

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL  
REPUBLICA DE GUATEMALA, CENTRO AMERICA

---

TRABAJO EFECTUADO EN EL SERVICIO  
DE MEDICINA DE NIÑOS DEL HOSPITAL  
GENERAL; JEFE DOCTOR ERNESTO COFIÑO U.

**CONSIDERACIONES SOBRE LA SULFAMIDOTERAPIA  
EN GENERAL Y SU APLICACION EN PEDIATRIA**

**TESIS**

PRESENTADA A LA

JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS  
MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL

POR

**MARIA ISABEL ESCOBAR**

EN EL ACTO DE SU INVESTIDURA

DE

**MEDICO Y CIRUJANO**



GUATEMALA, C. A. — DICIEMBRE DE 1942

# CONTENIDO

	PAG.
Introducción .....	11
PRIMERA PARTE	
CAPITULO I.—Historia .....	15
CAPITULO II.—Breve reseña química .....	23
CAPITULO III.—Farmacología .....	27
CAPITULO IV.—Acción tóxica .....	38
CAPITULO V.—Acción quimioterapéutica .....	44
CAPITULO VI.—Modo de acción .....	49
SEGUNDA PARTE	
La sulfamidoterapia en pediatría. Consideraciones generales .....	64
CAPITULO I.—Indicaciones de los sulfonamidos en los niños .....	66
CAPITULO II.—Práctica de la sulfonamidoterapia .....	98
CAPITULO III.—Aspectos clínicos de los accidentes tóxicos .....	121
TERCERA PARTE	
Observaciones clínicas .....	143
CUARTA PARTE	
Determinación de la concentración de la sangre .....	188
Conclusiones .....	204
Bibliografía .....	207

## INTRODUCCION

*"Es quizá de más valor precisar las indicaciones comprobadas de un medicamento, que buscarle constantemente otras nuevas."*

*(Imitado de Tzank.)*

Es advertencia preliminar obligada, que no pretendo en absoluto ningún título de originalidad para este trabajo. Millares de documentos aparecidos hasta la fecha en todo el mundo, han fijado las conquistas actuales sobre la importante rama de la quimioterapia constituida por los derivados del prontosil. Menos aún cabría esperar que fuese completo; ni el número de casos en los cuales hemos ensayado estos métodos de tratamiento, ni las condiciones en las que debemos actuar, son los que se necesitarían para dar cima a una obra acabada. Conociendo bien los escollos con que tropezaría y las fallas presumibles de un ensayo semejante, he emprendido sin embargo esta labor, considerando que la divulgación de los conocimientos adquiridos en otros países, y popularizados por la literatura médica universalmente, es de todo punto necesaria en nuestro medio, donde muchos médicos prácticos, obligados por las exigencias del trabajo diario, no disponen del tiempo indispensable para consultar esta literatura ampliamente diseminada en publicaciones, revistas y libros extranjeros.

Con frecuencia tropieza el clínico en su práctica con problemas y dudas respecto al uso de los sulfanilamidos, a su administración, a los peligros o accidentes que pueden temerse, a la vigilancia a que hay que someter al paciente;

sin que pueda de manera fácil y rápida encontrar la solución, por falta de trabajos sintéticos a su alcance; añadiendo a esto que muchos estudios o monografías son publicados en idiomas extranjeros, lo que constituye en ocasiones una valla apreciable.

El número de casos presentados en esta tesis es modesto; ninguna conclusión propia se podría deducir ateniéndonos tan sólo a ellos; pero mi objeto no es precisamente presentar conclusiones nuevas, sino, ante todo, divulgar y comprobar en nuestro medio los resultados obtenidos por los autores extranjeros consultados, la mayoría de los Estados Unidos, ya que esta bibliografía es más asequible en las condiciones actuales. He querido dar a conocer las indicaciones exactas de estos medicamentos; insistiendo especialmente sobre la necesidad de limitar su uso a los casos en que su eficacia ha sido comprobada por investigadores de nota, que han basado sus conclusiones en un número considerable de experiencias u observaciones clínicas; y dejar bien sentado —de acuerdo con la mayoría de los autores— que su empleo debe ser proscrito en los casos en que resulta inútil, ya sea porque las enfermedades evolucionan por sí mismas hacia la curación, o bien, porque la infección no es susceptible a esta terapia. Cuando se administra sulfanilamida o sulfatiazol en un catarro, una angina simple o una bronquitis banal, se puede suponer que los principios de la sulfamidoterapia no son conocidos; otro tanto cabría decir cuando se administran dosis homeopáticas, que carecen en absoluto de acción curativa.

Otro punto que merece especial atención es el de las contraindicaciones, peligros o accidentes de los sulfanilamidos. No es raro encontrar dos conductas extremas a este respecto, o bien un temor exagerado, hasta el punto de no utilizarlas o de emplearlas en cantidades insuficientes; o por el contrario, una peligrosa confianza que lleva a ponerlas en manos de los enfermos, sin adecuada vigilancia y sin considerar el peligro que representan. Por eso uno de los motivos para escoger este tema ha sido el de estudiar cuáles son los verdaderos riesgos, con sus límites precisos, para exponerlos a fin de alentar la poca confianza de los unos y hacer un llamado a la prudencia de los otros.

Por último, convencida de la dificultad que representa la falta de uniformidad en las dosis recomendadas por los diferentes autores o, más corrientemente, por las casas productoras, he querido revisar las dosificaciones adoptadas por los investigadores más autorizados para darlas a conocer, unificándolas hasta donde sea posible. Además expondré los resultados obtenidos en las aplicaciones a nuestros casos; indicando también las técnicas de administración y vigilancia de los pacientes, con los exámenes clínicos y de laboratorio que son más necesarios, señalando los que, no siendo indispensables, pueden ser suprimidos en algunos casos.

Por otra parte, me he ocupado de la dosificación del medicamento en la sangre, investigación que se ha practicado poco entre nosotros antes de la iniciación de este trabajo, y cuyos resultados expondré.

En resumen, he intentado reunir las nociones básicas adquiridas actualmente sobre sulfamidoterapia, y su aplicación en la medicina infantil.

Aun cuando el fondo verdadero de mis estudios fué en todo momento el campo pediátrico, he dedicado considerable espacio a las nociones generales, por las causas apuntadas. He limitado mis observaciones a los niños por las razones siguientes: 1º, que hay pocas diferencias esenciales entre la aplicación a los niños y a los adultos; 2º, porque en el campo de la medicina infantil se encuentran satisfechas mis inclinaciones naturales; y 3º, porque en las Salas de Niños del Hospicio General he encontrado particular ayuda y estímulo de los señores Jefes de Servicio.

## PRIMERA PARTE

---

### CAPITULO I

#### HISTORIA

"El futuro pertenece a aquellos que más hayan hecho por la humanidad doliente."

*Pasteur.*

En los primeros años de este siglo el genio de Erlich abre una nueva era terapéutica, al poner los cimientos de la Quimioterapia. Desde entonces los esfuerzos de los investigadores se han encaminado a encontrar sustancias sintéticas que "eficaces contra las bacterias, sean en cambio inofensivas para el organismo humano". En la numerosa serie ensayada a través de todos estos años, el grupo de los compuestos sulfanilamidos tiene importancia excepcional.

La historia de éstos, debe iniciarse en el año de 1908, con la síntesis de la sulfanilamida, lograda por Gelmo; aunque no fué mencionada como agente terapéutico sino para usos industriales en la preparación de colorantes.

Un año más tarde Hörlein, Dressel y Kothe de la "I. G. Farbenindustrie" prepararon colorantes azoados conteniendo el grupo sulfonamido o con substituciones en este grupo; y mencionaron la particularidad de que los tintes que encerraban el grupo azosulfonamido eran más firmes que los que contenían el grupo sulfonamido libre, atribuyendo esta propiedad a la íntima unión de la proteína de las células de la lana con el tinte.

En el año de 1911 se encontró que la crisoidina era capaz de desdoblarse en el intestino y unos años más tarde Eisenberg notó que era bactericida in vitro. Modificando este compuesto, Tchi-

chibabin y Zeide, sintetizaron en 1914 el pyridium, el cual fué introducido por Ostromyslensky como antiséptico urinario en 1926. En 1917 Jacobs y Heildelberger encaminaron sus investigaciones hacia una serie de colorantes, habiendo sintetizado una meta-isómero de la sulfanilamida. En 1919 prepararon cierto número de tintes azoados, entre ellos la para-amino-benceno-sulfon-amidó-hidro-cupreína, en la que encontraron alto poder bactericida in vitro; estuvieron cerca de descubrir sus efectos clínicos y aun prometieron hacerlo en posteriores comunicaciones que no llegaron a aparecer. En 1920 se patentó la preparación del 2,4 di-amino-azo-benceno-4 sulfonamida, que es la base del prontosil, por la "I. G. Farbenindustrie".

En 1930 Ostromyslensky sintetizó el serenium, usado como antiséptico urinario.

En 1932 Mietzsch y Klarer, también de la Farbenindustrie, sintetizaron y patentaron el colorante azoico llamado prontosil rubrum o flavum.

En ese mismo año inició Domagk sus experiencias sobre la eficiencia de esos colorantes en casos de septicemia estreptocócica de los ratones. Esto dió por resultado la síntesis del compuesto llamado ahora prontosil soluble o estreptozón. En los años siguientes estos compuestos fueron usados en Alemania experimentalmente, en pequeña escala. En 1933 el Doctor Foerster publicó en el "Zentralblatt für Haut und Geschlechtskrankheiten", sus observaciones en un caso de septicemia tratada con estreptozón.

En 1934 se publicaron dos observaciones de Grütz y una de Veil sobre los efectos del prontosil en el tratamiento de algunos casos de eritemas sépticos y tóxicos y "reumatismo".

Pero fué indudablemente la célebre comunicación de Gerhard Domagk aparecida el 15 de febrero de 1935 en el Deutsche Medizinische Wochenschrift: "Ein Beitrag zur Chemotherapie der Bakteriellen Infectionen", en la cual comunicaba sus resultados experimentales en el tratamiento de las infecciones estreptocócicas del ratón, la que hizo entrar definitivamente los nuevos agentes químicos en el terreno de la terapéutica.

Interesados los clínicos franceses, iniciaron en ese mismo año los estudios sobre estos colorantes, que en Alemania se proseguían cada vez con mayor intensidad. El profesor Constantino Levaditi y A. Vaisman estudiaron compuestos preparados en Francia por Girard, ya que les fué imposible conseguirlos en Alemania. El pro-

ducto francés fué llamado Rubiazol I. Comunicaron el resultado de sus observaciones el 6 de mayo de 1935 a la Academia de Ciencias, comprobando los resultados de Domagk, y emitiendo la hipótesis de que estos agentes tenían un probable efecto estimulante sobre las defensas del organismo infectado, que de esta manera luchaba eficazmente contra la infección. Notaron además que, en cierto modo, retardaba la multiplicación de los microbios infectantes.

Poco tiempo después Nitti y Bovet, en comunicación presentada a la Sociedad de Biología, expusieron los resultados obtenidos con el prontosil que encontraron poco eficaz.

A fines de 1935 M. y Mme. J. Tréfouël, Nitti y Bovet sugirieron la posibilidad de que los compuestos de la sulfonamido-crisoidina eran capaces de desdoblarse en el organismo dejando en libertad la molécula para-amino-benzol-sulfamida. Siguiendo esta idea el Profesor Fournau sintetizó la sulfanilamida (1162 F), de la cual se demostró la eficacia terapéutica.

En el año de 1936 Goissedet y sus colaboradores sintetizaron la septacina; más tarde estos mismos investigadores prepararon un compuesto soluble: la soluceptacina.

El producto usado en Francia con el nombre de rubiazol para uso intravenoso, causaba graves reacciones, algunas mortales, por lo que introdujeron cambios en su preparación. Gley y Girard sintetizaron el Rubiazol II o azoico IV de Girard, que consideraron sensiblemente más activo que la sulfamidocrisoidina.

El interés despertado por la aparición de estos productos se comunicó rápidamente a los hombres de ciencia de Inglaterra y América.

En Inglaterra el Profesor Hörlein, en la Sección de Enfermedades Tropicales y Parasitología de la Real Sociedad de Medicina, se ocupó de la quimioterapia de las enfermedades causadas por bacterias y protozoos. Buttle publicó sus observaciones sobre el prontosil en las infecciones experimentales del ratón. En enero de 1936 se iniciaron las investigaciones clínicas en el Hospital de la Reina Carlota, en Londres.

L. Colebrook y M. Kenny publicaron en "The Lancet" del 6 de junio de 1936 sus observaciones confirmando los resultados de Domagk, y encontrando además que el prontosil carecía de efectos bactericidas contra el estreptococo, en los tubos de ensayo, pero que el suero de los enfermos tratados con el medicamento, poseía en cambio propiedades bacteriostáticas contra dicho microbio.

Buttle, Grey y Stephenson, en el mismo periódico, dieron a conocer sus trabajos, confirmando los hallazgos de Tréfouël y sus colaboradores, sobre la eficacia de la Para-amino-benceno-sulfamida en las infecciones experimentales, y admitieron la hipótesis de que el desdoblamiento de la sulfamido-crisoidina se verificaba en la sangre.

Buttle y Stephenson sintetizaron cierto número de compuestos sulfonados cuyas propiedades terapéuticas demostraron.

Con los trabajos publicados en Inglaterra por los autores mencionados y por otros, el interés por los sulfonamidos se extendió a todos los países de habla inglesa.

