mejor con la citada substancia; pero, de todos modos, existe un amplio campo en el que las sulfonamidas son los medicamentos de elección o verdaderamente insubstituíbles.

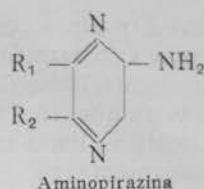
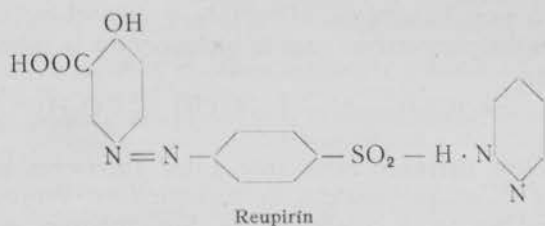
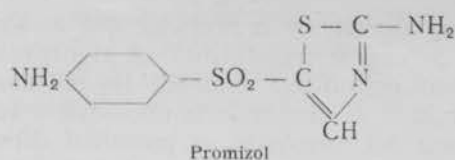
#### SULFONAMIDAS

No es éste el momento de tratar con todo detalle de la farmacología de las sulfamidas ni agotar el tema de sus aplicaciones clínicas. Se necesitaría para ello escribir un gran tratado y son varios los que se han publicado sobre el asunto. Tomando como punto de partida arbitrario el de la citada revisión de ROF CARBALLO, expondremos los problemas presentados desde aquella fecha, los preparados propuestos desde entonces, las aplicaciones nuevas a la clínica, surgidas del mejor conocimiento de la farmacología de las sulfonamidas y los medios aducidos para evitar las reacciones tóxicas de las mismas.

**NUEVOS PREPARADOS SULFONAMÍDICOS.** — La introducción de nuevas sulfonamidas en terapéutica no es caprichosa, sino que responde a la necesidad de ampliar el campo de acción de tales cuerpos o de suprimir algunos de sus efectos tóxicos. La marcada toxicidad de los primitivos preparados (prontosil, sulfanilamida, ulirón, etc.) condujo a la utilización de la sulfopiridina, cuya acción era, además, bastante más intensa, especialmente contra el neumococo. Sin embargo, la nueva droga producía aún una gran cantidad de trastornos, sobre todo por parte del aparato digestivo y urinario. Fué entonces cuando surgió el empleo del sulfotiazol, en el que tales efectos secundarios se hallaban muy atenuados. Pronto se vió que no era tampoco el sulfotiazol la droga ideal. Con mucha frecuencia se encontraban con él fenómenos de idiosincrasia, en forma especialmente de fiebre medicamentosa y de exantemas. La metilación del sulfotiazol, sobre no aumentar su actividad medicamentosa, supuso un aumento en la frecuencia de complicaciones neuríticas (hecho conocido para otros compuestos metilados, como el ulirón).

Fué entonces cuando aparece en la terapéutica la *sulfodiazina*, cuya constitución es 2-(p-aminofenil-sulfonamido)-pirimidina, es decir, difiere del sulfotiazol en tener substituído el anillo tiazólico por otro pirimidínico. El compuesto fué sintetizado por ROBLIN, WILLIAMS, WINNEK y ENGLISH, y muy





pronto se difundió en la clínica, siendo innumerables los trabajos aparecidos sobre su empleo. Su toxicidad es muy escasa, especialmente en lo que se refiere a las molestias por parte del aparato digestivo; su eficacia es comparable a la de la sulfopiridina y sulfotiazol para el neumococo y a la del sulfotiazol para el estafilococo; su uso en las infecciones meningocócicas y gonocócicas era también completamente satisfactorio. Pronto se observó, sin embargo, que tenía algunos inconvenientes; en primer lugar, su lentitud de absorción hacía necesaria en los casos muy graves el empleo parenteral de la sal sódica; en segundo término, su escasa solubilidad favorecía la presentación de complicaciones renales. Fué esta última razón la que impulsó al estudio de los derivados metilados de la sulfodiazina, en busca de una substancia más soluble, que no precipitase en las vías urinarias.

La *sulfomerazina*, 2-(p-amino-fenil-sulfonamido)-4-metilpirimidina, ha encontrado una amplia aplicación en Norteamérica. Fué también sintetizada por ROBLIN, WILLIAMS, WINNEK y ENGLISH. Su solubilidad es mucho mayor que la de la sulfodiazina y su absorción intestinal es rápida, por lo que no se precisa su empleo parenteral en los casos graves. En cambio, su eliminación urinaria es muy lenta, de tal modo que es fácil obtener una concentración elevada de sulfomerazina en la sangre con dosis menores y más espaciadas que si se emplea sulfotiazol o sulfodiazina. A pesar de su grupo metílico, es rara la aparición de neuritis por su empleo.

La *sulfomezatina*, anteriormente denominada sulfometazina, es la 2-(p-aminofenilsulfonamido)-2,6-dimetilpirimidina. Es muy utilizada en Inglaterra, desde su introducción en terapéutica por MACARTNEY y colaboradores. Sus propiedades son muy similares a las de la sulfomerazina, siendo también su principal ventaja la de requerir dosis menores y menos frecuentes que la sulfodiazina, para mantener una concentración suficiente en la sangre.

*Sulfopirazinas.* — Por substitución de un H amídico en la p-amino-fenil-sulfonamida por un anillo pirazínico se obtuvo la *sulfopirazina*, que, en opinión de SCHMIDT y SESLER, sería por lo menos tan eficaz como el sulfotiazol y sulfodiazina en las infecciones por estreptococo hemolítico beta. En realidad, se trata de una de tantas aminopirazinas, que pueden obtenerse por substitución en la amí-

no-pirazina de los radicales  $R_1$  y  $R_2$  y unión del grupo amínico al radical sulfanílico. WEIJLARD, TISHLER y ERICKSON han estudiado el método general de obtención de las sulfopirazinas y proponen como más adecuadas la 2-sulfanilamido-6-metilpirazina y la 2-sulfanilamido-6-difenilpirazina, las cuales se encuentran aún en la fase experimental.

También con el objeto de reducir la dosis administrada para conseguir el mismo nivel en la sangre, ha sido propuesto el *irgafen*, dimetil-bencil-sulfanilamida, substancia muy empleada en Suiza como quimioterápico en toda clase de afecciones por cocos.

La *sulfotiazolina*, 2-sulfanilil-3-5-dihidrotiazol, ha sido introducida por LEBERMAN y ALEXANDER en el tratamiento de la uretritis blenorragica. Se presenta en prismas incoloros, que funden a 206-208° y son muy estables, de tal modo que resisten la esterilización a 110°, sin alterarse. Su toxicidad sería menor que la del sulfotiazol.

*Sulfamidas para uso principalmente local.* — Uno de los avances de la quimioterapia sulfamídica en los últimos años es el empleo local de los preparados sulfamídicos. Cualquiera de los citados es utilizable también localmente, en las condiciones que se especificarán más adelante, pero hay algunas sulfonamidas especialmente adecuadas por su escasa solubilidad o por sus condiciones físicoquímicas para su empleo local.

El *sulfotiazol microcristalino* ha sido utilizado por CHAMBERS y sus colaboradores. Se trata de una forma física especial del sulfotiazol, que se obtiene por neutralización a baja temperatura de su sal sódica, mientras se agita por una vibración sonora o por un mezclador de gran velocidad. Los cristales así producidos son de tamaño uniforme y se suspenden en el agua en todas proporciones, hasta incluso con una consistencia de pasta, de tal modo que se puede aplicar el producto localmente en la concentración que se desee, eliminando el inconveniente de la escasa solubilidad del sulfotiazol. También se ha descrito una microforma de la sulfodiazina.

El *succinilsulfotiazol* o sulfosuxidina es el 2-(p-succinil-aminofenilsulfonamido)-tiazol. Fué introducido por POTH y KNOTTS en la terapéutica de la disentería bacilar, debido a su escasa absorción por el intestino y a que libera lentamente sulfotiazol en el interior del mismo.

Un preparado similar es el *ftalilsulfotiazol* o sulfotfalidina. Su composición es 2-(p-ftalil-aminofenilsulfonamido)-tiazol. Fué sintetizado por MOORE y MILLER e introducido en la terapéutica de las infecciones intestinales por POTH y ROSS y por KIRCHHOF, RACELY, THOMPSON y DAVID. Sus semejanzas con el succinilsulfotiazol serían extraordinarias y su actividad, al parecer, bastante mayor.



La *sulfoguanidina*, p-aminofenilsulfanilguanidina, es la droga más extensamente utilizada en el tratamiento de la disentería bacilar. Ya en la revisión, a que tantas veces nos referimos, de ROF CARBALLO en esta Revista se hacía mención de su utilización y posteriormente su empleo ha ido en aumento. Su absorción es mayor que la de los compuestos últimamente citados y se han descrito bastantes casos de intoxicación por su uso, especialmente en afecciones ulcerosas del intestino.

Las llamadas *sulfamidas-plata* han sido estudiadas por WRUBLE. Se trata de compuestos coloidales de sulfanilamida, sulfotiazol, sulfopiridina y sulfodiazina, obtenidos precipitando con nitrato de plata las soluciones acuosas de las sales sulfamidicas, en presencia de un coloide protector, y en proporciones estequiométricas. Las sulfamidas-plata poseerían muy escasa toxicidad, no serían irritantes y podrían actuar aún en presencia de sangre o pus. El sulfotiazol argéntico ha sido bastante utilizado en el tratamiento de afecciones oculares y nasales.

El *marfanil* difiere estructuralmente de las otras sulfamidas en hallarse su grupo amínico separado del anillo bencénico por un átomo de carbono. Es la p-amino-metil-fenilsulfonamida y fué introducida en la terapéutica por DOMAGK, siendo muy generalizado su empleo en el tratamiento local de las heridas en la clínica alemana.

Aun están en fase experimental la *sulfanililbenzamida* y la *sulfanililamidobenzamida*, propuestas por BROWNLCE y TONKIN para el tratamiento de la disentería bacilar. Aunque se trata de sustancias más solubles que la sulfoguanidina, sus efectos tóxicos parecen ser pequeños y es muy marcada su actividad terapéutica (SWYER y YANG).

Se ha empleado por su acción local en la colitis ulcerosa y también por sus efectos generales en el reumatismo (VEGA) el *reupirín*, salicilazosulfopiridina.

Citaremos, por último, las disulfonas y otros productos similares, propuestos para el tratamiento de la tuberculosis. Ya en el año 1937 se observó la actividad quimioterápica de la 4-4'-diamino-difenil-sulfona. Uno de sus derivados, el *promín* o promanida (sal sódica del p-p'-diamino-difenil-sulfona-N-n'-bixetosa-sulfonato) fué empleado por FELDMAN, HINSHAW y MOSES en el tratamiento de la tuberculosis. Los resultados obtenidos fueron detenidamente estudiados en esta Revista por CERVIA, en una excelente revisión de la quimioterapia sulfamídica de la tuberculosis.

La *diasona* fué sintetizada por RAIZISS. Su constitución es bastante semejante a la del *promín*, ya que es el derivado disódico-formaldehído-sulfoxilato de la 4-4'-diamino-difenil-sulfona. Su toxicidad sería inferior a la del *promín* y sus efectos aún más notables que los de éste en la tuberculosis experimental.

