

RESUMEN TERAPEUTICO DE ACTUALIDAD

EL TRATAMIENTO DE LA NEUMONIA CON SULFAMIDAS

J. ALIX Y ALIX

Clinica Médica Universitaria de Madrid. Prof.: C. JIMÉNEZ DÍAZ. Centro Colapsoterápico. Director: J. ALIX

Pese a los numerosos trabajos publicados hasta el momento (y a la excelencia de todos ellos) acerca del empleo de las sulfamidas, sulfopiridina, sulfotiazol, etc., etc., en el tratamiento de los procesos inflamatorios agudos, en especial por lo que a la neumonía se refiere, es lo cierto que su aplicación se realiza hasta ahora de una manera defectuosa, excepción hecha de las grandes clínicas. No todos los fracasos son imputables a esto, ya que son numerosos los casos en los que, aun a pesar de una correcta dosificación, no se obtiene el éxito apetecido; pero la inmensa mayoría de las veces es la técnica defectuosa la que condiciona el mal resultado.

Hasta la saciedad es conocido el enorme progreso conseguido, y que ha determinado un descenso en la mortalidad que antes de la que podríamos llamar era sulfamídica no se podía presumir. Parece ocioso, después de los años y la experiencia acumulada, insistir nuevamente en esta Revista sobre el tema; pero el motivo es el de que es alarmantemente elevado el número de fracasos que, a nuestro juicio, son la consecuencia de un tímido empleo de la medicación. Concretamente nos vamos a referir a dos complicaciones de la enfermedad, que son el absceso pulmonar y el empiema metaneumónico. Podríamos pensar, en una consideración superficial del problema, que la causa de que actualmente veamos nosotros mayor número de abscesos y empiemas, que antes de haberse generalizado el empleo de los nuevos preparados quimioterápicos, pudiera ser el hecho de que, por la índole actual de nuestro trabajo, nos fuesen enviados más enfermos afectos de estos padecimientos. Para asegurarnos, hemos preguntado a los jefes de otros servicios, quienes nos han confirmado el hecho, ya que actualmente se tratan en ellos mayor número de tales complicaciones que en las épocas presulfamídicas.

El hecho es suficientemente grave y justifica adoptar un remedio, tanto por el perjuicio que sufren los enfermos como por gravar estas complicaciones sobre el consumo de penicilina, que debe quedar para los casos verdaderamente sulfamidorresistentes, puesto que la escasez de esta droga debe hacernos limitar su uso, para no agotar injustificadamente los depósitos de la misma.

Es un hecho indiscutible el de la eficacia de los preparados sulfamídicos, como ya hizo notar en esta Revista ROF en julio de 1940 y ulteriormente ALMELA GUILLÉN en octubre de 1941, y a cuyos trabajos remitimos al lector para consultar las estadísticas que lo demuestran. Es asimismo indiscutible que su empleo ha sido perfectamente regulado, dosificado, merced a los trabajos de DOMAGK y HETLER, EVANS y GAIFORD, PLUMMER y EINSWORTH, PEPPER, FLIPPIN, SCHWARTZ y LOCKWOOD, BARNET, HARTMANN, PERLEY y PENHOFF, etc., etc, y, sin embargo, es todavía innumerable el grupo de médicos que administran los productos en forma tal, que resulta, a nuestro juicio, peor que no utilizarlos.

Nos interesa en este artículo referirnos a los siguientes hechos:

- 1.^o Indicaciones.
- 2.^o Complicaciones del fármaco.
- 3.^o Dosificación.
- 4.^o Peligros de las dosis insuficientes.
- 5.^o Fracasos.

1.^o No vamos a mencionar aquí, porque sería baladí, el estudio previo de la raza bacteriana, ya que, en la inmensa mayoría de los casos, el médico no se encuentra en condiciones, en la práctica, para requerir el auxilio de un bacteriólogo. Todas las formas de neumonía son tributarias de la medicación. En determinados casos sería útil el empleo asociado del suero específico, pero sobre esta cuestión no vamos a insistir, porque el médico práctico no los tiene a su alcance en la mayoría de los casos. No sólo en el adulto, sino en el anciano y en el niño se deben emplear, confirmando sus excelentes resultados FRIEDERICHSEN y SOBGE, BAUMAN y otros. Especialmente en los ancianos, la gravedad de la neumonía es tan conocida, que sólo gracias al moderno tratamiento ha podido descender la mortalidad entre los sesenta y los ochenta años a un 13,6 por 100, según DOMAGK, desde un 30 por 100, aproximadamente, que era la cifra anterior.