En los Estados Unidos, Mellon y sus colaboradores de Pittsburgh; Rosenthal y Bauer del National Institute of Health; Long y Bliss de Baltimore, y Marshall y sus colaboradores del Johns Hopkins Hospital, entre otros, se dedicaron al estudio experimental y clínico de los compuestos sulfamidados.

Las propiedades terapéuticas del núcleo sulfanilamido quedaron plenamente demostradas.

En el año de 1937, Domagk, Mietzch y Klarer sintetizaron en Alemania un derivado metílico: el Ulirón. También fueron sintetizados otros compuestos como la Disulfanilamida, por Rosenthal.

En el año de 1937 Ewins y Philipps, químicos ingleses, sintetizaron la sulfapiridina que fué patentada por la "May & Baker Ltd.", de Dagenham, Inglaterra, con el nombre de M & B 693 o Dagenan; el consejo de Farmacia y Química de los Estados Unidos acordó aceptar para este medicamento el nombre descriptivo de Sulfapiridina.

Whitby en su comunicación aparecida en "The Lancet" en mayo de 1938, expuso sus investigaciones en la neumonía experimental del ratón con Neumococos de tipos I, II, III, V, VII y VIII comprobando la actividad del medicamento; trabajos posteriores confirmaron su eficiencia terapéutica casi específica en las neumococcias.

Según Marshall más de 1,000 compuestos han sido preparados desde la introducción del prontosil en 1935; pocos han merecido ser incorporados definitivamente a la terapéutica; señalaremos algunos de ellos.

En el mismo año de 1938 Dohrm y Dietrich prepararon en Alemania el derivado acetilado, albuclid.

Un poco más tarde fué sintetizado el sulfametiltiazol, pero por su alta toxicidad fué suprimido.

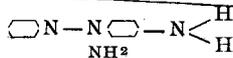
En agosto de 1939 Fosbinder, R. J. y Walter, L. A., publicaron sus resultados con el sulfonamido-tiazol, para el cual el Consejo de Farmacia y Química adoptó el nombre de sulfatiazol. Su principal característica terapéutica es su eficacia contra el estafilococo.

Posteriormente Marshall y sus asociados prepararon la sal sódica de sulfapiridina, que es soluble; más adelante se obtuvo también la sal sódica soluble de sulfatiazol.

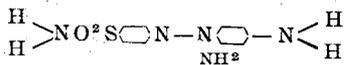
El Doctor E. K. Marshall y sus asociados, C. Bratton, H. White y J. Litshfield, prepararon y experimentaron un nuevo compuesto, la sulfanilguanidina, para la que se ha adoptado el nombre corriente de sulfaguanidina, en el Departamento de Farmacología y Terapéutica Experimental de la Universidad de Johns Hopkins, en 1940; encontrándola dotada de alto poder terapéutico, al mismo tiempo que difícil de absorber por el tractus intestinal.

Finalmente Roblin y sus asociados Williams, Winneck e English prepararon, entre otros cuerpos, la sulfanilamidopyrimidina, a la que dieron el nombre de sulfadiacina para evitar confusiones con la sulfapiridina; nombre que ha sido aceptado por el Consejo de Farmacia y Química de los Estados Unidos. Este compuesto, por su eficacia y por su toxicidad relativamente baja, parece llamado a ocupar importante lugar en la terapéutica de las enfermedades infecciosas.

Nuevos compuestos seguramente están siendo observados, experimental y clínicamente en los centros científicos, especialmente de los Estados Unidos; muchos de ellos quizá no serán conocidos por el médico práctico, pero algunos surgirán capaces de dominar las enfermedades infecciosas que hasta hoy han permanecido reacias a la Quimioterapia; nuevos estudios permitirán en el futuro suprimir o disminuir hasta el mínimo los efectos tóxicos de los medicamentos ya existentes, y de esta manera, la Quimioterapia realizará el sueño de Erlich.



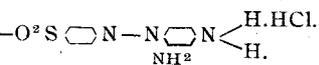
SULFAMIDO-CRISOIDINA = (4. Sulfamido. 2', 4 Diamino-azobenzol)



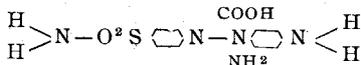
DERIVADOS COLOREADOS

DERIVADOS NO COLOREADOS

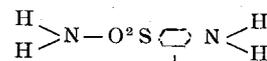
SIL = (Clorhidrato de Sulfamido-crisoidina)



RUBIAZOL. II = (6 Carboxi-sulfamido-2. y diamino-azobenzol).

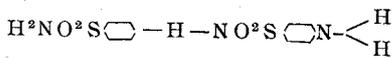


SULFANILAMIDA: para-amino-benzol-sulfonamida.



DISULFANILAMIDA

P. amino-benzol-sulfonil p. amino benzol-sulfanilamida.



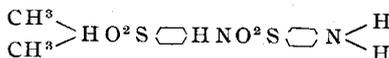
SEPTACINA

Para-bencil-amino benzol-sulfonamida.



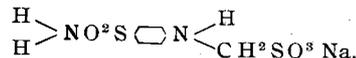
ULIRÓN

4. amino-fenil-sulfamida-fenil-dimetil.



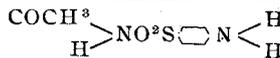
NOVAMIDO

P. amino-benzol-sulfonamida-formaldehido bisulfito de sodio.



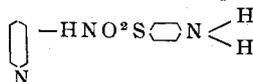
ALBUCID

P. Amino-fenil-sulfonacetil-amida.



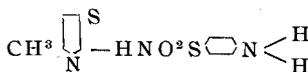
SULFAPIRIDINA

P. amino-benceno-sulfamido-piridina.



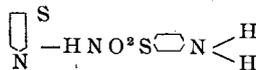
SULFAMETILTIAZOL

P. amino-benceno-sulfamido-) metiltiazol.



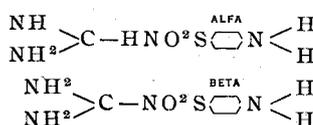
SULFATIAZOL

P. amino-benceno-sulfamido-tiazol



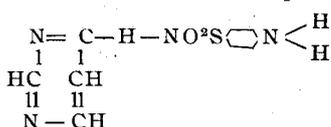
SULFAGUANIDINA

P. amino-benceno-sulfamido guanidina.



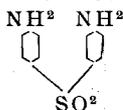
SULFADIACINA

P. amino-benzol-sulfomido-pirimidina.

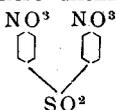


SULFONADOS

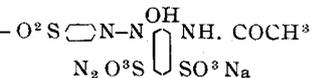
4. 4. Diamino-difenilsulfona



4. 4. Di-nitro-difenilsulfona



PRONTOSIL SOLUBLE  
dica de 4. Sulfonamidobenzol.  
acetil amino. 1 hidroxinafta-  
leno. 3. 6. Disulfónico



## CAPITULO II

### BREVE RESEÑA QUIMICA

El compuesto original, prontosil, 4 sulfamido-2, 4 diamino-azo-benzol, sulfamido-crisoidina o prontosil rubrum, es un derivado de la crisoidina, colorante conocido desde hace mucho tiempo. De éste pueden considerarse derivados los compuestos sulfonamidos que se conocen actualmente. Si examinamos en el cuadro adjunto la fórmula de la crisoidina y la del prontosil se observa que el último resulta de la adición a la crisoidina (diamino-azobenzol), de un grupo sulfonamido, en la posición para. El prontosil rubrum, se llama también prontosil flavum o simplemente prontosil. Se presenta como un polvo rojo, muy poco soluble en agua fría, pero fácilmente soluble en agua caliente; inodoro e insípido.

Del prontosil se derivaron en primer lugar productos coloreados muy semejantes en su fórmula, entre ellos los productos franceses rubiazol I y el llamado rubiazol II, que es un derivado carbóxido: (ácido-4-sulfamido-benzol-azo 3-5-diamino-benzoico), cuya fórmula se diferencia de la del prontosil en la adición de un radical COOH y la supresión del HCl. Todos estos tienen propiedades químicas y físicas semejantes al prontosil.

El prontosil soluble es un derivado de fórmula compleja, es la sal disódica del (4-sulfonamido-benzol-azo-7-acetilamino-1-oxinaftaleno-3-6-disulfónico). Esta sal es también de color rojo y bastante soluble en el agua.

La ruptura del prontosil a nivel de su doble ligadura azoica N-N da, por una parte la fórmula de la sulfanilamida: (P-amino-benzol-sulfonamida), quedando por otra una molécula de triamino azo benceno. La sulfanilamida se presenta en forma de polvos blancos cristalinos, muy poco solubles en agua fría, pero fácilmente

Además de los derivados sulfonamidos deben mencionarse los sulfonados como la diamino-difenil-sulfona de Fourneau, la rodilona francesa que es la P-acetil-amino-benzol-sulfona y la di-nitro-difenil-sulfona. El ulirón posee también un grupo sulfonado ( $\text{SO}^2$ ), lo mismo que el promín: (sodio P, P'-diamino, difenilsulfona-N, N'-didextrosa, sulfonato). En todos éstos, el grupo sulfonamido ( $\text{SO}^2\text{NH}^2$ ), ha sido reemplazado por el sulfonado ( $\text{SO}^2$ ).

## CAPITULO III

### FARMACOLOGIA

#### Absorción

El prontosil, la sulfanilamida y sus derivados son absorbidos tanto por el aparato digestivo, como por la vía parenteral. El prontosil es rápidamente absorbido cuando se introduce por la boca o se inyecta a los animales de laboratorio; el prontosil soluble lo es aún más rápidamente. Cuando se administra a los animales de experiencia, produce la coloración rosada de las ratas blancas y conejos albinos. Las observaciones clínicas demostraron que en el hombre la absorción se hace con igual facilidad.

Como se admite que su acción terapéutica está en íntima relación con su capacidad para liberar sulfanilamida, los demás aspectos farmacológicos son englobados en los de este compuesto.

La sulfanilamida administrada por la vía oral se absorbe rápida, regular y completamente en el trayecto gastrointestinal, en menor proporción en el estómago que en el intestino; por lo tanto, la tasa de utilización está relacionada directamente con la rapidez de vaciamiento del estómago, que varía mucho con la enfermedad (Clark) y aun en los individuos sanos; también es absorbida más pronto cuando se usan soluciones por la vía oral, que cuando se emplea en forma sólida (Marshall).

Administrada por la vía parenteral, ya sean en inyecciones subcutáneas o intramusculares, pasa rápidamente a la sangre; por vía intravenosa la difusión es casi instantánea. Colocada directamente en la cavidad subaracnoidea, en la cavidad pleural o en el peritoneo, penetra al torrente circulatorio; con mayor velocidad en el último y en proporción más alta.

El modo de absorción de la sulfanilamida es el mismo cuando se coloca en las heridas operatorias o accidentales, y depende de

la irrigación del área afectada y de la cantidad de medicamento puesta; generalmente una dosis de 8 gramos es absorbida en 48 horas, manteniéndose altas concentraciones locales. Es más rápida y completa cuando la región está bien irrigada y la herida es aséptica; más lenta en heridas infectadas o tejidos mortificados.

La absorción por la vía rectal o por la mucosa vaginal es mucho menor.

Las observaciones de Austen Jr., demostraron que colocado en la pelvis renal, el medicamento puede ser encontrado en la sangre en una proporción relativamente grande, aunque el paso a ella se haría con lentitud.

La sulfapiridina es semejante a la sulfanilamida, en cuanto a la penetración por las diversas vías; con la diferencia de que hay variaciones individuales muy notables, en la tasa de absorción, cuando se administra por la vía oral, siendo más lenta y menos completa que la de la sulfanilamida; por otra parte en un mismo sujeto difiere de un día para otro.

Administrando la sal sódica y el glucósido de la sulfapiridina, se encuentra que, la sal sódica, muy soluble, se absorbe más rápidamente por la vía digestiva que el ácido libre; pero ésta tiende a convertirse rápidamente en ácido libre insoluble, cuando se coloca en medio ácido o cuando es reducida la alcalinidad de la solución; por consiguiente, es de presumir que, en un estómago normal o con acidez clorhídrica elevada, la sal sódica sufre esa transformación en cantidad proporcional al tiempo de permanencia en éste y por consiguiente tendría importancia la presencia de un cierto grado de retención gástrica, puesto que aumentando la permanencia del medicamento en el estómago, disminuiría la cantidad de sal sódica fácilmente absorbible. Los glucósidos de sulfapiridina se absorben menos rápidamente que el ácido libre.

La absorción es más lenta en los sujetos con fiebre que en los sanos (Clark).

El sulfatiazol por la vía gastrointestinal es absorbido rápidamente y con mayor regularidad que la sulfapiridina. Existen las mismas diferencias entre el ácido libre la sal sódica y el glucósido que se mencionaron para la sulfapiridina.

Administradas por vías endovenosa las sales sódicas son inmediatamente absorbidas, dejando en libertad el ion Na.

La absorción por las otras vías se ajusta exactamente a lo dicho para la sulfanilamida.

La sulfaguanidina, en cambio, merece ser particularmente señalada en este aspecto; mientras que por la vía parenteral la absorción es tan rápida y regular como con la sulfanilamida, lo que se ha demostrado en los animales de laboratorio, por la vía gastrointestinal es sumamente limitada; pudiendo decirse que es prácticamente nula. Esta propiedad permite obtener altas concentraciones en el contenido intestinal, sin daños para el sujeto.

La sulfadiazina se absorbe bien y rápidamente por la vía gastrointestinal; aunque en algunos casos más despacio que la sulfanilamida o el sulfatiazol. Por la vía parenteral y localmente, se absorbe con la misma facilidad que los otros compuestos.