Recientemente ha sido propuesto para el tratamiento de la tuberculosis el *promizol*, 4-2'-diaminofenil-5'-tiazol-sulfona. Es posible que el conocimiento de este cuerpo suponga la aparición de una nueva serie de preparados quimioterápicos, por substitución de los átomos de hidrógeno de sus grupos amínicos. Así como el *promín* y la *diasona*

son muy similares y es probable que su acción dependa de que se transformen en el organismo en diaminodifenilsulfona, teniendo las cadenas laterales la misión de disminuir la toxicidad y aumentar la eficacia del preparado, el *promizol* debe poseer una farmacología completamente distinta. Su empleo por FELDMAN, HINSHAW y MANN presenta grandes perspectivas para la lucha contra la tuberculosis.



Otro derivado semejante a los anteriores es la 4-4'-difenilsulfona-diácido-azosalicílico, estudiado por DEWING y colaboradores. Sin embargo, no es eficaz contra el bacilo tuberculoso y el estafilococo, sino sobre el neumococo y el estreptococo.

*Sulfamidas-urea*. — Con el objeto de combatir infecciones por gérmenes que eran resistentes a las sulfonamidas, WALLERSTEINER y otros han propuesto la utilización de compuestos de sulfonamidas y urea o sulfonamida y alantoína. Como se expondrá más adelante, es muy probable que la acción no se deba en estos casos al nuevo compuesto, sino a la actividad sinérgica de la sulfamida y la urea, especialmente en lo que se refiere a los efectos en las infecciones locales.

RECIENTES AVANCES EN LA FARMACOLOGÍA DE LAS SULFONAMIDAS. — Se han producido en los últimos años nuevas adquisiciones en lo que se refiere a la valoración de las sulfonamidas, a su mecanismo de actuación, a las condiciones de reparto y transformación en el organismo, etc. Con el fin de evitar una extensión desmesurada de esta revisión, solamente haremos mención de los puntos esenciales, sin intentar agotar el tema.

*Valoración de las sulfonamidas*. — Se ha intentado comparar unas sulfonamidas con otras y conocer su eficacia por medio de métodos distintos. Por unos se estudia su acción sobre cultivos de gérmenes, por otros se prefieren las experiencias *in vitro*, estudiando la respuesta de infecciones experimentales tratadas por los citados fármacos. En la valoración de las experiencias *in vitro* hay que tener en cuenta que muchas veces el principio activo no es el medicamento administrado, sino un producto de su transformación. El hecho se vió muy claro en las primeras fases del estudio de las sulfonamidas, cuando se comprobó que el *prontosil* rojo era inactivo *in vitro*, por requerir su transformación en el organismo en p-amino-fenil-sulfonamida. Tampoco las experiencias en animales son absolutamente demostrativas, ya que las diferencias metabólicas entre unos y otros son lo suficientemente marcadas para que se aprecien variaciones en la respuesta terapéutica en las infecciones que se les producen. En definitiva, es la clínica la que ha de marcar la pauta sobre la eficacia o inutilidad de un preparado quimioterápico. Dada la gran variabilidad de sintomatología y aspecto clínico en las infecciones humanas, se comprende que la evaluación exacta de una sulfonamida ha de tropezar con grandes dificultades. En general, sólo serán utilizables las grandes estadísticas, en las que se haya estudiado comparativamente un número considera-

ble de enfermos en condiciones similares y con grupos testigos. La literatura científica actual se encuentra llena de comunicaciones contradictorias sobre el resultado del tratamiento con unos y otros preparados.

ROSE y FOX han intentado racionalizar la valoración de las sulfonamidas, estudiando *in vitro* la concentración de ácido p-aminobenzoico necesaria para inactivar el efecto de la droga. La relación P. A. B./droga indicaría la actividad del preparado. El valor del indicado cociente sería de 1/5.000 para la sulfanilamida, de 1/1.000 para la sulfoguanidina, de 1/40 para la sulfopiridina, de 1/8 para el sulfotiazol y de 1/8 para la sulfodiazina.

Un método que parece ser más valioso para la valoración biológica de las sulfonamidas es el del cultivo de médula ósea. OSGOOD y BULLOWA han estudiado en cultivo de médula ósea humana, contaminada con neumococo, el efecto de la adición de diluciones variables de sulfopiridina, sulfotiazol, sulfometiltiazol, etc. Para una concentración de droga de 5 mg./100 ml., la actividad del sulfotiazol y la sulfopiridina sería idéntica; menos eficaces serían la sulfodiazina, sulfotiazolina, sulfometiltiazol, sulfanil-sulfanilato sódico y sulfanilamida. En iguales condiciones, otros quimioterápicos, como el neosalvarsán, son ineficaces.

**Absorción de las sulfonamidas.** — Cuando se administran por *vía oral*, las diferentes sulfonamidas se comportan de un modo diverso. Algunas, como la sulfanilamida y el sulfotiazol, se absorben fácilmente, en parte por el estómago (PETERSON y FINLAND), pero principalmente a nivel del intestino delgado. La absorción de la sulfopiridina es irregular y la de la sulfodiazina, lenta. Precisamente la lentitud en la absorción de la sulfodiazina fué una de las razones que condujo al empleo de la sulfomezatina y sulfomerazina. Recientemente han estudiado SCHMIDT, SESLER y HUGHES la farmacología comparada de estos dos preparados y la sulfodiazina. La absorción es más rápida con los compuestos metilados, de tal modo que se hace innecesario el empleo parenteral en los casos urgentes. La absorción se favorecería por la administración de bicarbonato (LOUGHLIN, BENNETT, FLANAGAN y SPITZ): cuando se ingieren simultáneamente 4 gramos de sulfodiazina y otros 4 de bicarbonato, la rapidez de absorción es doble que si se proporciona sola la sulfodiazina; el efecto sería muy poco marcado con otros preparados sulfonamídicos (SIEBERT y LOOSE).

La absorción por *vía rectal* es muy irregular (WOOD), de tal modo que es difícil mantener una concentración adecuada duraderamente en la sangre. Las ulceraciones del epitelio intestinal favorecerían el paso a la sangre, incluso de aquellas sulfonamidas que normalmente no se absorben o sólo lo hacen en pequeña proporción. El fenómeno fué ya observado en 1941 por MARSHALL, BRATTON, EDWARDS y WALKER para la sulfoguanidina.

Lo mismo podría decirse de la absorción por la *piel*, la cual es prácticamente nula. En las heridas se absorbe una cantidad de droga dependiente de la solubilidad de la misma y de la superficie impregnada por ella. En los casos de quemaduras extensas se han llegado incluso a producir manifestaciones tóxicas por la gran cantidad de sulfonamida absorbida a nivel de la superficie denudada. La absorción es también rápida desde las *cavidades serosas* (peritoneo, pleura, etc.), lo cual tiene gran

importancia en el caso de las aplicaciones después de intervenciones quirúrgicas. Como la inyección intrarraquídea prácticamente ha caído en desuso, por sus peligros, apenas merece citarse la lenta reabsorción que se produce desde el espacio subaracnoideo.

En los últimos tiempos ha ganado interés el asunto de la absorción de las sulfonamidas por inhalación. BARACH, MOLOMUT y SOROKA colocaron conejos, gatos, cobayas y ratas en tiendas de oxígeno en las que originaron nebulizaciones de sulfotiazol o sulfodiazina; después de un tiempo de 15 minutos a dos horas, la concentración en la sangre de las sulfonamidas llegaba en ocasiones a 8 mg./100 ml. Como los preparados empleados tienen una reacción fuertemente alcalina, irritante para el pulmón, se deduce la conveniencia de emplear en su lugar el prontósil (CASTEX, CAPDEHURAT y LAVARELLO), el promín (EDLIN y colaboradores) o el sulfotiazol microcristalino (HARRIS, SOMMER y CHAPPLE), cuyas soluciones no son alcalinas.

Las sales sódicas y cálcicas de las sulfonamidas se emplean por *vía parenteral*. Recientemente se propuso su utilización por *vía gástrica*, con el fin de obtener una absorción más rápida, pero las diferencias no han sido muy notables, ya que tales sales se disocian con facilidad en el aparato digestivo. TAPLIN, CUSTER e YOUNG han propuesto su empleo en inyección subcutánea (4-8 gramos en 1.000 miligramos de líquido) con lo que se obtienen concentraciones constantes en la sangre.

**Eliminación de las sulfonamidas.** — La eliminación principal se realiza por la orina. Como es sabido de antiguo, aparecen las sulfonamidas en la orina en dos formas: libres y acetiladas, en proporciones que varían de un compuesto a otro. Han sido muy estudiadas las condiciones de eliminación renal de las sulfonamidas, ya que proporcionan datos directamente aplicables a la clínica. El aclaramiento de sulfonamidas es en los perros el 20-30 por 100 del aclaramiento de creatinina, lo cual indica que existe una marcada reabsorción tubular; en cambio, los derivados acetilados poseen un aclaramiento similar al de la creatinina (LOOMIS, HUBBARD y KOEPF). Recientemente ha estudiado EARLE el aclaramiento de sulfomerazina; la metilación de la sulfopirimidina supone un aumento de la reabsorción tubular, lo que tiene la ventaja de que la concentración sanguínea es mantenida más duraderamente y que la concentración en las vías urinarias es más pequeña; en cambio, el derivado acetilado de la sulfomerazina no sólo no es reabsorbido, sino que se segrega por el túbulo. La eliminación renal de sulfomerazina se favorece por el aumento de excreción de electrólitos.

Las cantidades eliminadas por la orina de cada una de las sulfonamidas son variables. Para el sulfotiazol, los datos existentes oscilan entre 75 y 100 por 100 de la cantidad administrada. La sulfodiazina se elimina en un 75 por 100 (PETERSON y cols.). La eliminación de la sulfomerazina es más lenta que la de la sulfodiazina y sulfomezatina, de tal modo que se mantiene más duraderamente la concentración sanguínea; en las primeras 24 horas que siguen a una toma de tres gramos se elimina sólo el 40 por 100, y solamente el 58 por ciento en 48 horas; el total de la cantidad eliminada es el



84-100 por 100 (SCHMIDT, SESLER y HUGHES). Solamente se recupera en la orina un 50 por 100 de la sulfomezatina ingerida, la cual se elimina también lentamente. La cantidad de sulfoguanidina que se elimina por la orina varía del 10 al 60 por 100 de la administrada, aunque la cifra media es 25 por 100 (MARSHALL y cols.). En cambio, solamente un 5 por 100 de sulfasuxidina es eliminada por los riñones (POTH y KNOTTS) y la misma cantidad de sulfafalidina (POTH y ROSS).

La proporción de acetilación en la sulfonamida eliminada por la orina tiene importancia de conocer, pues son más solubles que las sulfonamidas libres. Del 35 al 70 por 100 de la cantidad total eliminada de sulfomerazina se halla acetilada (SCHMIDT y cols.). En el caso de la sulfodiazina, la proporción es 25-33 por 100; en el de la sulfoguanidina, 33 por ciento, etc.