2.^o Uno de los motivos de que las sulfamidas se empleen en dosis insuficientes lo constituyen las complicaciones, por la acción tóxica de estos preparados. Analizaremos las más importantes, señalando su significación y tratamiento. Antes de ello señalaremos las siguientes palabras de DOMAGK y HEGLER: "es sorprendente lo escasas que son estas manifestaciones tóxicas, comparadas con las de otras muchas sustancias empleadas en terapéutica desde hace mucho tiempo".

a) *Náuseas y vómitos.*—Según los distintos preparados, estos fenómenos aparecen con mayor o menor frecuencia. Según MEIER y ALLEMANN y la experiencia clínica de todos, el sulfotiazol es el que lo hace en menor grado y el que goza de un margen de tolerancia mayor. La causa de los vómitos no parece residir específicamente sobre el estómago. PLUMMER y ENSWORTH sostienen que son debidos a una acción central del medicamento, por lo que no es de extrañar el fracaso para combatirlos con el empleo del bicarbonato sódico. ROF ha obtenido un resultado favorable en estos casos empleando asociado al tratamiento el uso de la nicotinamida en dosis de 200 mg. diarios, que fué propuesto por MC. GYNTY, LEWIS y HOLTZCLAW, si bien a dosis mayores que las utilizadas por ROF (300 a 450 mg. diarios). Esta complicación es de escasa significación, y no debe justificar la disminución de las dosis.

b) *Acción sobre el riñón.*—Hematurias discretas o más importantes, por la precipitación, en forma de haces de agujas, de derivados acetilados, que pueden lesionar el epitelio renal. Tanto estos trastornos como los dolores lumbares y aun de tipo cólico por formación de cálculos, presentan en un 4 a 7 por 100 de casos. Pueden hacer preciso el cateterismo ureteral y lavados de la pelvis renal.

c) *Cianosis.*—Es debida probablemente a la formación de cuerpos similares a la hidroxilaminosulfonamida, sin que tal complicación deba hacer desistir de su empleo, ya que no parece confirmarse que sea debida a la formación de sulfohemoglobina, puesto que no se advierten alteraciones en la capacidad de transporte de oxígeno. Pero sea cual fuere su causa, puede ser eficazmente combatida con la inyección endovenosa de 150 a 400 mg. de azul de metileno (solución al 1 por 100).

d) *Órganos hematopoyéticos.*—Dosis más elevadas, y especialmente si son sostenidas durante mucho tiempo, pueden provocar cuadros de agranulocitosis (TRANK, ARMOUS y PAILLAS, JOHNSTON, DOLGOPOL, HOBERT, etc.) y de anemia asociada a la presencia de reticulocitos. Sin embargo, MACHELLA e HIGGINS, administrando a ratas 2 g. por kilogramo de peso, advirtieron un bajo índice eritrocítico al décimosegundo día, y pudieron observar un completo restablecimiento tan pronto se suspendió el medicamento. El número de leucocitos se elevó al décimo día para descender luego paulatinamente hasta igualarse al de los animales testigos. El bazo mostró una hiperplasia del sistema retículo-endotelial en los experimentos de DAVIS, HARRIS y SCHMEISSER. Por lo que se refiere a la frecuencia de la más grave alteración, que es la agranulocitosis, LONG y colaboradores la han encontrado sólo en 0,3 por 100 en sujetos tratados con sulfopiridina, entre el 17 y el 25 día de administración, y sólo cuando se han dado dosis extraordinarias. El examen repetido del hemograma evitará muchos de estos accidentes, y en

vista de indicios de ellos, deberá suspenderse en seguida la medicación. El tratamiento será el de la agranulocitosis en general (pentanucleótidos, extractos de hígado). Sin embargo, no hay que olvidar que algunos casos de agranulocitosis de origen estreptocócico pueden ser curados con sulfamidas.