En resumen, con excepción de la sulfaguanidina, todos éstos se absorben perfectamente por el aparato gastrointestinal; en la mayoría de los casos la absorción es completa en el término de una hora, salvo las posibilidades que han sido señaladas. La absorción es instantánea si el medicamento se administra intravenosamente; en menos de una hora por inyección subcutánea e intramuscular, y más lenta por las mucosas rectal y vaginal.

## Excreción

La excreción de estos compuestos se efectúa preferentemente por el riñón. El prontosil se elimina dando coloración rojo intenso a la orina; una parte se encuentra en forma de sulfanilamida.

La sulfanilamida es excretada, por este medio, en una proporción hasta del 90% y más. Esta eliminación se inicia por lo general a las pocas horas de administrada y es más rápida mientras más correcta es la función urinaria. La eliminación de una dosis simple de 4 gramos tarda de 48 a 72 horas como máximo, y por lo común, más del 80% es excretado en las primeras 24 horas. Después de una serie de 10 días de administración, la eliminación es completa al cabo de 3 días. Marshall, Emerson y Cutting encontraron que administrando diariamente varias dosis, se obtiene el equilibrio entre la cantidad tomada y la excretada, en dos o tres días; una vez establecido el equilibrio, se requiere el mismo tiempo para la eliminación total.

Cuando la función renal es deficiente, la excreción se retarda y la droga se acumula en la sangre y los tejidos.

La sulfapiridina es eliminada más lentamente que la sulfa-

nilamida; de preferencia en la forma acetilada; con relativa rapidez los primeros días, y luego más lentamente; 5 días después de suprimida aún se pueden encontrar trazas en la orina. De 21 a 56% de la ingestión oral se encuentra en la orina en 24 horas (Murray).

La sal sódica administrada por vía intravenosa se elimina rápidamente, en especial en forma acetilada; en cambio, la eliminación del glucósido se hace de preferencia en forma libre, y no parece que sea reabsorbido a nivel de los túbulos renales.

El sulfatiazol se excreta más rápidamente que sulfapiridina; se calcula que una dosis simple es eliminada en 32 horas. Del 80 al 93% del ingerido aparece en la orina en 24 horas. La cantidad de sal sódica intravenosa es encontrada en la orina, prácticamente, en relación cuantitativa.

La excreción de sulfaguanidina está en relación con la cantidad administrada. Se encuentra en la orina del 32 al 40% en forma libre. Es interesante notar que el 95% de la cantidad de medicamento dado intravenosamente a los perros fué excretado en 24 horas.

La sulfadiacina tiene la particularidad de que su excreción se hace más lentamente que la de los otros compuestos, lo que contribuye a mantener por más tiempo niveles adecuados del medicamento en los tejidos, sin repetir las dosis. La proporción en que ésta se encuentra en la orina, varía poco con la vía de administración. Cerca del 60% aparece en 24 horas y 75% en 72 horas. Es de importancia, que la acetil-sulfadiacina, al contrario de los compuestos acetilados de los otros cuerpos, se excreta fácilmente por el riñón y por lo tanto, a menos que éste se halle gravemente lesionado, muy poco medicamento se encuentra en la sangre en forma combinada. Y aun en los riñones enfermos la sulfadiacina es más rápidamente excretada que lo que serían la sulfanilamida o la sulfapiridina.

En la saliva se excretan pequeñas cantidades del medicamento, Williams encontró que esta excreción no está relacionada con la concentración en la sangre. Con dosis simples de 6 gramos, observó secreción prolongada en la saliva.

En las mujeres que lactan se ha estudiado el problema de la secreción por la leche, tanto por el peligro que pudiera resultar para el lactante, como por la posibilidad de utilizar esta vía para administrar el medicamento a los niños recién nacidos. La mayoría de los autores ha encontrado, que la excreción en la leche humana

se hace en cantidades proporcionales a la concentración sanguínea. Después de 4 gramos por vía oral se encontraron de 3 a 4 mgr. por 100 cc. en la leche, y cantidades similares en la sangre (Stewart y Pratt). Por consiguiente, la cantidad total diaria excretada por la leche no podría ser más de 100 mgr., aun suponiendo una concentración máxima de 10 mgr. por ciento, y una secreción láctea de 1,000 cc. en 24 horas. No pueden, por lo tanto, producirse efectos tóxicos en el niño; y tampoco es suficiente para emplearla como medio de administrar el medicamento a los lactantes, si se ha de dar a la madre dosis terapéuticas (Stewart y Pratt, Pinto y Keyser). Únicamente Adair y sus colaboradores, encontraron que la excreción en la leche se hacía a un nivel más alto que el de la concentración en la sangre, y se mantenía elevada algún tiempo después de que el nivel sanguíneo había bajado considerablemente.

### Concentración de la sangre

#### a) Consecutiva a la ingestión oral.

Después de la absorción gastrointestinal, la sulfanilamida pasa al torrente sanguíneo. La concentración alcanzada en la sangre es proporcional, no tanto a las dosis ingeridas, cuanto a la tasa de absorción, que como ya se dijo, es variable en los diferentes individuos y aun en un mismo individuo. Así lo determinó Lucas en individuos sanos; encontrando que en éstos el nivel de concentración era bajo, probablemente por la rápida eliminación normal. Tan pronto como el medicamento penetra a la sangre, tiende a difundirse libremente en el agua de los tejidos de todo el cuerpo. Cuando la cantidad de la substancia llegada es mayor que la cantidad perdida por la difusión, la concentración sube. El máximo del nivel de concentración después de administrada una dosis simple, es alcanzado en la sangre entre la segunda y la cuarta hora; es de 2 a 6 mgr. por 100 cc. como término medio, si se ingieren 4 gramos de sulfanilamida. Se mantiene este nivel 1 ó 2 horas y luego, de la 4ª hora en adelante, empieza a descender a causa de la excreción del medicamento; por lo que las dosis deben ser repartidas a intervalos de 4 horas, día y noche, si se necesita mantener constante el nivel.

La medida de la concentración sanguínea es un índice de la tasa relativa de absorción.

La dosis de sulfapiridina en la sangre sube menos rápidamente que con la sulfanilamida, y desciende también con menor celeridad; pero hay, como ya se dijo, marcadas variaciones en la absorción y por lo consiguiente en la concentración sanguínea. El máximum de ésta se encuentra hacia la cuarta hora, y es aproximadamente de 4 a 5 mgr. por 100 c.c., con dosis medianas de 2 a 4 gramos. Murray observó que la concentración de sulfapiridina sanguínea era más alta administrando las dosis de 2 gramos, lo que él atribuyó a una transformación rápida del medicamento en el compuesto acetilado. Cullen encontró en los niños, dando dosificaciones conforme al peso, niveles sanguíneos variando entre 2 y 10 mgr. de sulfapiridina libre.

Aparentemente, ni la edad ni el peso, influyen en las variaciones de nivel. Las fluctuaciones se notaron en un mismo paciente de un día para otro; pero no de hora en hora; en general fueron menos marcadas cuando se administraron dosis menores (65 mgr. por libra) que cuando éstas eran elevadas (97 mgr. por libra).

Con el sulfatiazol se alcanza el máximum de concentración sanguínea en 2 a 3 horas; y las cifras son proporcionalmente más bajas que las de sulfapiridina, con dosis iguales; luego cae muy rápidamente a causa de la fácil excreción, lo que a veces ocasiona dificultades para mantenerla uniforme.

La sulfaguanidina, aunque es pobremente absorbida por el intestino, da el máximum de concentración sanguínea hacia la 4ª hora; pero las cifras obtenidas son mucho más bajas en relación con la cantidad tomada por la vía oral, aun cuando se aumenten las dosis. En pacientes que recibieron 10 mgr. por kilogramo de peso, el máximum de concentración del medicamento libre, raras veces alcanzó 8 mgr. por ciento después de 4 horas (Marshall).

La sulfadiazina produce el máximum de concentración en la sangre entre la 6ª y 8ª horas y es uniformemente más alta y más sostenida que la que se alcanza con dosis iguales de los otros sulfonamidos (Finland); desaparece lentamente de la sangre y 48 horas después de una dosis de 3 gramos, aún hay concentraciones efectivas (Reinhold y colaboradores y Peterson).

b) Después de administración parenteral.

Cuando se introduce la sulfanilamida por vía subcutánea la concentración sanguínea máxima se obtiene en menos de 1 hora y empieza a descender entre la 4ª y la 5ª hora. Es proporcional a la dosis administrada y a la eliminación.

Si se administra por inyección intramuscular, el nivel sanguíneo se eleva más o menos entre la 1ª y 2ª hora, sosteniéndose por un tiempo más o menos largo. Lee, encontró, administrando sulfanilamida, tanto en solución en suero fisiológico clorurado, como en suspensión oleosa, que el nivel sanguíneo de 2 a 2½ mgr. por 100 cc., se mantuvo durante cuatro días, después de una inyección. En tanto que la sulfapiridina usada en la misma forma permitió mantener un nivel semejante de diez a catorce días.

Inyectadas directamente en la vena, producen el nivel óptimo casi inmediatamente; pero, empieza a descender con mucha rapidez, generalmente al cabo de una hora. Sin embargo, Finland y colaboradores usando sulfapiridina sódica por esta vía, observaron una caída un poco más lenta y pudieron encontrar concentraciones efectivas hasta 6 ó 12 horas después de la inyección. Empleando la sulfapiridina al 2%, en solución glucosada al 5%, obtuvieron concentraciones mayores que con iguales cantidades de la sal sódica, pero que en cambio cayeron más rápidamente.

Si el medicamento se coloca directamente en las heridas, se encuentra que la concentración sanguínea está en relación con el grado de irrigación de las regiones y con el estado de los tejidos; si hay supuración abundante o tejidos mortificados, la absorción es lenta, y por consiguiente, el medicamento penetra menos en la sangre.

Colocándolo en polvo cristalino en la cavidad peritoneal, se observa la difusión a la sangre, más o menos rápida y elevada. Sterling encontró que el nivel es más alto cuando no se deja drenaje, a las dos horas de la operación, observó concentraciones mayores, alcanzando el máximo a las 12 horas y manteniéndose hasta 36 horas; en cambio, cuando la cavidad es drenada, la concentración es por término medio de 7 miligramos por 100 cc. en la sangre, y baja rápidamente. Thompson, introduciendo 8 gramos de sulfanilamida, halló 6.9 mgr. por 100 cc. de sangre, a las 14 horas de la operación.

## Difusión en los tejidos

Los sulfonamidos han sido encontrados en la mayor parte de los líquidos y tejidos del cuerpo, en los pacientes que han recibido el medicamento por cualquiera de las vías.

La sulfanilamida se ha puesto en evidencia en la piel, el sudor, el líquido sinovial, los exudados pleurales y la saliva en una

proporción que varía entre el 70 y el 90% de la de la sangre. Horwitt encontró en la bilis de 8 a 10 mgr. por 100 cc.; en el jugo pancreático de 8 a 10 mgr., y en el jugo gástrico más de 50 mgr. por 100 cc., varias horas después de la ingestión de una dosis simple de 4 gramos.

Ya vimos que en la leche, la concentración es proporcional o ligeramente menor a la de la sangre, y que depende de ésta; cuando se suprime la administración oral, baja rápidamente el tenor en la leche. Si hay retención de la secreción láctea, parece que el exceso de sulfanilamida que pudiera resultar, sería reabsorbido por la sangre, para evitar la acumulación en la leche.

Tiene particular importancia la propiedad del medicamento para difundirse en el líquido céfalo-raquídeo, en el que alcanza una concentración que es muy semejante a la de la sangre; por lo menos de  $3/4$  a  $4/5$  de ella.

También se ha encontrado en el flujo menstrual y en el flujo cervical de las enfermas tratadas.

La sulfanilamida, administrada a la madre en el momento del trabajo, se encuentra en la sangre de la placenta, del cordón y del feto, en la misma proporción que en la sangre materna (Barker); en el líquido amniótico también se puede encontrar, tanto por excreción a través del amnios, como por secreción de la orina fetal (Stewart). La mayoría de los observadores (Stewart y colaboradores, Pinto, Kayser, Baker y Speert) no han encontrado daños en el feto por causa del medicamento, solamente Adair, señaló mortalidad de los fetos de conejas tratadas con sulfanilamida.

Nathanson estudió la difusión en el pericardio, y estableció que la sulfanilamida penetra en éste.

Se ha investigado in vitro la penetración de la sulfanilamida, el sulfatiazol y la sulfapiridina en los coágulos sanguíneos, encontrando que no llegan al interior de éstos; y se supone que otro tanto ocurre en el vivo en los coágulos de la endocarditis; probablemente la capa de fibrina les opone una barrera más o menos infranqueable (Duncan). Lo mismo sería en las anginas con falsas membranas.

Kay encontró que los sulfonamidos, tomados por la vía oral, no llegan al pus colectado ni a los tejidos mortificados, sino en una proporción muy pequeña; comprobó que la concentración en éstos era menor que el 50% de la encontrada en la sangre.

La sulfapiridina y el sulfatiazol son, en términos generales,

ligeramente menos difusibles que la sulfanilamida. La diferencia es particularmente interesante en lo que se refiere a la penetración al líquido céfalo-raquídeo; la sulfapiridina pasa a éste más lentamente que la sulfanilamida, y se encuentra en concentración de  $1/2$  a  $3/4$  de la de la sangre; pero el sulfatiazol, prácticamente no pasa a la cavidad subaracnoidea sino en proporciones mucho más bajas; por consiguiente, no tiene valor en las meningitis. En el líquido pleural la concentración de sulfapiridina es más o menos del 75% de la de la sangre.

La sulfapiridina, a diferencia de la sulfanilamida, se presenta en concentración más elevada en el hígado.