La eliminación de sulfonamidas *por la bilis* ha sido muy discutida, ya que de alcanzarse concentraciones suficientes, podría ser ventajoso su empleo en las infecciones de las vías biliares. A pesar de resultados negativos anteriores (HUBBARD y ANDERSON, etc.), DAVIDSON ha comunicado recientemente la obtención de concentraciones bacteriostáticas en la bilis a las tres horas de la administración oral de sulfodiazina, sulfopiridina o sulfotiazol; tales concentraciones eficaces se mantendrían duraderamente. La eliminación de las nuevas sulfamidas *por la leche* no ha sido aún bien estudiada; la concentración de las anteriormente conocidas (sulfopiridina, sulfotiazol, etc.) es similar a la que tienen en la sangre. La eliminación a la *secreción bronquial* ha sido objeto de un reciente estudio de NORRIS; después de administrar por boca sulfodiazina, de tal modo que se alcanzasen concentraciones sanguíneas entre 3,9-16,4 mg./100 ml., la concentración en el exudado de bronquiectasias era de 1,8-11,6 mg./100 miligramos.

En las *heces* se encuentra gran proporción de las sulfamidas poco solubles (sulfoguanidina, sulfosuxidina, etc.). Son muy escasas las cantidades de sulfotiazol, sulfodiazina, sulfomerazina, etc., que se hallan en las heces. La inmensa mayoría de la cantidad eliminada corresponde a la porción no absorbida de la droga; sin embargo, administrando sulfodiazina parenteralmente, se ha comprobado su presencia en el ciego y en las heces (KORNBERG, SHELTON y SEBRELL); el mismo efecto se ha observado con sulfoguanidina por BLACK y colaboradores.

*Concentración en la sangre y tejidos.* — La difusión de las sulfonamidas después de absorbidas es bastante uniforme por todo el organismo. Su concentración en la sangre depende, como es natural, de la velocidad de absorción y de eliminación, así como de su unión a las proteínas de los tejidos. Las nuevas sulfonamidas (sulfomezatina, sulfomerazina, irgafen, etc.), a causa de su lentitud de absorción, dan origen a concentraciones más elevadas en la sangre, las cuales se mantienen duraderamente. El efecto es máximo con la sulfomerazina; una dosis de 3,5 gramos, administrada a un hombre de 70 kilogramos le produce una concentración en la sangre de 8 mg./ml. a las dos horas, de 10 miligramos a las cuatro horas, un nivel durante 24 horas superior a 6 miligramos, y mayor de 3,5 miligramos durante 48 horas. El efecto se ve aún más palpablemente en una experiencia reciente de

WELCH, MATTIS, KOELLE y LATUEN; administran a ocho personas sanas 2 gramos de sulfomerazina, sulfotiazol, sulfodiazina y sulfomezatina y después un gramo diario de la misma substancia, durante una semana; al cabo de este tiempo, la concentración en la sangre tiene valores de 6,5-3,5 miligramos para la sulfomerazina, de 3,5-1,5 para la sulfodiazina, desde 4 a menos de 1 miligramo en el caso de la sulfomezatina y valores entre 2 miligramos y menos de 1 si se emplea sulfotiazol. Aun en el caso de que se emplee solamente 0,5 gramos diarios de sulfomerazina, su concentración en la sangre llega a 4-5 mg./100 ml. El conocimiento de estos hechos tienen suma importancia para ajustar a ello la cuantía y los intervalos de la dosificación.

Tiene escasa importancia para nuestro objeto el conocimiento de la proporción en que la sulfonamida de la sangre se halla combinada con las proteínas o ligada físicamente a ellas. En los trabajos de DAVIS y de HEINEMANN se encontrarán datos sobre el particular. También ha sido estudiado el porcentaje de sulfonamida que se encuentra acetilada en la sangre, ya que tal fracción no es activa, probablemente. Las cifras medias de acetilación en la sangre oscilan entre el 10 y el 30 por 100, encontrándose las nuevas sulfonamidas entre las que poseen cifras más bajas de acetilación en la sangre.

Mayor importancia práctica tiene la cuestión del paso de las sulfonamidas al líquido céfalorraquídeo. Probablemente es la sulfanilamida la substancia que pasa en mayor proporción al mismo (concentración hasta un 70-100 por 100 de la de la sangre). La del sulfotiazol ocupa el extremo inferior (15-40 por 100). La de las restantes sulfonamidas se encuentran en posiciones intermedias (30 a 70 por 100 con la sulfomerazina; 50-80 por ciento con la sulfodiazina; una cifra similar para la sulfomezatina, etc.).

*Mecanismo de acción de las sulfonamidas.* — Las sulfonamidas han conducido a interesantes estudios metabólicos sobre las bacterias, que han aclarado en gran parte su modo de acción y han servido también para esclarecer algunos puntos sobre la esencia de la infección. Desde WOOD se conoce el efecto inhibidor que sobre las sulfonamidas ejerce el ácido p-aminobenzoico y se piensa que precisamente la acción de las sulfonamidas radica en interferir la utilización de dicha substancia por los gérmenes, para cuyo desarrollo es imprescindible. Pronto se conocieron más cuerpos imprescindibles para el crecimiento de determinados gérmenes y se investigó la acción de nuevas substancias de composición semejante y que podrían injertarse en el metabolismo bacteriano, impidiendo la acción de los metabolitos necesarios. Una de tales vitaminas imprescindible para muchos gérmenes es el ácido pantoténico y son ya muy conocidos los trabajos de SNELL, de MAC ILWAIN, de BARNETT y ROBINSON, etc., conducentes al descubrimiento de las propiedades bacteriostáticas para tales gérmenes de la *pantoiltaurina* y otros compuestos sulfurados, de constitución parecida a la del ácido pantoténico. De un modo similar, el ácido piridino-3-sulfónico inhibiría el crecimiento de los gérmenes que utilizan ácido nicotínico (MAC ILWAIN).

En la misma línea de hechos se encuentran los

trabajos de WOOLLEY y WHITE sobre la *piritina* bromhidrato de (4-amino-2-metil)-5-piridil-metil-2-metil-3 (beta-hidroxietil)-piridina. Con esta sustancia pudieron ocasionar síntomas de carencia en tiamina en ratones. Estudiaron entonces levaduras, clostridios, estreptococos hemolíticos, *lactobacillus casei*, *salmonella gallinarum*, etc., sometidos a la acción de la piritina y observaron que se producía una detención del desarrollo bacteriano que era proporcional a las necesidades de tiamina de cada germen.

Probablemente los indicados no son más que los primeros hechos de una serie de conocimientos que están reservados a la experimentación futura. El campo que se abre de este modo a la quimioterapia es prácticamente ilimitado y muy sugestivo, ya que se halla enraizado en la esencia misma de la infección y de las reacciones orgánicas ante los gérmenes. Un primer fruto, un tanto paradójico, ha sido el descubrimiento de propiedades antiinfecciosas en ciertos casos en el ácido *p*-aminobenzoico. Es cada vez más evidente que el metabolismo de las diferentes bacterias o grupos de las mismas difiere ampliamente. La distinta respuesta a la terapéutica sulfamídica de los bacilos gram-positivos y gram-negativos ya hacía sospechar que tal propiedad tintorial correspondía a razones profundas. Del mismo modo, la falta de respuesta terapéutica a las sulfonamidas de la mayoría de los virus y de las *Rickettsiae* debe hacer pensar en que su metabolismo es diferente del de las bacterias cuyo crecimiento se inhibe por tales drogas. Los estudios de ANDREWES, KING y VAN DEN ENDE demostraron que el ácido *p*-aminobenzoico disminuye la vitalidad de los *Rickettsiae*, hecho comprobado en infecciones experimentales en ratones por SNYDER y en la clínica humana por YEOMANS, SNYDER y colaboradores.

Teniendo en cuenta estos hechos y el dato de que las sulfanilamidas substituídas son generalmente más eficaces que la sulfanilamida simple, a pesar de que su semejanza con el ácido *p*-aminobenzoico es menor, podría pensarse en que los radicales piridínico, tiazólico, pirimidínico, etc., intervienen también interfiriendo con otros metabolitos. Así piensan WEST y COBURN cuando afirman que la sulfopiridina interfiere la utilización de la *cozimas*, la cual contiene piridina. Lo mismo podría decirse de la coenzima y sulfodiazina y del sulfotiazol y la tiamina y coarboxilasa. Sin embargo, se ha visto (MAC ILWAIN) que el efecto de cada una de las citadas sustancias no es específico, sino global. Si a un cultivo de estafilococo se añade niacina o coenzima se bloquea la acción bacteriostática de la sulfopiridina, pero también de otras sulfonamidas diferentes y el mismo efecto sobre la sulfopiridina se consigue también con sustancias no relacionadas con ella como el azul de metileno o la tiamina.

En íntima relación con el mecanismo de acción de las sulfamidas se halla el problema de la *resistencia a las sulfonamidas* de ciertos gérmenes y la posibilidad de influir sobre la misma. Es sabido que en el curso de un tratamiento con dosis insuficientes de sulfonamidas, los gérmenes causales de la infección que se trata pueden convertirse en sulfa-

midorresistentes, si no lo eran con anterioridad. Incluso *in vitro* ha sido posible realizar esta transformación (STRAUSS, DINGLE y FINLAND) cultivando razas patógenas de estafilococos en concentraciones crecientes de sulfonamidas. En las infecciones humanas se conoce bien el hecho desde las observaciones de VIVINO y SPINK. En cuanto al mecanismo de esta transformación, permanecía oscuro, hasta que MAC LEOD observó que el filtrado del cultivo de un neumococo tipo I, resistente a las sulfonamidas, posee la propiedad de inhibir la actividad bacteriostática de la sulfopiridina para el bacilo coli, en mayor cuantía que lo hace un filtrado de un germen sensible a las sulfonamidas. La naturaleza de la sustancia inhibidora se aclaró cuando MIRICK consiguió adaptar un báculo del suelo para oxidar específicamente el ácido *p*-aminobenzoico y pudo demostrar que el citado báculo era capaz de destruir la sustancia antisulfamídica del filtrado de un germen resistente a las sulfonamidas. La demostración más clara de que la resistencia a las sulfonamidas depende de que los gérmenes fabrican ácido *p*-aminobenzoico la han comunicado recientemente SPINK, WRIGHT, VIVINO y SKEGGS, los cuales han estudiado los filtrados de cultivos de numerosos gérmenes sensibles o resistentes a las sulfonamidas; en todos ellos existe una sustancia diazotizable, de reacción similar al ácido *p*-aminobenzoico y que se destruye con el germen de Mirick; pero la cantidad de la misma es mucho mayor en los filtrados de gérmenes resistentes que en los de los sensibles a las sulfonamidas. La cantidad necesaria de la citada sustancia para neutralizar una cierta concentración de sulfotiazol es la misma que se requeriría de ácido *p*-aminobenzoico para lograr el mismo objeto.