e) *Lesiones hepáticas.*—Esta es la cuestión que, a nuestro juicio, tiene mayor importancia, y que debe ser comentada con suficiente claridad para deshacer un equívoco muy extendido. Con frecuencia hemos asistido a consultas con otros colegas, que han protestado del empleo adecuado de un preparado de sulfopiridina o sulfotiazol, bajo el pretexto de posibles lesiones hepáticas que determinaría el producto, o bien porque el enfermo "padece del hígado". En realidad, esto de "padecer del hígado" es un inmenso lugar común que se esgrime con ligereza, ya que en la gran mayoría de los casos tal afirmación es totalmente gratuita. Algunas veces tal suposición se basa en que hace más o menos tiempo el enfermo tuvo una ictericia catastral; otras veces ni siquiera eso, sino que vagos trastornos, que no pudieron nunca ser filiados, se atribuyen, sin ningún argumento positivo, al hígado; algunas, las menos, hay realmente un padecimiento de las vías biliares. En cualquiera de estos casos puede ocurrir que las sulfamidas puedan o no puedan aplicarse. Si pueden, deben ser prescritas a dosis suficientes; si no pueden, será totalmente inútil administrar una dosis ridículamente pequeña, que en modo alguno podría resolver el problema de la neumonía. Pero, para conocimiento de todos, es conveniente recordar que las lesiones hepáticas son muchas veces más bien la consecuencia de la enfermedad que del tratamiento. Sólo raras veces se observan trastornos hepáticos graves (necrosis tóxica aguda consecutiva al empleo de la sulfanilamida, por RUSSELL, o atrofia amarilla mortal, por CLINEJ), sin que tengamos noticias de que tal cosa haya acontecido con el sulfatiazol o la sulfopiridina. Por el contrario, hay un tipo de neumonía que se ha llamado "neumonía biliar", de gravísimo curso, en el que deben administrarse fuertes dosis, siguiendo el consejo de BÜRGER. En estos casos convendría administrar una dieta de protección de la célula hepática.

f) *Trastornos nerviosos, cutáneos, pirexia medicamentosa, fotosensibilización, etc.* (Véanse los trabajos mencionados de ROF y ALMELA GUILLÉN en esta Revista, t. I, núm. 1, y t. III, número 1, respectivamente.)

Del análisis de todas estas acciones tóxicas se deduce que, en general, son mucho menos graves que la enfermedad que se combate, y es preciso insistir una vez más en que es mucho mejor la abstención en un caso dado que la dosis baja, como veremos más adelante.

3º La dosificación está bien establecida. Los preparados de este grupo deben alcanzar en la sangre una concentración de 7 a 10 mg. por 100

(BRUNNER). Como en la práctica no siempre, ni mucho menos, es factible la determinación del nivel de concentración sanguínea, es preciso atenerse a una pauta empírica. Las dosis de sulfopiridina o de sulfotiazol para las personas mayores deben ser, por término medio, cuatro comprimidos (2 gr.), dosis inicial, y a continuación, dos comprimidos (1 gr.), cada tres horas, incluso por la noche. A partir del tercero al cuarto día deben distanciarse las tomas a seis horas y ocho horas si es preciso la continuación. Como norma general, deberá persistir la administración hasta tres días después de la apirexia, pero ya en dosis de 3-4 gr. al día como máximo.

En los niños hasta los seis meses, 0,125 gr. (1/4 de comprimido) cada cuatro horas. De medio a dos años, 1/2 comprimido cada cuatro horas. De dos a cuatro años, 1 comprimido cada cuatro horas. De cuatro a seis años, 1 comprimido cada tres horas. De seis a doce años, 1 y 1/2 comprimidos cada cuatro horas.

Insistimos en que una vez empezada la administración es peligroso interrumpirla prematuramente.

4º Es curioso que en contraste con nuestra afirmación inicial del mayor número de abscessos y empiemas, que nosotros encontramos desde la generalización del empleo de las sulfamido, sulfopiridino y sulfotiazolterapia, manifiestan DOMAGK y HEGLER que el número de estas complicaciones ha descendido enormemente; pero la causa de esta aparente contradicción hay que buscarla analizando si se cumplen o no las condiciones del tratamiento, que son: a), tratamiento precoz; b), dosis iniciales fuertes; c), persistencia del tratamiento setenta y dos horas después de la apirexia.