Cuando se administran las sales sódicas por vía intravenosa, la distribución es completa, o casi completa, a los 5 ó 10 minutos de la inyección.

La sulfaguadinina, tomada por la vía oral, se difunde en muy pequeñas cantidades, de acuerdo con la escasa concentración sanguínea. Pero experimentos hechos en perros, mediante inyecciones, indicaron que dicho medicamento penetra al líquido céfalo-raquídeo mucho más despacio que la sulfanilamida o la sulfapiridina. Dos horas después de la administración, se encontraron de 4 a 6 miligramos en el plasma, la sangre total, los glóbulos rojos, el hígado, los músculos, los intestinos y los pulmones. 1 miligramo en el líquido espinal, y menos de esta cantidad en el cerebro.

En cuanto a la sulfadiazina, su difusión a los tejidos se hace en una forma semejante a la de la sulfapiridina y el sulfatiazol. Penetra rápidamente en la cavidad pleural y peritoneal, dando concentraciones ligeramente más bajas que en la sangre. La concentración en el líquido céfalo-raquídeo es más del 50% de la sangre,  $2/3$  según Peterson y colaboradores, de  $2/3$  a  $4/5$  según Long. Penetra más rápidamente en los glóbulos rojos que el sulfatiazol. El mismo resultado se obtiene administrándola por la vía subcutánea o intravenosa.

## Acetilización

Tanto la sulfanilamida, como sus derivados, sufren en el cuerpo una transformación parcial en un compuesto acetilado, que se elimina, lo mismo que el medicamento, por el riñón. La creencia general es que este proceso se realiza en el hígado; y algunos han pensado que fuera un mecanismo de desintoxicación. Los sul-

fonamidos acetilados están desprovistos de acción terapéutica; se encuentran también en la sangre y se difunden a los tejidos.

La sulfanilamida es acetilada en una proporción de 10 a 20%, con variaciones más o menos amplias en los diferentes individuos. De la cantidad total de ella, contenida en la sangre, un 10 a 20% está en forma acetilada; mientras que en la orina se encuentran más o menos cantidades iguales de la forma libre y de la forma acetilada, debido a reabsorción de la forma libre. El exceso del compuesto acetilado en la orina, es atribuido por Clark a la mayor facilidad de su excreción, con respecto a la parte libre. Algunos autores han sugerido que el aumento proporcional de la acetil-sulfanilamida en la orina, no depende de su concentración en la sangre, sino de una reacción particular del riñón ante el medicamento, originándose de ahí las diferencias individuales; y que cuando la proporción del compuesto acetilado, muy poco soluble, es mayor, puede haber formación de cálculos renales, por precipitación de esta substancia.

La sulfapiridina, se transforma en su compuesto acetilado en proporción mayor que la sulfanilamida. En la sangre, según Murray, la acetil-sulfapiridina representa el 35% del compuesto contenido en la 1ª hora; variando en el curso de la administración desde 0 hasta 100% de la concentración total, con un promedio más frecuente de 33%. La proporción del producto acetilado en la orina es mucho mayor, y en consecuencia el peligro de la precipitación es más frecuente; siendo considerada la acetil-sulfapiridina más nociva que la acetil-sulfanilamida.

El sulfatiazol sufre la acetilización en proporción más baja que la sulfapiridina; Long ha encontrado la misma proporción del compuesto acetilado en la sangre, que con la sulfanilamida; y en la orina en menor proporción que la acetil-sulfapiridina; pero, si la función renal está alterada y la velocidad de excreción disminuida, permaneciendo el sulfatiazol mayor tiempo en el cuerpo, la proporción de la forma combinada tiende a aumentar rápidamente. Esto hace pensar que, si el acetil-sulfatiazol no se halla en grandes cantidades en los pacientes con riñón normal, se debe a que el sulfatiazol se excreta tan rápidamente, que el mecanismo de combinación en el hígado no tiene tiempo de actuar. El acetil-sulfatiazol es particularmente dañoso para el riñón por su alta insolubilidad, como lo demostró Antopol, produciendo graves y extensas necrosis calcificantes con la sal sódica del compuesto acetilado.

La sulfaguanidina sufre también la acetilización en el hombre, el ratón y el conejo, pero no en el perro. La proporción en la sangre es muy baja y en la orina es más o menos el 20% de la concentración total.

La sulfadiazina se transforma en su compuesto acetilado en pequeña proporción; y así se encuentra en baja tasa en la sangre; en la orina, la acetil-sulfadiazina se presenta más o menos en un 20 a 35% de la cantidad total administrada. Naturalmente hay variaciones individuales; pero la acetilización no tiende a aumentar durante el tratamiento. Por otra parte, la acetil-sulfadiazina se excreta fácilmente por el riñón, y a menos que éste se encuentre gravemente enfermo, muy poco medicamento acetilado se encuentra en la sangre. Aun en caso de lesión renal, la sulfadiazina acetilada, tanto como la forma libre, se excretan más prontamente que la sulfapiridina o la sulfanilamida.

## CAPITULO IV

### ACCION TOXICA

#### A) Fenómenos de intoxicación aguda experimental

La posibilidad de intoxicaciones agudas, ha sido investigada, tanto con el prontosil como con la sulfanilamida y sus compuestos, por experimentos en los animales; los efectos tóxicos observados en ellos no pueden ser aplicados a los seres humanos de una manera absoluta, pero son en general una buena guía.

Domagk consideró que el prontosil era, relativamente, poco tóxico para ratones, conejos y gatos; no llegó a determinar la dosis letal, porque los animales vomitaban las cantidades elevadas. Los ingleses, por el contrario, encontraron que el prontosil, administrado por la vía oral a los ratones, en cantidades de 1.2 gramos por kilo, causaba la muerte de 2/3 de los animales.

El neoprontosil posee poca acción mortífera administrado por la boca, pero por vía parenteral, 5 gramos por kilogramo de peso, causan la muerte de más de la mitad de los ratones (Barlow).

La sulfanilamida ha dado muestras de ser una substancia relativamente poco nociva para los animales; pero no completamente desprovista de toxicidad. La dosis letal 50 (es decir, la dosis que mata al 50% de los animales de prueba, y que se abrevia: D. L. 50) varía mucho para el ratón. Buttle y sus colaboradores, y otros, encontraron que se necesitan más de 5 gramos por kilogramo de peso, administrados por la boca, para producir esa tasa de mortalidad. Marshall y Long observaron que la D. L. 50 de sulfanilamida, para los ratones, se encuentra entre 3 y 4 gramos por kilo de peso. Los síntomas precoces del envenenamiento, se parecen a los obtenidos

con altas dosis de alcohol etílico; en los últimos estados son similares, en muchos aspectos, a los que muestran los animales descorticados (ataxia, movimiento desordenados, convulsiones, rigidez, y, en algunos casos, coma) (Mashall). La sulfanilamida inyectada es más tóxica que "per os"; 2 gr. 30 por kilo matan al ratón por vía subcutánea (Barlow, Rosenthal, Chen y colaboradores). Molitor y Robinson han mostrado que lo es también cuando se coloca directamente en la cavidad peritoneal de los ratones y ratas.

Tomando como base la concentración sanguínea, la D. L. 50 es de 90 mgrs. por 100 cc., como promedio.

Si se administran por la boca, los compuestos poco solubles son, en general, de menor toxicidad que la sulfanilamida; tales la septacina, el disulón, y el ulirón; de este último han podido administrarse hasta 20 gramos por kilo de peso a los ratones, sin producir efectos mortales (Long y Bliss).

La sulfapiridina "per os", es aparentemente menos tóxica que la sulfanilamida; pero esto es debido a la menor absorción del derivado piridínico. Wien encontró que la D. L. 50, oral para el ratón era de 16.6 gramos por kilo y para las ratas de 15 gramos por kilo; en cambio, si se usa la sal sódica por vía parenteral, se ha demostrado, basándose en la absorción y en la concentración sanguínea, que la sulfapiridina tiene un grado más alto de toxicidad que la sulfanilamida: D. L. 50 igual a 0.80 gramos por kilo para el ratón, por vía subcutánea, o a 75 miligramos por 100 cc. de sangre (Marshall y Litchfield).

El sulfatiazol posee, definitivamente, una menor capacidad de envenenamiento agudo para el ratón y los perros, que la sulfapiridina; concentraciones sanguíneas elevadas no producen marcados síntomas tóxicos, en comparación con los niveles similares de sulfapiridina que causan a veces la muerte. La D. L. 50 es de 100 miligramos por 100 cc. de sangre o de 1.30 gramos por kilo de peso para el ratón, por vía subcutánea.

La intoxicación aguda con la sulfaguanidina, no ha podido ser demostrada en los animales, por la vía oral, a causa de su absorción casi nula. En los perros, la inyección en la vena de la solución acuosa sobresaturada o conteniendo el medicamento en proporción de 10 a 20 centigramos por kilo, no produjo síntomas; pero como no es suficientemente soluble para administrar mayores dosis, ni se ha preparado la sal sódica; la toxicidad no ha podido ser determinada por los métodos ordinarios.

La sulfadiazina, según Feinstone, es menos tóxica para animales de laboratorio que los otros compuestos. La D. L. 50 de sulfadiazina para los ratones es, según ellos, de 175 a 200 miligramos por 100 cc. de sangre, después de administración parenteral de la sal sódica.

En resumen, el envenenamiento agudo, es más factible mientras mayor sea la tasa de absorción; los compuestos poco solubles son menos tóxicos por la vía oral, porque se absorben menos. Rosenthal ha encontrado, en sus experimentos en ratones, que la toxicidad aumenta cuando los animales están gravemente enfermos.

En estos aspectos los sulfonamidos difieren de los llamados corrientemente tóxicos o venenos.

En el hombre no se han observado casos de intoxicación aguda; los casos de muerte inmediata, achacados en un principio a los medicamentos, se ha demostrado que no se debían exactamente a una acción letal de éstos (Abrami, Bort y Young, Rathery). En los Estados Unidos fueron citados numerosos casos de muerte causados por el elixir de sulfanilamida Massengil, pero se demostró que el causante era el di-etileno-glicol que contenían los elixires.

Pero si no causan la muerte por acción inmediata, en cambio son capaces de provocar intoxicaciones más o menos lentas. Hay evidencia de que, las concentraciones sanguíneas que son inocuas mantenidas por unas pocas horas, son tóxicas si se mantienen hora tras hora durante varios días.

*"Es preciso recordar que toxicidad no es siempre una cuestión de vida o muerte; y que el factor limitante en el uso de un medicamento es generalmente un efecto tóxico que no mata al paciente". (Marshall.)*

## B) Manifestaciones de intoxicación lenta y acción local sobre los órganos y tejidos

La resistencia de los animales a la administración continuada de sulfonamidos es variable según las especies. Marshall, Emerson y Cutting, encontraron que la sulfanilamida es bien tolerada durante semanas por los perros y las ratas. Molitor y Robinson encontraron fenómenos de acumulación y cambios patológicos, con dosis elevadas de sulfanilamida, en ratones, ratas, perros y conejos, hallando que el agua aumentaba la toxicidad. Rosenthal, en el cone-

jo, con ciertas restricciones dietéticas, encontró que, 50 centigramos a 1 gramo por kilo, durante dos semanas, producían síntomas tóxicos y muerte frecuente. En los pollos se manifestaron adelgazamiento, debilidad y alta mortalidad. Halpern, Mayer y Rich notaron efectos acumulativos en los cobayos. La administración de sulfapiridina, parece más dañosa para los ratones, conejos y perros, que la de la sulfanilamida (Marshall y Litchfield).

Investigando su acción sobre los diferentes tejidos y órganos, se encontró que causan en ellos modificaciones más o menos constantes.

Numerosos experimentos en animales de laboratorio, han demostrado la existencia de *lesiones nerviosas* atribuibles a la sulfanilamida. Dosis mayores que las empleadas con fin terapéutico, causan síntomas, que según Marshall, son similares a los que produce el alcohol etílico; y que en último grado, se parecen a los que presentan los animales desprovistos de corteza cerebral.

Bieter y colaboradores han demostrado, por otra parte, las lesiones sobre los nervios periféricos del pollo, especialmente con la sulfanilamida, la sulfanil-dimetil-sulfanilamida, el sulfatiazol y el sulfametiltiazol, en orden ascendente; la degeneración era muy marcada en ciertos casos; y cuando se administraban dosis repetidas por tiempo largo, se observaba la acumulación en el nervio ciático.

*El efecto sobre la temperatura* del cuerpo, ha sido también comprobado en los animales. En algunos se ha encontrado descenso de ella; pero Domagk, encontró que altas dosis de sulfanil-il-dimetil-sulfanilamida producían fiebre en los conejos y los gatos.

*Sobre el equilibrio ácido-básico*, Marshall y sus colaboradores, encontraron que, si administraban altas dosis de sulfanilamida a los perros, se producía acidosis temporal, por deficiencia de álcalis.

Los estudios de Beckmann y sus asociados parecen demostrar que, después de la administración de sulfanilamida, hay una pérdida evidente de sodio en la sangre y, en cantidad menor de potasio, habiendo en cambio pérdidas mínimas o nulas de cloro.

Strauss sugirió, que la administración de sulfanilamida, se acompaña de disminución del poder de combinación del anhídrido carbónico del plasma, con diuresis y aumento de la excreción renal del sodio y del potasio; pero en dos perros no pudo comprobar ninguna alteración del poder de combinación del anhídrido

carbónico del plasma, aunque recibieron mayores dosis que los hombres. Actualmente se admite (Long) que la sulfanilamida produce cambios mínimos, si es que los produce, en los procesos del metabolismo ácido-básico; y que la sulfapiridina y el sulfatiazol no causan alteraciones apreciables.