*Administración de las sulfonamidas. Dosificación.* — El método de elección para administrar preparados sulfonamídicos sigue siendo el oral. Mediante él es posible obtener una concentración constante en la sangre, mejor que por cualquier otra vía, y a esto hay que unir la facilidad de administración. La utilización de la vía parenteral debe reservarse para casos de gravedad extrema, o en los que la deglución sea imposible o existan vómitos que dificulten la utilización del medicamento. Para la inyección se preferirá como es natural, aquellos preparados muy solubles que permitan inyectar soluciones concentradas (sales sódicas, sulfacetamida, sulfotiazol, sulfanilamida, etc.).

La *inyección subcutánea* de las sulfonamidas se ha rechazado hasta tiempos muy recientes, debido a las reacciones locales que producen las soluciones concentradas. TAPLIN, CUSTER e YOUNG han tratado 160 enfermos sin el menor contratiempo con las sales sódicas de sulfopiridina, sulfotiazol y sulfodiazina, en una concentración de 0.4-0.8 por ciento en una solución isotónica de tres cloruros, de cloruro sódico o de lactato sódico sexto-molar. Una sola dosis de 5 gramos de sulfodiazina en 1.000 ml. de solución produce una concentración bacteriostática en la sangre durante 20 horas. Si la concentración de las sales sódicas se aumenta hasta el 1 por 100, se producen alteraciones inflamatorias del tejido subcutáneo y aún necrosis. En



cambio, las sales cálcicas de sulfopiridina y sulfodiazina se tolerarían hasta en concentraciones del 4 por 100 (NELSON y SPINK), mientras que el sulfotiazol cálcico es más irritante localmente.

Se ha intentado (ANGEVINE) obtener un efecto retardado de las sulfonamidas por inyección de una suspensión de las mismas en aceite de olivas, de soja, de sésamo, de algodón, o en vaselina o lanolina. Las inyecciones se han practicado en hombres, conejos y perros. Las suspensiones de sulfopiridina y sulfodiazina se homogeneizan bien; no así las de sulfotiazol. La emulsión se conserva durante unos tres meses. Su inyección va seguida de la presencia de sulfonamida en la sangre durante 6-8 días. En la orina se encuentra bastante tiempo más.

La infusión continua intravenosa se ha practicado bastante últimamente en Norteamérica, especialmente en los tratamientos de choque con grandes dosis de sulfodiazina (DICK, HULL y colaboradores, etc.). En los casos de meningitis meningocócica en período comatoso, en el tratamiento de choque de la endocarditis lenta, etc., sería un proceder aconsejable, aunque presenta bastantes dificultades técnicas.

La cuestión de la dosificación de las sulfonamidas para su empleo general ha sido muy discutida en los últimos años. La introducción de las nuevas sulfonamidas de eliminación lenta (sulfomezatina, irgafen y especialmente merazina) ha permitido reducir las dosis o la frecuencia de las mismas, para conseguir los niveles que antes se obtenían con sulfodiazina o sulfotiazol. Una sola dosis de 3,5 gramos de sulfomerazina, administrada a un hombre de 70 kilogramos, origina una concentración en su sangre de 8 mg./100 ml. a las dos horas, de 10 miligramos a las cuatro horas, persiste mayor de 6 miligramos durante 24 horas y es superior a 3,5 miligramos durante 48 horas. Una dosis similar de sulfodiazina produce un efecto muchísimo menos duradero (GOODWIN, PETERSON y FINLAND). La pauta general de tratamiento con las nuevas sulfonamidas consiste en una dosis inicial de 3-4 gramos, seguida por otras de 1 gramo cada seis horas, en tanto no se normalice la temperatura, continuando luego con 0,5-1 gramo cada ocho horas, durante algunos días.

Se refieren estas dosis, naturalmente al intento de obtener concentraciones en la sangre inferiores a los 10 mg./100 ml., como las que han sido usuales hasta ahora. Muy diferente es el procedimiento recientemente propuesto por MARANGONI y D'AGATI y también lo es el de grandes choques con dosis única de sulfonamida. MARANGONI y D'AGATI emplean en las infecciones meningocócicas una dosis inicial de 8 gramos de sulfodiazina, seguida a las dos horas por 5 gramos y a las cuatro y ocho horas después por 4 gramos cada vez, administrando luego una cantidad de 3 gramos cada cuatro horas. Las concentraciones óptimas en la sangre serían, en su opinión, las de 15-20 mg./100 ml.; cuando después de 24 horas del tratamiento señalado, la concentración sanguínea es inferior a la indicada, se deben administrar algunas dosis de 4 gramos y continuar el tratamiento con 3-2 gramos cada cuatro horas.

El método de tratamiento por un choque de una dosis alta es ya antiguo en la quimioterapia sulfamídica. Así, en 1940, comunicó MIESCHER excelentes resultados obtenidos en 92 enfermos de blenorragia, tratados con una dosis única de 2-7 gramos. VOLLMER, ADLER y ROSENBERG han tratado 25 casos de neumonías infantiles con una dosis única de sulfodiazina, no inferior a 0,15 gramos por cada kilogramo de peso. Muy llamativo es el método empleado por DICK, con el que consiguió la curación de un enfermo de endocarditis lenta, con una sola inyección de 40 gramos de sulfodiazina sódica, disuelta en 500 c. c. de solución salina; el enfermo quedó en anuria casi completa durante 5 días, con una concentración de sulfodiazina en sangre hasta de 92 mg./100 ml. y luego comenzó la mejoría. La repetición del tratamiento de Dick por HULL en otros varios casos de endocarditis bacteriana no les ha permitido confirmar los excelentes resultados de aquél. También el sulfotiazol ha sido empleado en dosis única en el tratamiento de la neumonía (V. BEHRING).

La dosificación de la sulfoguanidina y otros medicamentos antidisentéricos se considera hoy más elevada de lo que se pensaba anteriormente. En los casos de pequeña intensidad o en el tratamiento de los portadores suele bastar con 8-10 gramos diarios de sulfoguanidina, pero en los casos intensos debe llegarse a 24 gramos diarios, en varias tomas de 6 gramos. La sulfosuxidina se administra en una dosis inicial, equivalente a 0,25 gramos por kilogramo de peso y posteriormente se administra 0,04 g./kg. cada cuatro horas. El ftalilsulfotiazol sería 2-4 veces más activo que la sulfosuxidina y la dosis será, por consiguiente, menor.

Una de las ramas actualmente más importante en el tratamiento sulfonamídico lo constituye el tratamiento tópico de las infecciones locales. Las discusiones promovidas sobre su utilidad, principalmente por KIRSCHNER, han cedido el paso a su empleo generalizado, tanto en las heridas contaminadas como en las intervenciones quirúrgicas sépticas y aún en las limpias (KEY). En la clínica alemana se utilizó muy extensamente la asociación marfanil-prontalbina, propuesta por DOMAGK. Los anglosajones han dado la preferencia a la aplicación local de sulfanilamida o de sulfotiazol. La escasa solubilidad de éste hacía que su concentración en los exudados de la herida fuese escasa; el empleo de sulfotiazol microcristalino ha obviado este inconveniente. Las aplicaciones locales pueden hacerse en polvo, en solución o suspensión o en pomada. Para su empleo en mucosas son muy útiles, por su acción poco irritante las soluciones de sulfamidas-plata (WRUBLE), las de sulfacetamida o las de sulfotiazolina. Las pomadas de sulfonamidas tropiezan con el inconveniente de que la solubilidad de las mismas en los vehículos es muchas veces superior a la que tienen en los líquidos orgánicos, por lo que no actúan sobre los mismos. GURD y colaboradores (del Hospital General de Montreal) han propuesto la adición a las pomadas de sulfonamidas de una substancia bien mixible con el agua, como es la trietanolamina. Recientemente ha estudiado COCHRAN una modificación de esta pomada, en la que el sulfotiazol es hasta 800 veces más soluble que en el agua; una emulsión en agua de la pomada citada permite extraer hasta el 84 por 100 del sulfotiazol en ella contenido.

La utilización por PIKRELL de geles plásticos como vehículos de las sulfonamidas le ha llevado a aplicaciones ingenio-



sas y evidentemente útiles. En el tratamiento de las extensas quemaduras es esencial evitar la infección y la pérdida de plasma y líquido por la superficie denudada, así como calmar los dolores. El clínico citado prepara una emulsión de 3 por ciento de sulfanilamida o sulfodiazina, 2.5 por 100 de metilcelulosa, 3 por 100 de trietanolamina y 0.5 por 100 de sorbita en alcohol de 50° o en acetona; la emulsión se pulveriza sobre un vidrio horizontal y se deja secar; se obtienen así láminas translúcidas, que son estables y esterilizables por el calor; las láminas se aplicarían sobre la superficie quemada, después de un lavado de ésta con una solución salina o de sulfodiazina. Otro método de PICKRELL, aplicado recientemente por ROTHMAN, TAMERIN y BULLOWA, consiste en el empleo de una solución de sulfodiazina al 2.5 por 100 en trietanolamina al 8 por 100; la solución se pulveriza sobre la superficie quemada, después de haber lavado ésta con agua estéril; se forma así una película translúcida que recubre la superficie denudada, y las pulverizaciones se repiten cada hora y luego con intervalos mayores, hasta los 10-12 días o más, si es necesario; si se producen exudados purulentos bajo la capa de sulfonamida, bastará abrir una ventana en la misma. El método facilita extraordinariamente el tratamiento de los quemados, ya que no requiere otro apósito y los dolores desaparecen desde el primer momento.

La utilización de las sulfonamidas en aplicación local ha logrado acceso a territorios insospechados. NORRIS ha empleado *instilaciones intrabronquiales*, en casos de bronquiectasias de una solución de sulfodiazina o de una suspensión de 5 gramos de sulfotiazol microcristalino en 2 c. c. de solución de Lugol y 98 c. c. de agua; el único inconveniente del método es que produce un espesamiento de las secreciones bronquiales. La terapéutica por *inhalación* debe también ser citada en este momento. Los autores argentinos CASTEX, CAPDEHURAT y LAVARELLO han empleado las nebulizaciones de *prontosil rubrum* en abscesos pulmonares, bronquitis crónicas, etc. Las soluciones de *prontosil*, a diferencia de la mayoría de las sulfonamidas restantes, no son alcalinas; en cambio, cuando se emplea sulfotiazol o sulfodiazina (BARACH y colaboradores, en animales de experimentación) se obtienen lesiones pulmonares por su acción irritante. El sulfotiazol microcristalino sería muy adecuado para la terapéutica por inhalación (HARRIS, SOMMER y CHAPPIE). El promín ha sido empleado también en esta forma por EDLIN, BOBROWITZ, SAFFORD y BUTLER en 24 enfermos, obteniendo buenos resultados en las lesiones bronquiales y escasos en las pulmonares.

La neutralización de las sulfonamidas por el ácido p-aminobenzoico y otros productos metabólicos que abundan en los exudados de las heridas, ha obligado a los clínicos al estudio de mecanismos que potencien la acción local de las sulfonamidas. No es esto necesario si se utiliza la mezcla marfanil-prontalbina, ya que el marfanil no es inhibido en su acción por el ácido p-aminobenzoico. En cambio, el sulfotiazol, a pesar de que ya es bacteriostático a una concentración de 1/32.000, ve su efecto completamente anulado por una proporción de ácido p-aminobenzoico de 1/10.000-1/1.000.000. GOLDBERGER ha observado la potenciación de los efectos de las sulfonamidas en aplicación local, cuando se asocian a un *oxidante*; cuando la aplicación se hace en polvo, el mejor oxidante resulta ser el peróxido de cinc; si en pomada o pasta, la azocloramida o el peróxido de cinc; cuando se utiliza en solución, puede asociarse a yodo, azocloramida o permanganato potásico.