En la mayoría de los casos de empiema o absceso que hemos visto recientemente no se ha cumplido alguna de estas condiciones, o incluso a veces ninguna de ellas. Si el tratamiento fué precoz, no se dió la dosis inicialmente fuerte. Si se dió esta dosis y precozmente, se interrumpió prematuramente. Se califica entonces como fracaso del fármaco a lo que lo es del que dirige el tratamiento.

Hay que tener en cuenta que, paradójicamente, cuanto más rápido es el efecto favorable de la medicación, más lenta es la evolución regresiva del proceso anatómico, cosa que ha sido observada radiológicamente por BANSI y BRAUN y confirmada por DOMAGK y HEGLER. La suspensión prematura determina recaídas del proceso y fácilmente la evolución al absceso o empiema.

La causa fundamental con toda seguridad de estas perturbaciones hay que buscarla, en el estado actual de nuestros conocimientos, en la determinación de modificaciones en el metabolismo bacteriano. Rebasaríamos los límites impuestos si pretendiéramos desarrollar aquí toda la teoría del mecanismo de acción de la medicación; pero no queremos pasar por alto el acto

de señalar el peligro, que debe tener presente el práctico, y debemos ilustrarlo con algunas consideraciones sobre la creación de gérmenes resistentes, que determina una medicación mal dirigida. Es preciso que se percate de que puede causar más perjuicios que beneficios el manejo de una medicación que no se conoce más que superficialmente o de oídas, a la que se tiene un santo terror. El conocimiento elimina el miedo que fomenta el desconocimiento. Ya hemos visto que, ciertamente, la medicación tiene complicaciones, como todos los medicamentos; que son poco numerosas las graves; que las más frecuentes son triviales. Ahora vamos a ver qué es lo que ocurre con las dosis insuficientes.

Hacemos abstracción en este momento de los casos en que existe una resistencia natural de algunas razas bacterianas a la acción de las sulfamidas.

Por lo que se refiere a la resistencia adquirida, los hechos concretos que interesa grabar bien en la mente de todos son los siguientes: Está demostrado (KIRBY y RANTZ, BUTTLE, STRAUSS, DINGLE y FINLAND) que todo germen u organismo sensible a la acción bacteriostática de las sulfonamidas es capaz de adquirir una resistencia frente a ellas, especialmente si las dosis iniciales no son suficientes para desarrollar una bacteriostasis eficaz. También hay que considerar que parece ser que no existe ningún germen que llegue a conseguir una resistencia total. Esto tiene importancia desde dos puntos de vista: el primero es el de que deben evitarse dosis bajas iniciales, sobre lo que han insistido la inmensa mayoría de los autores, constituyendo un peligro el olvidarse de esto; el segundo es que, si bien es posible romper la resistencia del germen, ello ha de ser necesariamente a costa de elevadísimas dosis de la droga, y bien considerado esto, llegamos a la conclusión de que si el médico fué temeroso en la dosis inicial, mucho más lo será cuando haya de superar ésta ampliamente, si es que quiere obtener un efecto útil. Por otra parte, es el criterio de algunos prácticos que si se ha determinado una resistencia frente a determinado preparado, esta resistencia podrá ser vencida utilizando un preparado distinto (por ejemplo, sulfotiazol frente a sulfopiridina); pero nada más erróneo, como han demostrado BANG y BANG, HAMBURGER, SCHMIDT y SESLER, KIRBY, KIRBY y RANTZ, LANKFORD, SCOTT y COOKE, etc., etc., ya que la resistencia es general a todos los preparados, como se puede deducir del estudio de su mecanismo de acción, cosa que no es de este lugar estudiar ampliamente.

KIRBY y RANTZ han demostrado que el grado de resistencia adquirido está en relación con la potencia bacteriostática del preparado sulfamídico, y que esta resistencia para distintos preparados es equivalente para equivalentes concentraciones bacteriostáticas. La adquisición de resistencia representa una acción recíproca entre la bacteria y una unidad estructural común

a todas las sulfonamidas, que es probablemente el núcleo p-aminobenceno, y esta acción comprende los mismos mecanismos enzimáticos que se relacionan con el antagonismo del ácido paraminobenzoico, que, como sabemos, neutraliza la acción de las sulfonamidas. STRAUSS y otros han encontrado que la resistencia frente a elevadas concentraciones puede ser lograda por pasos repetidos por bajas dosis o por dosis lentamente crecientes.