Entre las manifestaciones respiratorias provocadas por los medicamentos, se ha encontrado hiperpnea en los perros; este aumento de la ventilación pulmonar, ha sido considerado como un fenómeno de compensación de los cambios del metabolismo ácido-básico.

*Efectos sobre el sistema hematopoyético y la sangre;* los experimentos en animales no han sido uniformes respecto a los cambios producidos sobre los glóbulos y la sangre. Algunos autores han encontrado disminución del número de elementos (Hageman, Kreutzmann y Carr). Marshall no pudo demostrar cambios en la sangre periférica de conejos y perros; y tampoco Chen, Molitor y Robinson en sus estudios sobre los perros. Estos últimos autores comprobaron, en la rata, moderada hiperplasia de la médula ósea, y aumento de los pigmentos en los tejidos. Rimington señaló aumento de la excreción de porfirinas en la orina. Lo cual parece demostrar que, en algunos animales, la sulfanilamida afecta la sangre y el sistema hematopoyético, destruyendo moderadamente sus elementos.

Molitor y Robinson encontraron cianosis en las ratas, aunque otros observadores como Rimington no pudieron comprobarlo.

Estos mismos investigadores, no encontraron *cambios en el funcionamiento hepático* de ninguno de los animales de laboratorio sometidos a la sulfamidoterapia, aun por dos meses seguidos. Tampoco encontraron en la autopsia alteraciones citológicas. En cambio, se admite la posibilidad de lesión de la célula hepática humana.

*Efectos sobre los riñones:* experimentalmente ha sido demostrado, que la sulfanilamida produce cambios en los riñones de los animales que la reciben por períodos suficientemente largos de varios meses; pero, a las dosis terapéuticas, y por poco tiempo, la sulfanilamida no ejerce daños apreciables sobre el parenquima renal. Por el contrario la sulfapiridina y sobre todo su compuesto derivado, la acetil-sulfapiridina, se ha demostrado capaz de producir cálculos en la pelvis renal del mono y de otros animales. Toomey los encontró en el mono, administrando 50 centigramos de sulfapiridina dos veces por día, durante 5 ó 7 días. El sulfatiazol admi-

nistrado en forma de sal sódica, y en dosis grandes, produce en el riñón de las ratas, una precipitación masiva del compuesto libre a causa de la elevada tasa en que se elimina, sin ser reabsorbido por los túbulos renales. Los cálculos resultantes pueden causar obstrucción completa. La administración repetida produce concreciones, a causa de la formación del derivado acetilado insoluble. Puede presentarse nefrosis calcificante de varios grados, generalmente de los tubos contorneados distales y a veces también de los tubos colectores. Estas lesiones son inmediatas cuando se administra por la vía intravenosa el compuesto acetilado, en forma de sal sódica (Antopol).

*Acción sobre el crecimiento fibroblástico:* según Briker y Graham, el crecimiento fibroblástico de los tejidos en vía de cicatrización, parece ser inhibido cuando contienen sulfanilamida, aun cuando ésta haya sido administrada por la vía oral; pero la inhibición es parcial y se refiere especialmente a la velocidad del proceso, que no alcanza su máximo sino varios días después de lo que ocurre normalmente, según sus observaciones en perros. Pero, en cambio, Taffee y Harvey, opinan que la sulfanilamida, por la vía bucal, no parece retardar ni inhibir el proceso curativo de las heridas en el estómago de las ratas; al contrario de los investigadores citados antes, no encontraron modificaciones en la resistencia de las heridas a la tensión, ni en los cambios citológicos.

Por su parte, Key y sus colaboradores, no hallaron modificaciones evidentes en los tejidos de los conejos, cuando la sulfanilamida fué aplicada localmente sobre heridas experimentales, excepto un ligero aumento de los líquidos de los tejidos, esto los hace pensar que el medicamento ejerce una ligera acción deletérea, que no ha sido posible precisar.

De todos los medicamentos sulfamidos, la sulfadiazina parece ser, en la actualidad, la que menos alteraciones produce en los tejidos, como lo han demostrado los experimentos en ratones y otros animales.

## CAPITULO V

### ACCION QUIMIOTERAPEUTICA

El efecto curativo del prontosil, de la sulfanilamida y compuestos derivados, fué establecido por numerosos experimentos en animales y más adelante por una vasta observación clínica. En general, estos agentes se han mostrado eficaces en el tratamiento de las infecciones, en particular cuando son causadas por las bacterias piógenas; pero también se les ha encontrado efectos curativos en algunas enfermedades causadas por protozoos y hongos.

Aunque todos los derivados poseen caracteres comunes con los compuestos primitivos, se ha notado que las modificaciones en los grupos constitutivos de la fórmula "madre", determinan propiedades particulares en los resultantes. Así, alteraciones sobre el grupo amino, producen derivados más o menos desprovistos de actividad, y en cambio las modificaciones en el grupo sulfamido originan variaciones en las afinidades microbianas; por ejemplo, la introducción del núcleo de la piridina, da un compuesto eficaz contra el neumococo, y la adición de un grupo tiazol, produce un compuesto efectivo contra el estafilacoco.

La acción terapéutica del prontosil, fué señalada por la comunicación de Domagk, exponiendo sus resultados en las infecciones por estreptococo hemolítico del ratón. El mismo señaló su eficacia en las infecciones experimentales por estafilococo y neumococo en los ratones. Estos hallazgos fueron parcialmente comprobados por Levaditi y Vaisman, que usaron el rubiazol I y que además no encontraron efectos contra el bacilo de Friedlander. Empleando más tarde el rubiazol II, encontraron, además de las propiedades ya conocidas, cierta actividad en el herpes experimental. Estas adquisiciones han sido confirmadas por investigadores de todo el mundo.

En cuanto a la sulfanilamida, su acción contra las infecciones por estreptococo hemolítico del ratón, fué demostrada por los trabajos, excepcionalmente importantes, de M. J. y Mme. J. Tréfouël, Nitti y Bovet. Rosenthal encontró que la sulfanilamida era curativa en las infecciones producidas por estreptococo hemolítico del ratón, a dosis relativamente grandes y repetidas; en cambio, encontró variaciones muy marcadas en las infecciones por neumococo. Buttle, Gray y Stephenson, determinaron la efectividad de la sulfanilamida en la meningococia experimental del ratón; pero tampoco ellos consiguieron efectos definitivos en las infecciones por neumococo; en cambio Gross y Cooper lograron prolongar la vida de los ratones infectados con ciertos tipos de éstos. Levaditi puso de manifiesto el efecto curativo en las infecciones gonocócicas del ratón; lo que también comprobaron Cohn, Long y Bliss. Estos últimos establecieron, en experimentos en los ratones, la efectividad contra el *Clostridium welchii*. Chinn, Willson y Montgomery, pusieron en evidencia el valor terapéutico de la sulfanilamida en las infecciones de las ratas con brucela melitensis; observaciones confirmadas por Welch y Menefee y Poston. Mac Collum y Findlay, demostraron la eficacia de la sulfanilamida contra las infecciones experimentales por virus de linfogranuloma venéreo en los ratones. En cambio, en las infecciones experimentales por el virus de la poliomielitis en los ratones, los resultados fueron completamente negativos, según Toomey y Takacs. Con el virus de la influenza, los resultados de Rosenthal y otros investigadores fueron negativos en los ratones infectados.

En la tuberculosis experimental de los cobayos, Rich y Follin y Parish, pudieron inhibir hasta cierto grado la proliferación de los bacilos; en cambio Smithburm no logró poner en evidencia ninguna acción sobre éstos.

El promin (sodio p,p'-diamino, difenil-sulfona-N,N'-didextrosa, sulfonato) ha sido ensayado en la tuberculosis experimental del cobayo, por Corwin Hishaw y William Feldman, quienes lograron muy halagadores resultados; los cobayos inoculados con dosis letales de bacilos de Koch, no desarrollaron una tuberculosis generalizada, sino formas localizadas, y sobrevivieron; al sacrificarse se observó que en el 60% no había lesiones macroscópicas, y que, los restantes presentaban solamente nódulos pequeños en el tejido subcutáneo.

En el paludismo experimental de los monos, Rodhain y

Coggeshall, han obtenido resultados favorables en algunos casos de infección por *Plasmodium vivax* y *falciparum*, mejor que con la sulfanilamida, con algunos compuestos sulfanílicos, particularmente con el promín, ya citado.

Según Buttle y Levaditi, la sulfanilamida protege a las ratas contra infecciones por bacilo tífico y *Aertickt*. Mayer encontró que es efectiva en las infecciones por colibacilo de la rata.

Las sulfonas, los derivados bencilados y acetilados (septacina y albucid), los compuestos metílicos (ulirón) y en general los que presentan fórmulas semejantes a la sulfanilamida, han sido encontrados, más o menos iguales a ésta, en efectividad terapéutica.

La sulfapiridina, como demostró Whitby, es particularmente efectiva en las infecciones neumocócicas del ratón, lo que ha sido confirmado por numerosas observaciones. Además se determinó su acción curativa en las infecciones por estreptococo hemolítico y meningococo, en los ratones. En las gonococcias, los efectos terapéuticos fueron demostrados en las ratas por Long y Bliss, Ballenger Cokkins, Dicks y Colston. También se encontró activa en mayor grado que la sulfanilamida en las infecciones por estafilococo (Whitby).

La actividad del sulfatiazol en las infecciones experimentales por neumococos, meningococos, estreptococos hemolíticos, estafilococos, *Escherichia coli* y virus de linfogranuloma venéreo, en los ratones, se ha encontrado igual a la de la sulfapiridina en la mayoría de los casos, y superior en las infecciones por estafilococo y *Escherichia coli*, según los experimentos de Mc.Kee, Rake, Greep y Van Dyke.

La sulfaguanidina, ha sido ensayada experimentalmente, en infecciones estreptocócica y neumocócica del ratón, hallándola tan efectiva como la sulfapiridina. In vitro se ha demostrado su acción contra los bacilos del grupo colotífico, particularmente contra los bacilos disentéricos (Shiga) y paradisentéricos (Flexner, Sonne y Newcastle), *Escherichia coli*, *E. tifi*, *V. cholerae*. Según las observaciones de Marshall, Jr., A. Calvin Bratton, H. J. White y J. T. Litchfield, Jr.

La sulfadiacina ha sido experimentada en ratones y monos, demostrando actividad terapéutica elevada, en las infecciones neumocócicas, estreptocócicas y estafilocócicas del ratón, lo mismo que en las del bacilo de Friedlander y en las infecciones bacilares del colon de las ratas. Posee además cierto grado de acción contra

el *Cl. Weelchii* y *Cl. Sépticum* (Feinston, Williams, Wolff, Huntington y Crossley).

— — —

Por otra parte, se han hecho estudios para determinar los factores que influyen sobre la efectividad terapéutica de estos compuestos. Resumiendo las adquisiciones, podemos decir, que estos factores son, unos dependientes del germen causal, otros del carácter de las lesiones y otros de las condiciones del tratamiento.

En lo que se refiere a los gérmenes, dice Thower, que pueden dividirse en dos grupos: primero, los que son altamente susceptibles a los medicamentos, como el estreptococo beta hemolítico, algunos tipos de neumococo, el meningococo, el gonococo, la *Escherichia coli* y el *B. pestis*; y segundo, los que son ligeramente afectados, por ejemplo, el estafilococo, el bacilo tífico o los paratíficos, el *H. influenzae*; en éstos, la reacción depende, en parte, de la localización en el organismo. Finalmente existe el grupo de los que no son absolutamente afectados por la quimioterapia, como el bacilo diftérico.

Además, debe considerarse la cantidad de microbios inoculados, así como la virulencia de las razas.

Con respecto a la relación entre el carácter de las lesiones y la efectividad del tratamiento, Lockwood ha establecido, que las infecciones difusas, con rápida multiplicación y diseminación de las bacterias a los tejidos o humores relativamente normales, son influenciadas favorablemente por la sulfamidoterapia, ejemplo: celulitis, erisipela, pielitis y meningitis. Las infecciones de las serosas y sinoviales constituyen también un grupo susceptible a los sulfonamidos. En cambio, los abscesos localizados de los tejidos blandos y de los huesos, son resistentes. La presencia de fragmentos de tejidos desvitalizados, inhibe considerablemente la acción de los medicamentos. También se ha observado que los microbios protegidos por capas de fibrina, como puede ocurrir en un coágulo de endocarditis o en una angina pseudomembranosa, parecen mucho más resistentes a la sulfanilamida y sus derivados.

En cuanto a las condiciones del tratamiento, hay que recordar lo dicho respecto a la afinidad de cada compuesto para determinadas bacterias; y además, que, como dice Domagk, los tratamientos precoces, con amplias dosis iniciales, son más eficaces que los tardíos, con cantidades pequeñas. Por otra parte, el fraccionar las

dosis, a intervalos regulares, de acuerdo con la absorción y eliminación, es requisito importante para el resultado curativo.

La aplicación clínica de estos conocimientos, ha determinado las indicaciones terapéuticas.

Surge inmediatamente el problema de determinar el modo de acción de estos compuestos, cuyo poder ha sido comprobado.

## CAPITULO VI

### MODO DE ACCION

No podía bastar al espíritu investigador de la ciencia, conocer los efectos curativos del prontosil; casi tan pronto como se descubrió su poder terapéutico, se emprendieron estudios para averiguar el mecanismo de su modo de acción, pues como dice Lockwood: "Aparte de la satisfacción de una curiosidad científica, parecía que una respuesta a estas investigaciones, abriría el camino hacia una terapia más racional en las infecciones invasoras, y procuraría un sustituto lógico para los métodos de ensayo y error, en la síntesis de nuevos compuestos".