Sin embargo, la potenciación mejor conocida de las sulfonamidas es la que se consigue por su asociación a la *urea*. La urea neutralizaría la acción antisulfonamídica de la metionina y el ácido p-aminobenzoico. La propia urea tendría una acción bacteriostática, la cual potenciaría la de las sulfonamidas (TENENBERG, TSUCHIYA, CLARK y STRAKOSCH) o simplemente se sumaría a ella (KIRBY).

La aplicación de mezclas de sulfonamidas y urea ha sido utilizada con éxito en fracturas abiertas (ILFELD) y en heridas infectadas en general (HOLDER y MACKAY). WALLERSTEINER demostró que la unión de las sulfonamidas a la alantoína también potenciaba su acción y PARKS ha aplicado a la clínica ginecológica una pomada de alantoína, sulfanilamida y lactosa.

La acción sinérgica de la urea y las sulfonamidas ha inducido a la utilización de la misma en las infecciones urinarias, aprovechando la misma urea de la orina. NETER y CLARK han estudiado la influencia de la orina sobre el crecimiento del *B. coli*, *B. aerogenes*, *B. alcaligenes*, *B. proteus* y *B. morganii*. En las condiciones ordinarias, la orina favorece el crecimiento bacteriano; pero si la concentración de urea en la misma llega a 3.6-6.7 por 100, el crecimiento microbiano disminuye o se suspende. La administración simultánea de urea y sulfotiazol sería muy útil en las infecciones urinarias por *B. coli* o estreptococo hemolítico del tipo A.

La acción sinérgica de las sulfonamidas y la propamida en el tratamiento local de las heridas infectadas ha sido revisada por THROWER y VALENTINE. Su principal ventaja radicaría en que el pus no inactivaría la actividad bacteriostática. La bibliografía existente sobre la asociación citada es muy numerosa y su análisis nos llevaría muy lejos.

*Efectos secundarios de las sulfonamidas.* — Como en los apartados anteriores, no tratamos de hacer una revisión completa de todas las posibilidades de efectos desagradables por el empleo de los quimioterápicos sulfamídicos, sino solamente insistir en aquellos aspectos sobre los que se ha desperdado recientemente una atención especial.

Los *exantemas cutáneos* son manifestaciones de hipersensibilidad que aparecen con frecuencia extraordinaria en el curso del tratamiento con sulfotiazol. En el tratamiento por esta droga pueden aparecer manifestaciones cutáneas, tanto cuando se realiza la aplicación localmente, como cuando el tratamiento es general. Las manifestaciones cutáneas pueden ser variadas desde eritemas maculares a lesiones exudativas de tipo eczematoso y aún a reacciones penfigoides; a más de ello, se han descrito alteraciones cutáneas por el sulfotiazol que recuerdan extraordinariamente el eritema nudoso. También con las nuevas sulfonamidas se presentarían manifestaciones cutáneas, si bien con menor frecuencia. KASSELBERG ha descrito un caso de reacción penfigoide grave en un enfermo que solamente había recibido 4 gramos de sulfomerazina. VILTER y BLANKENHORN exponen una frecuencia no despreciable de reacciones cutáneas con los nuevos preparados y GREEVER considera que en el curso de la terapéutica con sulfodiazina la presentación de un exantema debe constituir un síntoma de alarma, ya que la continuación de la administración de la droga en tales casos expone incluso a accidentes mortales.

Los exantemas por el sulfotiazol han sido sometidos a numerosos estudios clínicos y experimentales. Su frecuencia llega al 2.97 por 100 en una estadística de 472 enfermos tratados (KENT y DIEFENDORF); su aparición más general es hacia el décimo día del tratamiento y se acompañan casi sistemáticamente de fiebre medicamentosa. Cuando el enfermo tenía ya anteriormente lesiones cutáneas, las primeras manifestaciones de exantema medicamentoso aparecen como una agudización de las le-

siones previas, pero ordinariamente se generalizan. SHAFFER, LENTZ y MAC GUIRE han observado un caso en el que el exantema apareció en el curso de un tratamiento local de sulfotiazol, pero después se reproducía cuando la droga se administraba por la boca; las pruebas de contacto con sulfotiazol fueron en este caso negativas, pero se logró la transmisión pasiva de la sensibilidad, obteniéndose unas reacciones retardadas, por el método de PRAUSNITZ-KÜSTNER. En cambio, PARK ha logrado obtener reacciones cutáneas por contacto en algunos casos y por administración oral en otros; los sujetos con reacción cutánea medicamentosa poseían hipersensibilidad cutánea para la droga causante únicamente en 24 de 40 casos y en el resto de los enfermos la hipersensibilidad se extendía a otros miembros de la serie y aun a la novocaína, que tiene de común con las sulfonamidas el radical aminofenílico.

*Lesiones en los más distintos órganos* han sido descritas por el tratamiento por sulfonamidas. Con la sulfodiazina habían sido tratados dos enfermos de GEEVER, en cuya autopsia se hallaron necrosis fibrinosa en focos en el bazo y ganglios mesentéricos y una intensa infiltración grasa del hígado. Con el sulfotiazol se producen también necrosis focales en hígado, bazo, ganglios, riñón, pulmones y médula ósea (MERKEL y CRAWFORD), así como lesiones focales infiltrativas en el miocardio. Las lesiones adoptan preferentemente una distribución perivascular y son comparadas por RICH a las que existen en animales que fallecen por enfermedad del suero, y por MURYHY y colaboradores a la periarteritis nudosa.

Muchas de las reacciones ocasionadas por las sulfonamidas tienen indudablemente un carácter alérgico. La fiebre, los exantemas, las lesiones perivasculares, etc., sólo aparecen después de 8-10 días de administrar la droga o en un segundo curso de tratamiento. De ello se deduce la necesidad de realizar tratamientos cortos y con dosis elevadas; la duración del tratamiento también es aplicable a las aplicaciones tópicas.

Otro problema importante que se plantea es el de la sensibilización por un tratamiento para tratamientos ulteriores. Con el sulfotiazol quedarían sensibilizados hasta un 33 por ciento de los pacientes. Teniendo en cuenta la enorme cantidad de personas que son sometidas todos los años a la acción de las sulfonamidas, se comprende que el asunto reviste considerable interés. Como indicio de su extensión, baste citar que LONG calcula la producción de Norteamérica, en 1941, en 334 toneladas de sulfopiridina, 580 toneladas de sulfanilamida y 440-660 toneladas de sulfotiazol, y que en dicha época han sido tratados con tales drogas 15.000.000 de personas.

Indudablemente es el sulfotiazol la droga que más reacciones alérgicas ocasiona. Con la sulfodiazina y sulfomerazina las manifestaciones febriles, artralgias, exantemas, etc., son poco frecuentes.

No se conoce aún bien la duración del estado de hipersensibilidad a las sulfonamidas ni los medios de evitarle. ERSKINE recomienda que en tales casos se prosiga la administración del medicamento con dosis iguales o algo menores, pues con tal proceder se conseguiría una desensibilización. De todos modos, y aún sin sobrevalorar la importancia de los fenómenos de hipersensibilidad, debe ser una norma general de tratamiento la de no emplear las sulfonamidas en procesos para los que es obvio son ineficaces ni en aquellos otros de escasa importancia clínica, que curan habitualmente sin ningún tratamiento.

Un tipo especial de reacciones secundarias es el que se presenta sobre la *sangre y médula ósea*. Es muy conocida la presentación de anemia en el curso del tratamiento con las sulfonamidas y también

de leucopenias, a veces muy intensas. Incluso con los nuevos preparados se han observado estas alteraciones, si bien en mucha menor proporción que con sulfanilamida. Recientemente describen FAVORITE, REINER y LONDON un caso de agranulocitosis en un tratamiento con sulfomerazina. Las variaciones de las plaquetas por el tratamiento sulfonamídico habían sido escasamente estudiadas, pero en los tiempos modernos se han observado púrpuras trombopénicas, incluso mortales, por la sulfodiazina (PLUMMER y WHEELER) y por el sulfotiazol (KRACKE y TOWNSEND). Estos dos últimos autores han observado que la disminución moderada de las plaquetas es un hecho habitual en el curso de la terapéutica sulfonamídica.

Así como es frecuente la moderada anemia por las sulfonamidas, es rara la aparición de intensas reacciones hemolíticas, de las que recientemente ha hecho un estudio magnífico DAMESHEK, demostrando la presencia en tales enfermos de aglutininas activas en frío para los hematíes propios. Como tales aglutininas no actúan a la temperatura de 37°, aconseja el autor se eviten las transfusiones con sangre fría conservada en los enfermos que se tratan con sulfamidas y que se mantenga a tales enfermos en un ambiente no frío.

Un marcado cambio de actitud se ha señalado en los clínicos en la cuestión de las agranulocitosis por las sulfonamidas. Teniendo en cuenta el estado séptico de los enfermos con agranulocitosis, se ha sugerido que las sulfonamidas podrían ser eficaces en su tratamiento. DAMESHEK y WOLFSON han propuesto el empleo del sulfotiazol en la agranulocitosis por piramidón. Posteriormente, la observación de NIXON, ECKERT y HOLMES ha sido muy instructiva. En un caso en que apareció una agranulocitosis en el curso del tratamiento con sulfodiazina y en el que todos los métodos terapéuticos fracasaban, la reanudación de la terapéutica con sulfodiazina produjo la curación del enfermo. Hechos semejantes han sido señalados por HEILIG y VIVERWAR con la sulfopiridina.

La aplicación local de las sulfamidas ha ocasionado el descubrimiento del *efecto convulsivante* de algunas de ellas. El fenómeno fué observado por WATT y ALEXANDER, y por PILCHER, ANGELUCCI y MEACHAM, los cuales obtuvieron convulsiones en pacientes a los que se había aplicado sulfotiazol en la corteza cerebral. Un análisis de las curvas electroencefalográficas en gatos a los que se aplican sulfonamidas en la corteza cerebral ha sido realizado por BRENNER y COHEN: la sulfanilamida no ocasionaría variaciones en la curva eléctrica, aún a concentraciones de 20 por 100, y tampoco las origina el polvo de sulfodiazina; las sales sódicas de sulfopiridina, sulfodiazina y sulfotiazol dan lugar a cambios eléctricos, los cuales son aún más marcados con el polvo de sulfotiazol.