Esta última consideración obliga a insistir una vez más (como ya hemos hecho y como señalan todos los autores) en que al comienzo del tratamiento deben administrarse fuertes dosis, para alcanzar rápidamente una concentración bacteriostática, o por encima de ella, administrando de una vez varios gramos (2-4).

Otra consecuencia de estas nociones es la de que las dosis deben sostenerse por lo menos hasta la defervescencia y prolongarlas después, si bien ya a menor concentración, como señalábamos más arriba, hasta setenta y dos horas después de la apirexia. La presencia de las bacterias virulentas es el excitante biológico para la formación de los altos niveles de anticuerpos, que son los determinantes de la crisis natural. La bacteriostasis determinada por las sulfamidas inhibe este mecanismo, hasta un cierto grado; y por ello es más fácil la recaída y con mayor gravedad que cuando la crisis es natural, si se interrumpen las dosis en momento inopportuno. Así, pues, la insuficiencia de las dosis determina una nula o escasa acción bacteriostática, y por ello son inútiles. Esta acción bacteriostática insuficiente para curar inhibe en cierto grado la formación de anticuerpos, por

una parte, y, por otra, hace al germen resistente a dosis ulteriores. La interrupción precoz deja indefenso a un organismo con escasa defensa biológica.

Llegaríamos, por tanto, a la siguiente conclusión: Si existe un temor más o menos injustificado a emplear estas drogas, será mejor no usarlas que usarlas mal. Si, por fin, nos decidimos a emplearlas, las emplearemos a todo evento en la forma establecida y única eficaz.

5.º Fracasos. Los llamados fracasos de las sulfamidas son en realidad fracasos del médico, o bien porque la indicación estuvo mal planteada, en cuyo caso sería lo mismo que hablar del fracaso de la antitoxina diftérica en el tratamiento de la tuberculosis o de otra enfermedad que no fuese la difteria, o bien porque se usó de manera inconveniente. Estas dos afirmaciones quizás son un poco en caricatura, puesto que aun empleando las sulfamidas en forma oportuna y conveniente no se ha llegado al 0 por 100 de mortalidad en la enfermedad; pero si sirven para hacer meditar a los médicos remisos, habremos logrado nuestro deseo, que es el de que la acción, de buena fe, pero tímida, puede determinar en muchos casos que el remedio sea peor que la enfermedad.

Como adición al párrafo de dosificación, diremos que en un caso hemos empleado para tratar una supuración postoperatoria en un empiema tuberculoso mixto las dosis, respectivamente, en días sucesivos, de: 18 gr., 18, gr., 16 gr., 16 gr., 12 gr., 12 gr., 6gr., 6 gr., 6gr., o sea 110 gr. en nueve días, y con éxito completo.

NOVEDADES TERAPEUTICAS

Ácido para-aminosalicílico en la tuberculosis. El principio de interferencia con las necesidades nutritivas de los gérmenes, que tan eficaces resultados ha proporcionado ya en quimioterapia sulfonamídica, ha sido aplicado a la tuberculosis por LEHMANN (Lencet, 1946-I-15). Partió de la observación de Bernheim de que el ácido salicílico es utilizado por el bacilo tuberculoso en los cultivos, aumentando el consumo de oxígeno por los gérmenes. En vista de ello, investiga LEHMANN más de 50 derivados del ácido salicílico, y observa que el ácido 4-aminosalicílico es el que posee una acción bacteriostática más intensa sobre el bacilo tuberculoso. En experiencias "in vitro", aun a una concentración del 1/650.000, se inhibe el crecimiento del ba-

cilo de Koch en una proporción del 50 al 75 por 100. Pequeñas variaciones en la composición de la sustancia, como el paso del grupo amínico al lugar 3 ó al 5, suprimen el efecto bacteriostático. La toxicidad del ácido para-aminosalicílico es muy pequeña; las ratas no presentan ningún síntoma, aun después de administrar dosis elevadas durante dos meses. En la clínica ha sido ensayado ya el medicamento en aplicaciones locales y en administración oral. Localmente se han tratado abscesos resultantes de la toracoplastia, mediante una solución neutra al 10 por 100, lográndose la curación en uno o dos meses. El tratamiento general se ha efectuado en 20 pacientes, mediante la administración oral de 10-15 g., en períodos de ocho días,