El primer paso para la resolución de este difícil problema, fué determinar si el prontosil (sulfamidocrisoidina) obraba por su núcleo colorante o por la sulfanilamida que contiene, de lo que se ocuparon cientos de investigadores.

#### Investigaciones sobre la acción del Prontosil

La falta de actividad in vitro del prontosil, condujo a buscar la explicación de su acción in vivo. Mayer dice que puede resultar de dos mecanismos diferentes, o bien de un estímulo sobre las fuerzas defensivas del cuerpo, o bien de una transformación del compuesto azoado (sin acción in vitro), en un derivado directamente activo sobre el germen. Domagk parece aceptar la segunda explicación.

Levaditi y Vaisman piensan en la posibilidad de que, a semejanza de otros cuerpos, como los arsenicales, el prontosil pudiera ser transformado, por el tejido hepático, en un derivado germicida; pero sus experimentos resultaron negativos.

A fines de 1935 los esposos Tréfouël, Nitti y Bovet, expusieron su creencia de que la sulfamidocrisoidina, sufría en el organismo una ruptura a nivel de su doble ligadura azoica, y que uno de los productos resultantes, la sulfanilamida, podría ser la parte terapéuticamente activa del compuesto. La reducción en el organismo se realizaría tal vez mediante la hidrogenación y, en consecuencia, el grupo azoico no era indispensable para la acción curativa. Como primer paso hacia la demostración de sus ideas, hicieron preparar la sulfanilamida; ensayaron sus propiedades terapéuticas, y demostraron que era efectiva en las infecciones estreptocócicas experimentales de la rata. Esta comprobación sólo cede en importancia, como dice Long, ante el descubrimiento de la actividad terapéutica del prontosil hecho por Domagk.

La efectividad terapéutica de la sulfanilamida, quedaba establecida; pero eso no era suficiente para demostrar que fuese la parte activa del prontosil. El Profesor Forneau y los mismos autores franceses citados antes, dieron sostén a la teoría, demostrando por primera vez que, a diferencia del compuesto primitivo que carecía de acción *in vitro*, la sulfanilamida derivada, era activa *in vivo* e *in vitro*.

En la misma vía, las investigaciones de Colebrook y sus asociados, e independientemente, las de Long y Bliss, demostraron que el prontosil puede liberar la sulfanilamida, por ruptura a nivel de su doble ligadura azoica, lo que se podría conseguir por la reducción.

Por otra parte, Colebrook y sus asociados encontraron que cuando se reduce una solución de neoprontosil con polvos de magnesio, adquiere poder bacteriostático *in vitro*. Los mismos autores citados, observaron que el suero de un paciente enfermo de septicemia estreptocócica, aumentaba su poder bacterioestático contra el estreptococo durante el curso de la terapia con prontosil soluble, mientras que el suero de un conejo normal tratado con el colorante, no ejercía acción sobre el microbio. Atribuyeron esto a que, en los enfermos, el medicamento fuera reducido por el estreptococo, que en ciertas circunstancias, se muestra capaz de reducir algunos compuestos químicos; mientras que en los no infectados no había tal reducción. Posteriormente, encontraron que el suero de conejos sanos, inyectados con prontosil soluble y que recibieron más tarde, por la vía intravenosa, formaldehído, sulfoxilato de sodio, que reduce el prontosil, presentó propiedades bacterioestáticas. También comprobaron que, cuando se reduce una solución coloreada de

neoprontosil con clorhidrato de cisteína, *in vitro*, el producto decolorado es bacterioestático en los tubos de ensayo contra el estreptococo hemolítico.

Kellner y Fuller, y Long y Bliss, separadamente, hicieron estudios sobre una substancia encontrada en la orina de perros, conejos y seres humanos tratados con prontosil y neoprontosil; que poseía las reacciones propias de la sulfanilamida; lo que daba sostén a la hipótesis de que este compuesto era liberado por reducción del prontosil en el organismo.

Nuevas investigaciones de Tréfouël y sus asociados, se encaminaron a demostrar, por otra vía, la ruptura del prontosil, con experiencias sobre los fenómenos alérgicos y estudios bioquímicos. Sus conclusiones fueron: "Los cuerpos de esta serie no obran sino por la presencia del núcleo paramino-benzol-sulfamido... se cortan en el organismo a nivel de la doble ligadura, para liberar la paramino-benzol-sulfamida, que constituye la parte activa de la molécula... al punto de vista químico hemos podido comprobar que se puede modificar profundamente la naturaleza y el lugar de las funciones sobre el segundo núcleo de la aminocrisoidina, sin disminuir notablemente el poder antiestreptocócico, en cambio, toda modificación sobre el primer núcleo, y sobre todo las que afectan el cambio de posición de las funciones, disminuye notablemente o hace desaparecer por completo, la acción terapéutica... Sólo el derivado para-amino es activo al punto de vista biológico; mientras que la sulfamidocrisoidina produce fenómenos alérgicos la p-amino benzol-sulfamida está desprovista de ese poder sensibilizante. En ciertas condiciones la sulfanilamida es bactericida *in vitro* y por el contrario el prontosil es inactivo.

La sulfanilamida puede ser dosificada en la sangre y en la orina tanto de los pacientes que reciben este compuesto como de los que reciben prontosil... Parece que se puede deducir: que la sulfanilamida obra sobre el germen microbiano, y que los diferentes cuerpos azoicos obran liberando esta substancia."

Tanto los esposos Tréfouël y colaboradores, como Levaditi y Vaisman y Goissedet, experimentaron con varios derivados de la sulfanilamida, obtenidos por Fourneau y Girard y Goissedet, encontrándolos a todos aproximadamente tan activos como el prontosil.

Gley y Girard, por su parte, sintetizaron al ácido 4 sulfamido-fenil-2 azo-2, 4, 6, beñzoico considerándolo sensiblemente más activo, hasta el doble, que la sulfamido-crisoidina, y concluyeron que ésta

debía su acción antiestreptocócica a la paramino-benzol-sulfamida que pudiera liberar. Aunque más tarde, ellos mismos, pensaron que tal liberación no era indispensable, y que el núcleo podía quedar activo aun en estado de combinación con otra molécula.

Investigadores alemanes como Domagk, Mayer y otros, y Hörlein en Inglaterra no han aceptado en definitiva que el núcleo activo del prontosil sea exclusivamente la sulfanilamida. Los argumentos de Domagk son: 1º—Que la sulfanilamida no tiene in vitro gran diferencia de acción con el prontosil; 2º—Que hay compuestos activos que no pueden liberar sulfanilamida; y 3º—Que la presencia de sulfanilamida en la orina de los pacientes tratados con prontosil no prueba que sea la parte activa del compuesto. Estos argumentos han sido demostrados inexactos por Garrod y otros muchos investigadores.

Es de suponer, naturalmente, que otros núcleos pueden estar dotados de propiedades semejantes a las de la sulfanilamida; pero en la hora actual las propiedades de ésta han sido reconocidas.

Se ha demostrado que el prontosil y el neoprontosil no son activos in vitro, mientras que la sulfanilamida sí lo es; se ha establecido además, que estos colorantes pueden ser desdoblados en sulfanilamida, tanto en el tubo de ensayo como en el cuerpo del animal; y que los cambios introducidos en el segundo anillo del prontosil no destruyen su efectividad terapéutica, en tanto que pequeñas modificaciones en el núcleo sulfonamida pueden producir compuestos inactivos. Esto ha sido suficiente para convencer a la mayoría de los autores ingleses, franceses y americanos de que "prontosil debe su actividad terapéutica, por lo menos en parte, a su propiedad de liberar sulfanilamida en el cuerpo humano". Long.

Llegamos así al estudio del modo de acción de la sulfanilamida, para explicar los efectos no sólo de este medicamento y sus derivados, sino del prontosil, el neoprontosil y los compuestos similares.

### Teorías sobre el modo de acción de la Sulfanilamida

Muchas teorías han sido propuestas para explicar la acción de estos agentes quimioterapéuticos.

Siendo la sulfamido-crisoidina o prontosil un colorante, podría pensarse que obra de la misma manera que otros colorantes anti-

sépticos, causando la muerte de los microbios directamente. Sabido es que los desinfectantes realizan la destrucción de los gérmenes por diversos procesos: "algunos coagulan las proteínas bacterianas; otros interrumpen los procesos de oxidación y reducción; algunos reducen la superficie de tensión del medio; y unos pocos disuelven directamente los microorganismos. Pero ya los primeros investigadores sopecharon que el prontosil no destruía los gérmenes en la misma forma que tales sustancias lo hacen, y establecieron que difiere de la acridina y el trifenilmetano, por ejemplo, en un punto muy importante: éstos actúan preponderantemente in vitro, en tanto que el prontosil sólo obra en el cuerpo de los animales. Domagk, en su comunicación original, hizo notar que no tiene acción en el tubo de ensayo, y que solamente se comporta como un verdadero agente quimioterapéutico en el organismo de los seres vivos."

Cuando se admitió que el prontosil debía su acción a la sulfanilamida, las investigaciones se trasladaron a ésta, y pudo comprobarse que, a pesar de poseer acción in vitro, tampoco podía asimilarse a los antisépticos ordinarios. En efecto, se notó que su poder antibacteriano era influenciado por circunstancias que no afectan en nada a los verdaderos desinfectantes.

En la búsqueda de la explicación de su actividad curativa, se han formulado numerosas hipótesis; algunos han pensado que la sulfanilamida se transforma en el cuerpo, en una sustancia que es la verdaderamente microbicida; tal es la opinión de Mayer, compartida por Rosenthal. Ellos creen que el principio activo de la sulfanilamida, puede ser la hidroxilamina liberada en el organismo, basándose en la presencia de pequeñas cantidades de este compuesto en la orina de los pacientes tratados por el medicamento; lo cual parece poca prueba, ya que éste es eliminado en forma inalterada o de derivado acetílico, en una proporción mucho mayor.

Rosenthal además encontró que las substituciones en el grupo amino son más propicias para disminuir la actividad de los compuestos que las que recaen sobre el grupo sulfamido; y que por otra parte, el azufre no es esencial para la actividad terapéutica, ya que se encuentran propiedades antibacterianas notables en compuestos arsenicales aromáticos, de fórmulas semejantes a las de los sulfonamidos; todo lo cual lo induce a creer que la eficacia terapéutica reside en el grupo amino. Buttle y colaboradores y Fourneau y sus asociados, encontraron que las sulfonas poseen marcada

acción antibacteriana, lo que parece confirmar que el grupo amido no es indispensable.

Pero todas estas lucubraciones no descifran el mecanismo del modo de acción de los sulfonamidos; y como sus efectos son evidentes, teorías explicativas muy variadas son propuestas; se pueden separar en grupos:

- I.—Las que atribuyen a estos agentes un papel de estimulantes de las defensas del cuerpo;
- II.—Las que postulan que las bacterias sufren directamente el efecto de las drogas, que en cierto modo las preparan para ser destruidas por las defensas del organismo; y
- III.—Las que suponen que los sulfonamidos modifican el "medio", haciéndolo inadecuado para el microbio.

#### I.—Teorías sobre el estímulo de las defensas orgánicas

Por dos procedimientos se podría lograr este resultado: o bien aumentando la formación de anticuerpos, o bien incrementando el mecanismo fagocítico del organismo.

a) ¿Poseen las sulfonamidas acción sobre los anticuerpos?

La opinión sostenida en un tiempo por Osgood, de que los microbios fueran sensibilizados por la sulfanilamida a la acción de los anticuerpos, y de que éstos serían necesarios para la destrucción microbiana, ha sido abandonada por él mismo; teniendo en cuenta que hay casos en los cuales la acción de los compuestos se ejerce en ausencia de ellos. Por otra parte, la mayoría de los investigadores (Nitti y Bovet, Seastone, Fisher y Lockwood), están de acuerdo en que la sulfanilamida y sus derivados no ejercen acción en ese sentido; y han encontrado que los sulfonamidos no aumentan ni disminuyen la formación de anticuerpos. Menefee y Postm concluyeron, de sus observaciones en cobayas, que es la acción bacterioestática de los sulfamidos, la que, reduciendo los microbios, permite a los mecanismos normales de defensa combatir adecuadamente a las bacterias invasoras.

Los únicos experimentos de resultados diferentes son los de Levaditi y Vaisman que en los ratones tratados, encontraron disminuida la inmunidad contra el gonococo; y las de Welch y asociados, que encontraron aumentado el poder opsonositifágico de la sangre,

de pacientes en el curso de la terapia contra la brucela (Long). Pero además de ser muy pocas se oponen en sus resultados y no pueden considerarse concluyentes.

b) ¿Estimulan la fagocitosis?

La otra posibilidad es la de una acción estimulante sobre la fagocitosis, ya sea aumentando el número de fagocitos o impulsando la movilización de éstos hacia el sitio de infección. Los experimentos de Coman demuestran que estos compuestos no ejercen acción quimiotrópica sobre los leucocitos, y por otra parte Mellon, Groso y Cooper, no encontraron aumento de la fagocitosis en los animales tratados, en relación con los no tratados. Gay y Clark concluyen que la sulfanilamida produce bacterioestasis suficiente para proteger a los leucocitos y aumentar la defensa natural de los macrófagos; pero que no hay evidencia de que estimule la movilización de éstos. Por su lado Adolph y Lockwood no creen que se aumente la fagocitosis, sino que hay restricción en la tasa de multiplicación de las bacterias y prevención de la invasión a los tejidos, gracias a la sulfamida. Tunncliff encontró que la sulfapiridina, puesta en el caldo de cultivo, modificaba a los estreptococos y gonococos, haciéndolos más fagocitables.