Un efecto secundario interesante de las sulfonamidas es la influencia que ejercen sobre el funcionamiento tiroideo. La adición a la dieta de los animales de sulfoguanidina se demostró que tenía un efecto bociógeno y fué este uno de los puntos de partida para los estudios que dieron por resultado el descubrimiento de la tiourea y tiouracilo. Los experimentos *in vitro* de FRANKLIN y CHAIKOFF les han permitido observar que la mayor parte de las sulfonamidas poseen la propiedad de disminuir la capacidad de formación de diiodoti-



rosina y tiroxina por el tejido tiroideo. En la clínica humana se observa también la influencia indicada. En la clínica del profesor JIMÉNEZ DÍAZ han sido varios los enfermos hipertiroides tratados preoperatoriamente con sulfotiazol y en alguno los resultados han sido francamente brillantes.

En las ratas ha sido posible ocasionar una *carencia en vitamina K* por la administración de sulfonamidas. Se ha interpretado como efecto de la supresión de la flora intestinal productora de la indicada vitamina. (BLACK, OVERMAN, ELVEH-JEM y LINK, con sulfoguanidina.) Posteriormente se discutió si este mecanismo sería el verdaderamente causante de la carencia y no un efecto antagonista parenteral de las sulfonamidas, ya que se produce la misma acción si estas drogas se suministran en inyección. El asunto ha sido revisado por KORNBERG, SHELTON y SEBRELL, los cuales han demostrado que las sulfonamidas actúan por intermedio de su efecto sobre la flora del intestino. Administran sulfodiazina parenteralmente a ratas y en el ciego encuentran una cantidad pequeña de vitamina K; además, el efecto antivitaminico K es inhibido por la inyección de ácido p-amino-benzoico.

Quedan finalmente las *complicaciones renales*, quizá las que figuran en primer plano en el tratamiento sulfonamídico en la clínica. Dejando aparte las hematurias microscópicas y cristalurias, cuya frecuencia es muy grande, las más corrientes complicaciones renales consisten en la precipitación de concrementos en los tubos excretores o en las vías urinarias. Generalmente se encuentra precipitado el derivado acetilado de la sulfonamida, pero a veces también de la droga libre (en tres casos de GILLIGAN y colaboradores, los cálculos eran de sulfodiazina pura). La frecuencia de complicaciones renales depende de la solubilidad de las sulfonamidas y de sus derivados acetilados. Nunca se presenta con la sulfanilamida y es muy frecuente con la sulfopiridina y sulfodiazina. Aunque los nuevos preparados han sido propuestos buscando especialmente reducir los síntomas renales, con la sulfomerazina se han descrito cólicos renales y hematuria (dos casos entre 116, HALL y SPINK) y también con la sulfopiridina (en el 9 por 100 de 105 neumónicos; RUEGSEGG, BROOKENS, HAMBURGER y GRUPEN).

Las complicaciones renales no son siempre de este tipo. Otras veces se trata de lesiones necróticas de los túbulos, semejantes a las que se observan en la intoxicación por el sublimado (WRIGHT y KINSEY) en otras ocasiones son alteraciones glomerulares (un caso de LEUTCHER y BLACKMAN, por la sulfodiazina). En otros casos se produce anuria y retención ureica y en la autopsia no se descubren lesiones en el riñón (VILTER y BLANKENHORN, MURPHY y colaboradores refieren reacciones intersticiales semejantes a la periarteritis nodosa. CALLOMON ha estudiado experimentalmente el problema de las lesiones renales por sulfonamidas. Administra a conejos prolongadamente una dosis de 0.05-0.1 g./kg. de sulfopirazina y sulfomerazina; con estas dosis no se producen alteraciones degenerativas en el hígado y el riñón, o solamente pequeñas necrosis tubulares. Cuando la dosis se aumenta a 0.2-0.25 g./kg., aparecen los efectos nefrotóxicos más marcados. El sulfotiazol sería el producto con menos tendencia a la formación de alteraciones renales, exceptuando la sulfomezatina (CLARK,

FLIPPIN y PATCH). La sulfopirazina produciría menos alteraciones que la sulfodiazina y la sulfomerazina.

La gran frecuencia de complicaciones renales ha obligado a un estudio de las condiciones que permiten evitarlas. El forzamiento de la diuresis es una de las normas que se ha hecho clásica en el tratamiento sulfonamídico. Se ha de conseguir que la diuresis sobrepase la cantidad de 1.5 litros en el enfermo tratado con tales drogas. Pero esta sola medida es ineficaz para impedir la precipitación del medicamento en las vías excretoras. La *alcalinización de la orina* sería el principal medio para evitarlo. Cuando se administra sulfodiazina terapéuticamente, la reacción de la orina es siempre ácida; la solubilidad de la sulfodiazina y de su derivado acetilado es 20 veces menor en orina de pH 5 que en la de pH 7.5. GILLIGAN, GARB, WHEELER y PLUMMER han administrado sulfodiazina a 350 enfermos, a los que han mantenido la orina neutra o alcalina y no han observado un solo caso de complicación renal. Hechos semejantes se conocen para las restantes sulfonamidas, por lo que nunca se insistirá lo bastante en el gran valor de la alcalinización de la orina durante la terapéutica sulfonamídica. En los sujetos con tendencia a edemas, en los que la administración de bicarbonato puede aumentarles, habrá que sopesar el riesgo de incrementar los edemas o de hacer un tratamiento sulfamídico con peligro.

La alcalinización de la orina requiere una dosis diaria de 15.6 gramos de bicarbonato, repartida en seis tomas de 2.6 gramos, si se quiere mantener un pH constante. En tiempos recientes se han utilizado mucho las soluciones de citrato sódico y de lactato sódico, las cuales tienen la ventaja de que no actúan como alcalinos en el aparato digestivo y serían los productos de elección cuando el bicarbonato origine gases molestos o diarrea. ROHR y CHRISTOPHER prefieren, especialmente en los casos graves o en los tratamientos de choque, el empleo del lactato sódico en solución isotónica (sexto molar). Una cantidad de 1 litro de tal solución M/6 de lactato sódico, administrada en infusión continua intravenosa, es suficiente para alcalinizar la orina durante 22 horas (la solución no puede mezclarse con la sulfodiazina, pues se producen precipitados). GOLDRING, MAXWELL y HARTMANN prefieren emplear una solución de Ringer "semifortificada" con lactato (lactato sódico M/20 en solución de Ringer) en la cual pueden disolver la sulfonamida (sulfodiazina o sulfomerazina). Cuando el enfermo puede beber, es mejor administrar el lactato o el citrato con leche o con zumo de frutas; la dosis diaria conveniente es 20.8 gramos de lactato sódico ó 18.2 gramos de citrato.

Una rara complicación renal es la descrita por ADAMS, en forma de membrana calcárea, opaca a los rayos Roentgen, que apareció en dos casos tratados con sulfotiazol y con sulfodiazina, en la pelvis renal cuyo uréter se hallaba ocluido y con fermentación amoniacal por encima del obstáculo. En estos casos la alcalinización de la orina sería contraproducente, siendo recomendable, por el contrario, la acidificación de la misma.

RECIENTES AVANCES EN LAS APLICACIONES CLÍNICAS DE LAS SULFONAMIDAS. — En el curso de la

exposición precedente han sido señalados los jalones nuevos marcados en la clínica de la terapéutica sulfonamídica. En este lugar es nuestra intención exponer simplemente algunos aspectos parciales, que requieren un mayor detalle porque suponen adquisiciones valiosas o por ser el punto de partida de horizontes nuevos.

**Tuberculosis.** — Los primeros pasos en la sulfamidoterapia de la tuberculosis fueron magistralmente revisados por CERVIA y no he de referirme a ellos. Los ensayos *in vitro* sobre cultivos de bacilos tienen siempre el punto flaco de que la vitalidad de los mismos depende mucho de la naturaleza del medio en que crecen. Los estudios de EMMERT y SMITH parecen hallarse libres de esta objeción, ya que demuestran que la virulencia de los bacilos cultivados en medio con promín sufre una atenuación, que se observa después de varios pases en un medio libre de sulfona. En los cultivos es posible, de todos modos, observar acciones bacteriostáticas sobre el bacilo tuberculoso, que después no se confirman *in vivo*; por ejemplo, FAULKNER ha demostrado que el estilbestrol es bactericida para varios gérmenes *in vitro*, entre ellos para el bacilo tuberculoso; aun sería más intensa la acción del 4-hidroxi-Beta-dietil-estilbeno (un OH menos que el estilbestrol); sin embargo, su acción cesa en presencia de materias orgánicas.

Los experimentos en animales revelan que algunas sulfonamidas con acción bacteriostática *in vitro*, no tienen efecto sobre el bacilo de Koch *in vivo*, pero el promín y la diasona sí lo poseerían (CALLOMON, en experiencias en cobayas). FELDMAN, HINSHAW y MOSES han obtenido cultivos negativos del bazo de algunos cobayas tratados con promín, mientras que el de los testigos era constantemente positivo. Los recientes experimentos de CORPER y COHN, realizados con diasona, son aún más demostrativos: inoculan cobayas intravenosamente con razas de bacilos tuberculosos de diferente virulencia, hasta que obtienen una dosis que ocasiona la muerte del animal en 1-2 meses; la administración de diasona en dosis elevadas permite obtener un aumento de la supervivencia (en una experiencia murieron los testigos a los 41 días y los tratados a los 98), pero no un efecto bactericida. Los autores observan habitualmente un cierto grado de anoxemia en los animales, con cianosis del bazo y a ello atribuyen el efecto terapéutico, pues han visto que la anoxia disminuye el crecimiento de los bacilos *in vitro*.

El promízol ha sido ensayado en cobayas por FELDMAN, HINSHAW y MANN. Administran con la comida de los animales una dosis diaria de unos 200-225 miligramos y lo comparan con otro lote, tratado con 400-450 miligramos diarios de promín. El tratamiento se inició a las 10-14 semanas de la infección, es decir, con la enfermedad ya en marcha. Se continuó la experiencia durante 227 días y se mató luego a los supervivientes. Murieron durante el experimento el 80 por 100 de los no tratados y el 19 por 100 de los tratados. Las lesiones en los órganos mostraban en algunos casos una tendencia a la cicatrización. Los efectos del promízol fueron algo inferiores a los del pro-

min, pero debe tenerse en cuenta que la dosis de éste fué casi doble que la de promízol.

En la clínica ha sido hasta ahora escasa la aplicación de estos preparados. PETTER y PRENZLAU han tratado 44 enfermos con diasona durante 120 días o más, con dosis diaria de un gramo. Al principio los enfermos se encuentran más cansados y aumenta algo la temperatura en las formas exudativas. Disminuyen moderadamente las cifras de hematíes y hemoglobina y aparecen náuseas en el 25 por 100. Se observó posteriormente una mejoría marcada en 18 por 100 y moderada en 80 por 100 de los tratados. La velocidad de sedimentación globular descendió en 34 enfermos de una media de 45 a una media de 11; en el 60 por 100 se negativizaron los esputos y se cerraron el 43 por ciento de las cavernas (??). Generalmente se inicia la mejoría a los 60 días de tratamiento.

El promín fué empleado por HEAF y colaboradores en 18 casos de tuberculosis pulmonar y uno de tuberculosis génitourinaria; cuatro de los tuberculosos pulmonares tenían también tuberculosis laríngea; las dosis empleadas fueron 0,6-1,8 gramos diarios por la boca o hasta 2,4 gramos en inyección, en períodos de 14 días seguidos. Los enfermos experimentaron algunos trastornos (cefalea, mareos, náuseas, tendencia a la hemolisis, etc.) y una respuesta terapéutica más bien escasa (nula en los casos muy avanzados). En las tuberculosis laríngeas se hizo también aplicación local de promín y tal vez es en éstas en las que se manifiesta mejor la respuesta terapéutica. Como el promín tiene un pH de 5,6-6 no es irritante localmente y se presta a la terapéutica por inhalación; así lo han empleado EDLIN y colaboradores en 24 enfermos, observando escaso resultado en las lesiones pulmonares y alguna mejoría en las ulceraciones bronquiales.

En resumen, aun no se ha producido ningún hecho trascendental en el tratamiento quimioterápico de la tuberculosis con las sulfonas y sulfonamidas, pero parece estar abierto el camino para el hallazgo de una droga eficaz.

El promín ha sido aplicado a la lepra por FAGET y posteriormente por HAMPTON. La administración se realiza crónicamente (uno a cinco gramos diarios, seis días por semana, durante meses) y los resultados comunicados son muy alentadores (15 mejorías notables, en 22 enfermos tratados).

**Infecciones meningocócicas.** — Quizá sea éste el capítulo más brillante en la historia de la sulfonamidoterapia. Tanto es así que ha quedado casi abandonado el empleo del suero, medio que en su día supuso un gran avance terapéutico. Una revisión de DINGLE y FINLAND revela una mortalidad del 14 por 100 en la meningitis meningocócica tratada por sulfanilamida (1.000 casos) y de 8 por ciento en las tratadas por sulfopiridina (700 enfermos), mientras que la mortalidad es mayor en los pacientes simultáneamente tratados con suero. MARANGONI y D'AGATI prefieren el tratamiento con sulfodiazina y sulfanilamida, en las dosis elevadas que se indicaron anteriormente; en los casos de curso fulminante emplean la infusión intravenosa de sulfodiazina sódica (5,5 gramos en 111 mililitros de agua destilada estéril). La mortalidad



total fué de nueve casos entre 134 tratados (6,7 por 100); pero si se descartan los fallecidos en las primeras 12 horas, la mortalidad fué sólo del 3,1 por 100. CHEEVER y colaboradores han obtenido una mortalidad de 5 por 100 también con la sulfodiazina. Aun es más favorable la estadística de APPELBAUM y NELSON, los cuales obtienen con esta droga sólo dos defunciones en 141 meningitis tratadas y ninguna en ocho enfermos con hemocultivo positivo de meningococo y sin meningitis.

La sulfomerazina ha sido ampliamente utilizada en las infecciones meningocócicas. GEFTER, ROSE, DOMM y FLIPPIN, que habían obtenido una mortalidad de 12,5 por 100 con sulfodiazina, la tienen de 6,7 por 100 en 45 enfermos tratados con sulfomerazina. Dos grupos de 22 enfermos tratados con sulfodiazina y sulfomerazina por LEPPER, SWEET y DOWLING tuvieron el mismo porcentaje de fallecidos (9,1 por 100). La estadística de OLIVER y ANDERSON comprende 56 enfermos de meningitis meningocócica, 12 de ellos con hemocultivo positivo y 19 en estado comatoso, con el tratamiento con sulfomerazina no murió ninguno (la dosis fué inicialmente de 2 gramos y luego 1 gramo cada ocho horas; en los niños, 1 g./10 kg. al día).

Un avance tan sorprendente como el referido en la lucha contra la enfermedad meningocócica ya desarrollada lo ha supuesto la administración preventiva en las epidemias, especialmente en lo que se refiere a la lucha contra los portadores de meningococos. CHEEVER, BREESE y UPHAM observaron durante una epidemia en un campamento un porcentaje de 57,6 de portadores. Un grupo de 161 de ellos fué tratado con 8 gramos de sulfodiazina en tres días consecutivos y el cultivo faríngeo demostró el cuarto día que el meningococo había desaparecido de los 161 portadores, para reaparecer en uno de ellos el séptimo día. Posteriormente se ha estudiado el asunto en escala muy grande en los centros de instrucción de los EE. UU. y se ha visto que resulta eficaz la administración de dosis mucho menores de sulfodiazina (hasta de un gramo, dos días seguidos) para yugular la progresión de una epidemia.

La aplicación preventiva de las sulfonamidas ha resultado ser de una gran eficacia en muchos casos. La bibliografía existente sobre su empleo con tal fin en la blenorragia necesitaría demasiado espacio para que podamos detenernos en ello. En los catarros habituales los resultados son discordantes: HAYDEN y BIGGER obtienen una experiencia desalentadora. En el reumatismo poliarticular agudo se emplea cada vez más la profilaxis con sulfonamidas. El asunto ha sido revisado recientemente por KUTTNER, el cual concluye afirmando la indudable eficacia de la profilaxis con sulfanilamida o sulfodiazina en la evitación de las recidivas reumáticas.

*Disentería bacilar.* — A partir del trabajo fundamental de MARSHALL y colaboradores, las innumerables comunicaciones aparecidas sobre el asunto (citaremos entre las españolas la de GARCÍA-CONDE y XIMÉNEZ DEL REY) han apoyado en general la impresión optimista de los primeros trabajos. No hemos de referirnos a ello, sino que nos limitaremos a resaltar la eficacia de los nuevos preparados (sulfosuxidina, sulfoftalidina, etc.), así como los

excelentes resultados obtenidos por el empleo profiláctico de los mismos.

No se crea que el efecto antidisentérico es privativo de las sulfonamidas con escasa solubilidad, sino que se trata de una acción general de las sulfonamidas. EISENOFF y GOLDSTEIN han tratado en una epidemia por bacilo de Sonne en niños a unos grupos con sulfotiazol, sulfodiazina, sulfoguanidina y sulfosuxidina; los efectos fueron similares con todos los productos empleados, pero la dosis de sulfoguanidina y sulfosuxidina debe ser el doble que la de las otras sulfonamidas (2 gramos diarios por libra de peso). La sulfosuxidina tendría la ventaja de su menor absorción, faltando por ello los efectos tóxicos que a veces se manifiestan con la sulfoguanidina. El ftalilsulfotiazol tendría, a su vez, la ventaja sobre la sulfosuxidina de que no reblandece las heces, las cuales resultan casi inodoras, pero de aspecto normal; además tendría una acción terapéutica aún poco estudiada en la colitis ulcerosa (POTH y ROSS), en la que no produce síntomas tóxicos como la sulfoguanidina. SWYER e YANG emplean comparativamente sulfanililbenzammina en 41 enfermos de disentería de Sonne, sulfanilamidobenzammina en 112 y sulfosuxidina en 26. Con la primera de las sustancias empleadas se obtienen los mejores efectos, ya que los bacilos desaparecen en un tiempo medio de 1,8 días y hay sólo un 7,3 por 100 de recidivas. Con la sulfosuxidina, el aspecto de las heces tarda más en normalizarse, los bacilos desaparecen en un plazo de 2,5 días y hay un 34,6 por 100 de recidivas.

El efecto bacteriostático de las drogas antidisentéricas es muy manifiesto, pero muy fugaz, lo que explica la gran frecuencia de recidivas. En una enferma con disentería de Shiga, estudiada por nosotros, la administración de sulfoguanidina, aun en dosis de un gramo diario, hacía desaparecer la sintomatología, para reaparecer tan pronto como la medicación se suspendía. Sin embargo, tal efecto bacteriostático rápido sirve para obtener la yugulación de una epidemia por su empleo profiláctico. Son numerosas las comunicaciones presentadas de epidemias que persisten a pesar de todas las medidas de aislamiento y en las que la institución profiláctica de un tratamiento con sulfoguanidina u otra droga similar basta para reducirlas o hacerlas desaparecer. En una epidemia relatada por SCOTT en una institución para niños deficientes mentales, bastó con la administración a todo el personal de 1,5 g. diarios de sulfoguanidina para que la epidemia se extinguiese.

La lucha contra los portadores ha sido acometida también con sulfoguanidina y sus similares en el caso de la disentería bacilar y de la tifoidea, y los resultados no son concordantes. Aunque en la tifoidea se ha comunicado algún caso de éxito (HOAGLAND, en 2, entre 3 tratados), la mayoría de las publicaciones son denegatorias (BURROUGHS y FREYHAN, etc.).

## RESUMEN

Se exponen en la presente revisión algunos de los datos recientes sobre las nuevas sulfonamidas, así como los avances en el conocimiento de su farmacología y de sus aplicaciones a la clínica. La revisión podría tener una extensión mucho mayor, pues es incontestable el número de aplicaciones que cada día se describen de tales fármacos. Bastará con que recordemos aquí los avances en el tratamiento de la neumonía, los intentos quimioterápicos en la endocarditis lenta, en la actinomicosis, etc., asuntos sobre los que no hemos querido fijar la atención

en este momento. Los asuntos tratados lo han sido con el objeto de demostrar que la terapéutica sulfonamídica no se halla estancada ni que está en trance de desaparecer por el descubrimiento de los actuales antibióticos. Esto sucederá el día en que un nuevo quimioterápico sobrepase en actividad a todos los sulfonamídicos conocidos y posea menor toxicidad que ellos. En tanto sea así, es la sulfamidoterapia una terapéutica absolutamente insustituible en muchos casos y una fuente de experiencias para comprender mejor el mecanismo de las reacciones orgánicas en las infecciones, que permita ulteriores perfeccionamientos en la lucha contra las mismas.