#### II.—Teorías de la acción directa sobre el microbio

Esta a su vez puede ser concebida de varias maneras: o bien los sulfonamidos neutralizan los productos tóxicos de las bacterias, *acción antitóxica*; o las bacterias son destruidas por los medicamentos, *acción bactericida*; o bien su crecimiento es detenido y su reproducción impedida, *acción bacterioestática*.

a) ¿Son antitóxicas?

Esta posible acción antitóxica, ha sido estudiada por muchos autores; Bosse, Levaditi y Osgood, entre otros, se han ocupado de ella. El último autor sugirió que la sulfanilamida limitaba la producción de hemolisina, leucocidina y agresinas de los estreptococos hemolíticos; pero King, Henschkel y Green, después de analizar las conclusiones de Osgood, deducen de sus propias investigaciones, que el efecto antihemolítico de los sulfonamidos, si lo hay, es secundario a la acción bacterioestática; que la disminución de toxina es proporcional a la reducción del número de microbios y que no hay evidencia de que el medicamento neutralice la hemo-

lisina o reduzca su formación, más allá de lo que pueda esperarse de la disminución del número de microorganismos. Gross, Cooper y Lewis encontraron que la sulfanilamida en suero no neutraliza la hemolisina del estreptococo. Huntington no logró neutralizar ni la hemolisina, ni la fibrolisina, ni la toxina escarlatinoso con la sulfanilamida. Por su parte Long, Bliss y Feinstone no pudieron proteger a los cobayos y ratones contra la toxina botulina, administrándoles sulfanilamida. El mismo Osgood en una publicación posterior, dice que ésta no es la acción preponderante del medicamento.

b) ¿Son bactericidas?

Respecto a esta posibilidad, han sido realizados numerosos experimentos, en los cuales la sulfanilamida no se ha mostrado bactericida, en el verdadero sentido de la palabra. Esto es, que no destruye los microbios en el tubo de ensayo con la celeridad y absoluta eficacia, con que lo hacen los desinfectantes.

Por otra parte las cantidades necesarias para destruir completamente los gérmenes in vitro, están en relación con el número de microorganismos, lo cual no se observa con los verdaderos antisépticos. Puede considerarse, sin embargo, que a grandes dosis, muy superiores a las que se usan en clínica, sí son bactericidas.

c) ¿Son bacterioestáticas?

Muchos son los investigadores que se han ocupado de determinar, por experimentos tanto in vitro como in vivo, el poder bacterioestático de la sulfanilamida, esto es, su capacidad para provocar el paro del crecimiento y la disminución de la reproducción de las bacterias; los resultados son a veces contradictorios.

Long y Bliss hacen notar que las diferencias observadas en los resultados de las pruebas in vitro, se deben en muchos casos a la diversidad de condiciones en las cuales los experimentos han sido realizados.

La cantidad de microbios usados como "inoculum" es importante de considerar: mientras mayor es el número, menores son los efectos de la sulfanilamida, si se usan concentraciones iguales. (Colebrook y asociados.)

También tiene un papel la edad de los cultivos; ejerce mayor efecto la sulfanilamida sobre las razas que han alcanzado pleno desarrollo, que en las más jóvenes (Finkleston-Sayliss, Long y Bliss).

Los medios pobres parecen más favorables para que la sulfanilamida ejerza su acción que los medios nutritivos.

Por otra parte, ciertos disolventes usados para preparar las

soluciones pueden influenciar los resultados. Por ejemplo, la sal es nociva para los estreptococos (Long y Bliss y Garrett) y los hace más sensibles a la sulfanilamida.

La presencia de peptona en los medios de cultivo usados, según Lockwood, disminuye la acción de los sulfamidos.

La influencia de la temperatura en la acción de esos medicamentos ha sido mostrada por White. Mientras más elevada es la temperatura menos concentración del compuesto se requiere para destruir los microbios.

Por otra parte los resultados están en relación directa con las concentraciones del medicamento usado.

Si se toman en cuenta esas condiciones, los resultados pueden ser comparados.

Long y Bliss demostraron que la sulfanilamida inhibe el crecimiento de los cultivos de *Clostridium Welchii*; y concluyeron en la acción bacterioestática del medicamento.

Helmholz determinó que el crecimiento de la *E. Coli*, *Proteus* y *A. aerógenes* era inhibido por la orina de pacientes tratados con sulfanilamida.

Rosenthal señala que la sulfanilamida posee marcado poder bactericida y bacterioestático contra el neumococo.

Buttle y Fleming encuentran que, in vitro, la sangre total adicionada de sulfapiridina, aun en gran dilución, es bactericida contra el neumococo y el estreptococo; que si se retiran los glóbulos blancos, no es ya bactericida, pero inhibe el crecimiento de los microbios. Fleming comprobó que lo mismo ocurre con la sangre de pacientes tratados con sulfapiridina: la sangre total es bactericida; el suero es bacterioestático.

Cohn probó la acción bacterioestática de la sulfanilamida contra el gonococo cultivado en caldo ascitis.

Wenghz, Boak y Carpenter encontraron que concentraciones de sulfanilamida al 1/10,000 inhibía el crecimiento de los gonococos en medio de Douglas.

Felke estudió los efectos de la sulfanilamida sobre los gonococos y la encontró bacterioestática en concentraciones de 1/400, 1/800 y 1/1,600. Keefer encontró que la sulfanilamida oral aumenta el poder bactericida de la sangre contra estos mismos gérmenes.

Long y Bliss revisando la mayor parte de las observaciones realizadas, y teniendo en cuenta los factores mencionados antes, creen que se puede concluir: que las concentraciones al 1/10,000 de

sulfanilamida, en un medio adecuado, son bacterioestáticas para la mayoría de los estreptococos hemolíticos, los neumococos, meningococos, gonococos, *Cl. Welchii* y *brucela melitensis*. Si las concentraciones son más altas y el medio es pobre, inhibe también el crecimiento de los estafilococos y de muchos bacilos Gram negativos. La mayoría de las bacterias podrá llegar a morir si las concentraciones son suficientemente altas, o si en el medio, ya sea químico o físico, existen condiciones suficientemente adversas para su crecimiento. La acción bactericida sería en este caso consecutiva a la bacterioestasis.

Los resultados *in vitro* han demostrado cierto paralelismo con los resultados terapéuticos. La mayor parte de los microbios cuyo crecimiento es detenido por el medicamento *in vitro*, en los cultivos, se han mostrado susceptibles a la acción terapéutica en las infecciones experimentales o clínicas.

El hecho de que la sulfanilamida actúe *in vitro*, como bacterioestática y de que haya alguna correlación entre los resultados *in vitro* e *in vivo*, constituye uno de los mejores argumentos de su acción directa sobre los microbios (Long y Bliss).

La bacterioestasis es la acción primaria, pero secundariamente se observan cambios morfológicos en las bacterias.

Los cambios morfológicos que las bacterias sufren bajo la acción del medicamento han sido señalados por muchos investigadores. Levaditi y Vaisman sugirieron su teoría de la acción "Acápsulo-genética" del prontosil en los términos siguientes: "El rubiazol y sus similares impiden en el organismo la encapsulación de los estreptococos, los hacen vulnerables y los transforman de esta manera en presa fácil para el fagocito. La primera parte fué negada por Lyons, que demostró la presencia de cápsulas en cultivos tratados por la sulfanilamida.

Lokwood resume los cambios observados en los estreptococos hemolíticos en la forma siguiente: 1º—Los microbios en cultivo bajo la acción de la sulfanilamida, conservan de 8 a 12 horas la cápsula rojiza, que en las bacterias normales desaparece a la 4ª hora, cuando el crecimiento se acentúa. 2º—Las células aumentan de tamaño individualmente y forman cadenas más largas; luego aparecen irregularidades en el contorno de éstas; coalescencias de los cocos entre sí; marcado pleomorfismo y brechas transparentes; dando la impresión de que las cadenas estuvieron rodeadas por una envoltura cilíndrica que les obstaculizara la división, y les impidiera

separarse, después de ella, como lo hacen en las condiciones normales. 3º—Dentro de esta envoltura continúan multiplicándose, en proporción lenta, dejando a veces espacios en los lugares donde mueren.

Se ha citado también que los gonococos bajo la acción de la sulfamidoterapia, aparecen irregulares en los frotos, y a veces sólo se encuentran desechos celulares.

Tanto Domagk como Levaditi y Vaisman pensaban que los sulfonamidos modificaban los microbios y que en el organismo los leucocitos los destruían, aprovechando esta "sensibilización".

Todos los investigadores han hecho notar que cuando la sulfanilamida deja de actuar sobre los microorganismos, éstos recobran su virulencia; por consiguiente la acción no puede ser atribuida a la destrucción de esta propiedad microbiana. (Osgood.)

### III.—Teorías sobre la modificación del "medio" por los Sulfonamidos

El tercer grupo de teorías trata de explicar la efectividad de los agentes sulfamídicos, por una acción indirecta sobre los microbios, ejercida a través del medio orgánico, que se vuelve desfavorable para la multiplicación bacteriana.

Mellon y sus colaboradores han pensado que la destrucción de los microorganismos se deba a la acumulación de peróxido de hidrógeno producido por las bacterias; este aumento a su vez se debería a la inactivación de la catalasa microbiana por los sulfonamidos, o mejor, por su derivado: la hidroxilamina. Resulta difícil de comprender por qué si los organismos microbianos mueren a causa de un veneno que ellos mismos producen, la muerte de las bacterias no es más rápida, mientras mayor es el número de microbios inoculados; sabido es que lo contrario ocurre en realidad. Además los microorganismos mueren en cultivo de médula, en presencia de glóbulos rojos y leucocitos, que están dotados de gran actividad para descomponer el peróxido de hidrógeno.

Schaeffer ha sugerido que la producción de peróxido por las bacterias oxida los compuestos, transformándolos en hidroxilamina o derivados nitrosos, que son inestables y a su vez poderosos oxidantes; y que esto releva el potencial de óxido-reducción del medio, por encima del nivel crítico que es necesario para la vida de los microbios. Esto no es compatible con las observaciones de

que, un poderoso agente reductor, como el formaldehído sulfoxalato de sodio, no sólo no interrumpe, sino que posiblemente aumenta, los efectos del sulfatiazol; mientras que la adición del peróxido de hidrógeno, no aumenta la efectividad de estos medicamentos en cultivos de médula.

Y en fin para explicar la forma íntima en que el medicamento actúa sobre los microbios, Lockwood concibe en otra forma la acción a través de los medios orgánicos, convertidos en terreno inadecuado para las bacterias; tema desarrollado en su conferencia del bicentenario de la Universidad de Pensilvania, del cual extractamos los conceptos siguientes:

*"Mecanismo de la acción de los sulfonamidos.*—Una infección invasora es en sus efectos sobre el cuerpo, como un blitzkrieg bacterial; las bacterias penetran sorprendiendo una puerta de entrada vulnerable, tal como una herida abierta en la piel, y se quedan localmente atrincheradas, de allí extenderán su área de ocupación como si intentaran abatir al huésped. Cuando un ejército invasor entra en el territorio de un vecino y encuentra resistencia, sus pérdidas militares pueden ser reemplazadas por tropas frescas y materiales suplidos por el país de origen. Uno de los más notables atributos de las bacterias invasoras es su capacidad de multiplicarse en el tejido invadido. Teóricamente, es posible que un animal pueda sufrir la opresora invasión infecciosa, de millones de bacterias, descendientes de un simple coco, que hubiera penetrado las barreras de protección 24 horas antes. Para que las bacterias se propaguen en los tejidos líquidos del cuerpo, necesitan ser capaces de utilizar los constituyentes químicos de esos líquidos, para llenar sus necesidades nutritivas. Los procesos íntimos por los cuales las bacterias obtienen del medio, energía y "piedras angulares" esenciales para la síntesis de la proteína bacteriana, constituyen un complejo de reacciones químicas enzimáticas; que son, en esencia, la característica de todas las células vivas... Volviendo a la bacteria invasora, por virtud de estas reacciones químicas parasitarias "vive de la tierra"... Si la multiplicación bacteriana continúa sin restricción, la última consecuencia será, por supuesto, la muerte del huésped.

La resistencia a la invasión militar involucra medidas defensivas y ofensivas. Las medidas que en el organismo corresponderían a las fortificaciones y aprovisionamiento del ejército defensor, serían las destinadas a hacer más efectivos los mecanismos de

inmunidad, por los cuales el cuerpo destruye las bacterias invasoras; tal la acción de un suero específico, que promueve la ingestión y la destrucción de los neumococos por los fagocitos. En la práctica, medidas de esta clase no pueden ser aplicadas en todos los casos de infección. Por una parte, se necesitan sueros específicos, y por otra, estos sueros no destruyen por sí mismos las bacterias, sino requieren que el proceso fagocitario reaccione eficientemente con un efecto letal sobre los microbios; de lo contrario, éstos continúan propagándose y podrán destruir al huésped.

El segundo modo de atacar al agresor, podría ser su destrucción con bombas o gases venenosos, contra los cuales sólo las fuerzas defensoras poseyeran adecuadas máscaras de protección. Tal sería, en el caso de las bacterias, el uso de sustancias químicas, que administradas al paciente, ejercieran un efecto letal selectivo sobre los microorganismos, sin dañar de manera especial las células del huésped. "La terapia esterilisans magna", como la concebía Erlich. Tales medios no pueden ser conseguidos actualmente; los compuestos capaces de destruir inmediatamente los microbios, tienden a ser aún más destructores para las células de los tejidos.