## BIBLIOGRAFÍA

- ADAMS, P. — J. A. M. A., 123, 419, 1943.  
 ANGEVINE, D. M. — War Med., 3, 186, 1943.  
 APPEBAUM, E., y NELSON, J. — Am. J. Med. Sci., 207, 492, 1944.  
 BARACH, M. I.; MOLOMUT, M., y SOROCKA, M. — Am. Rev. Tbc., 46, 268, 1942.  
 BEHNING, V. — Med. Klin., 21, 1, 1944.  
 BIGGER, J. N. — Lancet, 2, 142, 1944.  
 BRENNER, C., y COHEN, S. — J. A. M. A., 123, 948, 1943.  
 BROWNLEE, G., y TONKIN, M. — Nature, 148, 167, 1941.  
 BURROUGHS, T. P., y FREYHAN, F. A. — J. A. M. A., 123, 763, 1943.  
 CALLOMON, F. T. — J. Lab. and Clin. Med., 29, 574, 1944.  
 CALLOMON, F. T. — Am. Rev. Tbc., 47, 97, 1943.  
 CASTEX, M. R.; CAPDEHURAT, E. I., y LAVARELLO, A. — Arch. arg. de enf. del apar. resp. y tbc., 9, 29, 1941.  
 CERVIÁ, T. — Rev. Clin. Esp., 8, 439, 1943.  
 CHAMBERS, L. A., y cols. — J. A. M. A., 119, 324, 1942.  
 CHEEVER, F. S.; BRESE, B. B., y UPHAM, H. C. — Ann. Int. Med., 19, 602, 1943.  
 CLARK, J. K.; FLIPPIN, H. F., y PATCH, — Am. J. Med. Sci., 203, 717, 1943.  
 COCHRAN, J. R. — Surg. Gyn. Obst., 79, 326, 1944.  
 COHN, M. L. — Am. Rev. Tbc., 49, 463, 1944.  
 CORPUS, H. J., y COHN, M. L. — J. A. M. A., 127, 1,043, 1945.  
 DAVIDSON, L. S. P. — Edinb. Med. J., 51, 184, 1944.  
 DAMESHEK, W. — J. A. M. A., 123, 77, 1943.  
 DAMESHEK, W., y WOLFSON, — Am. J. Med. Sci., 203, 819, 1942.  
 DEWING, T., y cols. — J. Chem. Soc., 1, 239, 1942 (cit. por PETER y PRENZLAU).  
 DICK, G. F. — J. A. M. A., 120, 24, 1942.  
 DINGLE, J. H., y FINLAND, M. — War Med. (cit. por MARANGONI y D'AGATI).  
 EARLE, D. P. — J. Clin. Inv., 23, 914, 1944.  
 EDLIN, J. S.; BORROWITZ, I. D.; SAFFORD, F. K., y BUTLER, F. S. — Am. Rev. Tbc., 50, 543, 1944.  
 EISENROFF, H. M., y GOLDSTEIN, H. — J. A. M. A., 123, 624, 1943.  
 EMMART, E. W., y SMITH, M. L. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 51, 320, 1942.  
 ERSKINE, D. — Lancet, 2, 568, 1942.  
 FAULKNER, G. H. — Lancet, 2, 38, 1943.  
 FAVORITE, G. O.; REINER, L., y LONDON, R. — J. Lab. Clin. Med., 29, 899, 1944.  
 FELDMAN, W. H.; HINSHAW, H. C., y MANN, F. C. — Am. Rev. Tbc., 50, 418, 1944.  
 FRANKLIN, A. L., y CHAIKOFF, I. L. — J. Biol. Chem., 152, 295, 1944.  
 GARCÍA-CONDE, F. J., y XIMÉNEZ DEL REY, M. — Rev. Clin. Esp., 13, 181, 1944.  
 GERVER, E. F. — Am. J. Med. Sci., 207, 341, 1944.  
 GEPFER, W. J.; ROSE, S. B.; DOMM, A. H., y FLIPPIN, H. F. — Am. J. Med. Sci., 205, 846, 1943.  
 GILLIGAN, D. A.; GARD, S.; WHEELER, C., y PLUMMER, N. — J. A. M. A., 122, 1,160, 1943.  
 GOLDRING, D.; MAXWELL, R., y HARTMANN, A. F. — J. Pediat., 26, 1, 1945.  
 GOODWIN, R. A.; PETERSON, O. L., y FINLAND, M. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 51, 262, 1942.  
 GURD, F. B.; ACKAMAN, D.; GERRIE, J. W., y PRITCHARD, J. E. — Ann. Surg., 116, 641, 1942.  
 HAGEMAN, P. O.; HARFORD, C. G.; SOBIN, S. S., y AHRENS, R. E. — J. A. M. A., 123, 325, 1943.  
 HALL, W. H., y SPINK, W. W. — J. A. M. A., 123, 125, 1943.  
 HAMPTON, B. C. — Pub. Health rep., 58, 1,793, 1943.  
 HAWKING, F. — Brit. Med. J., 1, 505, 1945.  
 HEAP, F. R. G.; HURFORD, J. V.; EISER, A., y FRANKLIN, L. M. — Lancet, 1, 702, 1943.  
 HEILIG, R., y VISVERWAR, S. K. — J. A. M. A., 122, 591, 1943.  
 HEINEMANN, M. — J. Clin. Inv., 22, 29, 1943 (cit. por HAWKING).  
 HOGLUND, R. J. — J. A. M. A., 120, 1,211, 1942.  
 HULL, E., y cols. — J. A. M. A., 122, 928, 1943.  
 ILFELD, F. W. — Surg. Gyn. Obst., 76, 427, 1943.  
 KASSELBERG, L. A. — J. A. M. A., 123, 1,035, 1943.  
 KENT, G. T., y DIEFENDORF, H. W. — Am. J. Med. Sci., 209, 640, 1945.  
 KEY, J. A. — J. A. M. A., 122, 1,003, 1943.  
 KIRBY, W. M. M. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 53, 109, 1943.  
 KORNBERG, A.; SHELTON, F., y SERRELL, W. H. — J. Biol. Chem., 155, 193, 1944.  
 KRACKE, R. R., y TOWNSEND, E. W. — J. A. M. A., 122, 168, 1943.  
 KUTNER, A. G. — J. Pediat., 26, 216, 1945.  
 LEBERMAN, P. R., y ALEXANDER, A. — Am. J. Syph., 27, 187, 1943.  
 LEPPER, SWEET y DOWLING. — J. A. M. A., 123, 134, 1943.  
 LEUTCHER, J. A., y BLACKMANN, S. S. — Ann. Int. Med., 18, 741, 1943.  
 LONG, P. H. — J. A. M. A., 121, 312, 1943.  
 LOOMIS, T. H.; HUBBARD, R. S., y KOEFF, G. F. — Am. J. Physiol., 139, 197, 1943.  
 LOUGHLIN, E. H.; BENNETT, R. H.; FLANAGAN, M. E., y SPITZ, S. H. — Am. J. Med. Sci., 205, 223, 1943.  
 MARANGONI, B. A., y D'AGATI, V. C. — Am. J. Med. Sci., 207, 67, 1944.  
 MARSHALL, E. K.; BRATTON, A. C.; EDWARDS, L. B., y WALKER, E. — Bull. J. Hop. Hosp., 68, 111, 1941.  
 MERKEL, W. C., y CRAWFORD, R. C. — J. A. M. A., 119, 770, 1942.  
 MIESCHER, G. — Schw. med. Wschr., 70, 891, 1940.  
 MIRICK, G. S. — J. Clin. Inv., 20, 434, 1941.  
 MURPHY, F. D.; KUZMA, J. F.; POLLEY, T. Z., y GUILL, J. — Arch. Int. Med., 73, 435, 1944.  
 NELSON, C. T., y SPINK, W. W. — Am. J. Med. Sci., 206, 315, 1943.  
 NETHER, E. R., y CLARK, P. — J. Urol., 51, 101, 1944.  
 NIXON, N.; ECKERT, J. P., y HOLMES, K. B. — Am. J. Med. Sci., 206, 717, 1943.  
 OLIVER, E. E., y ANDERSON, D. G. — Am. J. Med. Sci., 208, 597, 1944.  
 OSGOOD, E. E., y BULLOWA, J. G. M. — Arch. Int. Med., 73, 13, 1944.  
 PARK, R. G. — Brit. Med. J., 2, 816, 1944.  
 PETERS, B. A., y EASBY. — Brit. Med. J., 2, 230, 1943.  
 PETER, C. K., y PRENZLAU, W. S. — Am. Rev. Tbc., 49, 308, 1944.  
 PICKRELL, K. L. — Bull. J. Hop. Hosp., 69, 217, 1941.  
 PLUMMER, N., y WHEELER, C. — Am. J. Med. Sci., 207, 175, 1944.  
 POTH, E. J., y KNOTTS, F. L. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 48, 129, 1941.  
 POTH, E. J., y ROSS, C. A. — J. Lab. Clin. Med., 29, 785, 1944.  
 RICH, A. F. — Bull. J. Hop. Hosp., 71, 123, 1942.  
 ROF CARBALLO, J. — Rev. Clin. Esp., 8, 56, 1943.  
 ROHR, J. H., y CHRISTOPHER, F. — Surg. Gyn. Obst., 78, 515, 1944.  
 ROSE, H. M., y FOX, C. L. — Science, 95, 412, 1942.  
 ROTHMAN, M.; TAMERIN, J., y BULLOWA, J. M. G. — J. A. M. A., 120, 803, 1942.  
 RUEGSEGER, J. M.; BROOKENS, N. L.; HAMBURGER, M., y GRUPEN, E. S. — Am. J. Med. Sci., 206, 323, 1943.  
 SCHMIDT, L. H., y SESLER, C. L. — J. Pharm. Exp. Ther., 77, 277, 1943.  
 SCHMIDT, L. H.; SESLER, C. L., y HUGHES, H. B. — J. Pharm. Exp. Ther., 81, 43, 1944.  
 SCOTT, J. C. — J. A. M. A., 122, 588, 1943.  
 SHAFFER, B.; LENTZ, J. W., y MCGUIRE, J. A. — J. A. M. A., 123, 17, 1943.  
 SPINK, W. W.; WRIGHT, L. D.; VIVINO, J. J., y SKEGGS, H. R. — J. Exp. Med., 79, 331, 1944.  
 STRAUSS, E.; DINGLE, J. H., y FINLAND, M. — J. Clin. Inv., 42, 331, 1941 (cit. por SPINK).  
 TAPLIN, G. V.; CUSTER, E. A., y YOUNG, L. E. — J. A. M. A., 121, 313, 1943.  
 TENENBERG, D. J.; TSUCHIYA, H. M.; CLARK, W. G., y STRAKOSCH, E. A. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 51, 247, 1942.  
 THOWER, W. R., y VALENTINE, F. C. O. — Lancet, 1, 133, 1943.  
 VEGA DIAZ, F. — Sem. Méd. Esp., 11, 11, 1944.  
 VILTER, C. F., y BLANKENHORN, M. A. — J. A. M. A., 126, 691, 1944.  
 VIVINO, J. J., y SPINK, W. W. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 50, 336, 1942.  
 VOLMER, H.; ADLER, C., y ROSENBERG, D. A. — J. Pediat., 24, 553, 1944.  
 WALLERSTEINER, W. K. S. — Nature, 151, 247, 1943.  
 WATT, A. C., y ALEXANDER, G. L. — Lancet, 1, 493, 1942.  
 WELJARD, J.; TISHLER, M., y ERICKSON, A. E. — Am. J. Chem. Soc., 67, 802, 1945.  
 WELCH, A. D.; MATTIS, P. A.; KOELLE, E. S., y LATVEN, A. R. — Am. J. Med. Sci., 208, 187, 1944.  
 WELCH, A. D., y cols. — J. Pharmacol. Exp. Ther., 77, 357, 1947 (cit. por HAGEMAN y cols.).  
 WEST y COBURN. — J. Exp. Med., 72, 91, 1940.  
 WHITLY, L. E. H. — Practit., 153, 94, 1944.  
 WOOLLEY, D. W., y WHITE, A. G. C. — J. Biol. Chem., 149, 285, 1943.  
 WOOLLEY, D. W., y WHITE, A. G. C. — J. Exp. Med., 78, 489, 1943.  
 WOOD, W. B., y AUSTRIAN, R. — J. Exp. Med., 75, 383, 1942.  
 WRIGHT, D. O., y KINSEY, R. E. — J. A. M. A., 120, 1,351, 1942.  
 WRUBBLE, M. — J. Am. Pharm. Assn., 32, 80, 1943.  
 YEOMANS, A.; SNYDER, J. C.; MURRAY, E. J.; ZARAFONETIS, C. J. D., y ECKE, R. S. — J. A. M. A., 126, 349, 1944.