Pero queda un tercer método para resistir a la invasión militar, el del bloqueo y la atrición. Si el enemigo puede ser privado de su acceso a las fuentes de abastecimiento, aunque él permanezca en el territorio del defensor, y si este bloqueo puede ser mantenido sin interrupción por un período suficiente, la caída del invasor está asegurada. Aparentemente el grupo de los compuestos sulfonamidos proporciona los medios de conducir una guerra de atrición o bloqueo contra la bacteria invasora. En el terreno bacteriológico parece que la sulfamidoterapia, actúa en una forma muy delicada, haciendo de los tejidos del cuerpo un medio de cultivo desfavorable para el crecimiento bacteriano."

Lockwood y sus colaboradores creen que la bacterioestasis, con los sulfamidos, es el resultado de la interrupción del proceso nutritivo esencial de los microorganismos.

Revisando el efecto antagonista de los productos proteolíticos, como las peptonas, en la acción de los sulfonamidos, y los efectos inhibitorios que las bacterias y extractos bacterianos ejercen en ellos (Stamp), llegan los autores hasta los experimentos de Woods, quien encontró que el ácido p-amino-benzoico, de composición química muy semejante a la sulfanilamida, posee también un efecto inhibitor notable sobre la acción de ésta.

En la sucesión de hechos descubiertos, creen encontrar un camino hacia la explicación del modo de actuar de los sulfamidos: las bacterias requieren un metabolito intermedio esencial, tal el ácido para-amino-benzoico, que pueden tomar preformado del medio que las rodea, o sintetizarlo de los ácidos aminados, mediante la acción de un proceso enzimático; las sustancias capaces de contrarrestar el efecto de los sulfonamidos, son, por consiguiente, aquellas que pueden suplir a las bacterias este metabolito intermedio esencial, en cantidades elevadas.

En cambio, si la sulfanilamida realiza su acción terapéutica, es porque, siendo de estructura química muy semejante al metabolito, compite con él inhibiendo las enzimas bacteriales; pero como no tiene la utilidad específica del metabolito, para los microbios, los procesos de la división bacteriana se interrumpen, la proliferación se hace más lenta o se detiene; y las bacterias acaban por morir "de inanición".

En esta competencia triunfará el que se encuentre en proporción más adecuada.

En una infección que comienza, las bacterias, mediante el complejo procedimiento enzimático, utilizan su metabolito esencial; pero, si la sulfanilamida entra en juego, inhibirá las enzimas producidas, y los microbios, privados de un factor indispensable, verán interrumpido su desarrollo y serán fácilmente destruidos por los fagocitos, o morirán por falta de nutrición.

Si, por el contrario, hay un exceso de ácido p-amino-benzoico en las proximidades de la bacteria —como sería tal vez el caso de las lesiones necróticas y supurativas en el organismo; y acaso también el de la presencia de peptonas y desechos de tejidos en los medios de cultivo—, los microorganismos son capaces de mantener su actividad de crecimiento, aun en presencia de los sulfanilamidos.

El autor termina diciendo, que si esta hipótesis sobre la naturaleza de la acción quimioterapéutica de los sulfonamidos es correcta, podemos contemplar con optimismo el futuro. La adquisición práctica inmediata, sería el uso de bases más racionales para el tratamiento combinado, químico y quirúrgico, de las infecciones, y el empleo de métodos más efectivos, para planear la síntesis de compuestos de mayor eficacia.

En ciertos límites, quizás sea posible retardar la producción de inhibidores de los sulfonamidos, o se logrará hacerlos menos

aprovechables para las bacterias invasoras. Esto aumentaría en grado paralelo la efectividad de la quimioterapia.

En cuanto a la síntesis de nuevos compuestos, tal vez la investigación pueda ser la dirigida hacia la modificación de la estructura de los metabolitos esenciales, para formar productos que logren bloquear la enzima microbiana con más facilidad, pero que no sean aprovechables para las bacterias.

Finalmente Lockwood sugiere que un método nuevo para el tratamiento del cáncer puede ser concebido; es esta una enfermedad en la que, la irrestringible proliferación de las células de los tejidos, es similar, en algunos aspectos, a la proliferación de las bacterias en las infecciones invasoras; si se consiguiera demostrar que la diferencia entre las células malignas y las células normales, es debida a la actividad local de algún factor del crecimiento; un compuesto de constitución química semejante, que siendo capaz de bloquear la actividad del factor proliferativo, careciera de sus efectos fisiológicos, podría ser administrado a los pacientes del cáncer.



En resumen, aunque hasta la fecha no exista el acuerdo absoluto entre los hombres de ciencia, las teorías más aceptadas, respecto al modo de acción de los sulfonamidos, son las que admiten una acción directa sobre el microbio, que es en un principio bacterioestática y que secundariamente puede ser bactericida; la cual según muchas probabilidades, se ejerce por modificaciones en los medios en que viven las bacterias.

## SEGUNDA PARTE

### LA SULFAMIDOTERAPIA EN PEDIATRIA

#### Consideraciones Generales

Nunca será excesivo repetir, que la sulfamidoterapia tiene indicaciones precisas, que es necesario conocer bien, si se desea conseguir resultados satisfactorios.

Como dice Snodgrass, cuatro errores se cometen con más frecuencia al prescribir los sulfonamidos:

- 1º—Administrar las drogas sin suficientes datos clínicos sobre la enfermedad que va a tratarse, confiando sólo en el poder polifacético de estos agentes, sin recordar que, aunque posean múltiples afinidades microbianas, existe un límite, bastante definido, para cada uno de ellos;
- 2º—Emplear dosis insuficientes y por períodos demasiado cortos;
- 3º—Descuidar ciertas precauciones respecto a los efectos tóxicos; y
- 4º—Omitir las medidas terapéuticas coadyuvantes, como son intervenciones quirúrgicas, transfusiones, o inyección de soluciones salinas.

En las páginas que siguen hemos resumido, hasta donde ha sido posible, lo que se ha establecido respecto al uso clínico de los sulfonamidos. Creemos que el médico práctico debe atenerse a lo prescrito por las autoridades en la materia, dejando los ensayos e innovaciones para quienes, disponiendo de hospitales, laboratorios y personal eficiente, pueden, llegado el caso, prevenir los errores y aún salvar los peligros.

Es obvio, sin embargo, que no se puede establecer reglas fijas absolutas, puesto que —como sucede siempre en Medicina— las reacciones individuales varían considerablemente frente a los compuestos sulfonamidos; y por consiguiente al criterio del médico corresponde juzgar las características de cada caso, y las reacciones particulares, para aplicar los principios generales en la forma que mejor se acomode al paciente que va a tratar.



Al pasar revista de las enfermedades en que se obtienen beneficios con la terapia por la sulfanilamida y sus derivados, las he agrupado por aparatos o sistemas, aun cuando sean causadas por gérmenes diferentes; no obstante que sería más científico, y así lo hacen la mayor parte de los autores, agruparlas conforme a los microbios causales; pero teniendo en cuenta que en nuestro medio la identificación de las bacterias productoras de una infección se hace muy raras veces, y que, por otra parte, hay una relativa especificidad de los gérmenes para ciertas afecciones, como la neumonía, la osteomielitis o la meningitis, por ejemplo, he escogido este sistema, que espero esté más acorde con el criterio clínico y sea así de alguna utilidad práctica; aunque haya repetición de algunos conceptos, puesto que las infecciones no se acomodan sistemáticamente a determinados aparatos, y en la etiología de una enfermedad pueden intervenir microbios diferentes.

En cada enfermedad señalaré el compuesto o los compuestos que deban preferirse, no haciendo agrupaciones conforme a ellos porque, no sólo aumenta su número continuamente, sino que, dadas sus múltiples afinidades, uno puede usarse en diversas infecciones, y en una infección dada varios agentes pueden ser curativos.

## CAPITULO I

### INDICACIONES DE LOS SULFONAMIDOS EN LOS NIÑOS

#### I.—Enfermedades Infecciosas Generales

##### *Septicemia y sépticopiohemias*

Los sulfonamidos han cambiado el pronóstico de la septicemia, como hace notar Whitby.

Los resultados más demostrativos, han sido obtenidos en las de origen estreptocócico, generalmente consecutivas a una infección local por el estreptococo hemolítico, aunque a veces el foco de infección no puede ser demostrado. También ha sido eficaz en las septicemias por estafilococo, neumococo, estreptococo víridans y hoemophilus influenzae.

La efectividad del tratamiento depende de la institución precoz, con dosis proporcionales, suficientemente grandes, como las que hemos puesto en la tabla correspondiente número 2; que deben conservarse hasta que los cultivos en la sangre sean negativos por espacio de tres días, y la temperatura normal por un tiempo semejante. Al mejorar el estado infeccioso se podrá disminuir progresivamente las dosis; pero no se interrumpirá demasiado pronto, para evitar las recaídas.

La elección de la droga es también importante; Whitby y Carey, están de acuerdo en que, en los casos por estreptococo hemolítico Escherichia Coli, meningococo y gonococo, son efectivas tanto la sulfanilamida, como la sulfapiridina y el sulfatiazol.

Cuando el agente causal es el estafilococo o el hoemophilus influenzae se debe preferir el sulfatiazol, pero también puede ensayarse la sulfapiridina.

En infecciones por neumococo, están indicados tanto la sulfapiridina, como el sulfatiazol o la sulfadiacina.

La sulfanilamida y la sulfapiridina deben ser preferidas, por su polivalencia, cuando se desconoce el germen, o en los casos por estreptococo víridans; en estos últimos sólo resultan eficaces cuando no hay endocarditis.

En las raras ocasiones en que el agente causal es el celostridium Welchii o el vibrión séptico, los sulfonamidos dan resultados satisfactorios solamente cuando se usan fuertes dosis inmediatas, lo que se logra mejor con la administración parenteral.

En todo caso, el éxito es más seguro si el foco infectante puede ser drenado (Lockwood); siempre que sea posible se tratará éste, localmente, con el polvo de los compuestos.

Las medidas coadyuvantes, como transfusiones, inyección de soluciones salinas o glucosadas y medicamentos tonicardiacos, deberán ser instituidas oportunamente.

En el caso de sepsis puerperal, no se temerá usar los sulfonamidos, a título preventivo o curativo, por los daños que pudieran causar al niño; pues ya se ha dicho que las cantidades que pasan por la placenta o la leche son insuficientes para provocar en él efectos nocivos.

##### *Escarlatina*

En esta enfermedad los sulfonamidos han dado resultados diversos a los diferentes experimentadores.

Según la mayoría, las sulfonamidas tienen poco efecto sobre la fase tóxica de la enfermedad; pero en cambio reducen considerablemente la frecuencia de complicaciones y mejoran el pronóstico de las ya existentes, en particular otitis y mastoiditis. Los mejores resultados se obtienen asociándolas al suero de convalecientes o a la antitoxina.

Las dosis medianas son suficientes, casi siempre; se consiguen mejores resultados si su administración es precoz, y se mantiene de 5 a 8 días, pudiendo prolongarse en caso de complicación o para evitar recaídas. Long y Bliss aconsejan continuar administrando a los niños 60 a 90 centigramos durante la convalecencia. En los casos graves las dosis serán mayores, y si se presentan fenómenos tóxicos de la escarlatina, el suero de convalecientes o la antitoxina deben administrarse precozmente.

En Guatemala esta enfermedad no es tan frecuente, ni de un pronóstico tan grave, como en otros países; sin embargo, se observan algunos casos típicos, como el de la observación número 2, en el que se usó la sulfanilamida, sin gran efecto sobre la marcha de la enfermedad.

También ha sido usada la sulfanilamida como profiláctica, en tiempo de epidemia, sin resultados satisfactorios. (Smith y Sako.)

### *Erisipela*

Los sulfonamidos han revolucionado por completo el tratamiento de esta enfermedad.

En un principio se usó el prontosil, que dió resultados brillantes: la mortalidad fué rebajada, aún en los lactantes, hasta obtener en algunas estadísticas el ciento por ciento de curaciones. Más tarde la sulfanilamida ensayada en un número considerable de niños, demostró su gran eficacia; y algunos autores la siguen considerando como el medicamento de elección, aun cuando la sulfapiridina, el sulfatiazol o la sulfadiacina, también dan resultados favorables.

Habitualmente, las dosis requeridas no son muy elevadas; y la duración del tratamiento es relativamente corto; pero en los casos de erisipela migratoria, o de complicaciones, las dosis serán mayores hasta lograr el descenso de la fiebre; disminuyéndolas después progresivamente por espacio de varios días, para evitar las recaídas.

No hay que olvidar que la erisipela del lactante, en especial del recién nacido, es una afección grave, que necesita la rápida institución del tratamiento.

En un caso nuestro, tratado por sulfatiazol, el resultado fué rápido y favorable: en 48 horas la temperatura bajó a la normal y los síntomas locales desaparecieron.

### *Otras enfermedades*

Muchos autores creen que la sulfamidoterapia es ineficaz en el reumatismo articular agudo, y Carey llega a considerarla contraindicada en esta afección; sin embargo, en algunos casos calificados como reumatismo de esta naturaleza, se han obtenido resultados satisfactorios.

A título profiláctico, Thomas y otros investigadores han empleado la sulfanilamida para evitar los brotes periódicos de infecciones reumáticas, especialmente en las llamadas epidemias estacionales, dando dos dosis diarias de 65 centigramos, desde octubre hasta junio, en los medios atacados corrientemente por la enfermedad; en apariencia sus resultados son satisfactorios.

Los sulfonamidos han sido usados también en el sarampión y la tos ferina, para prevenir las complicaciones, con aparente reducción de las bronconeumonías y otitis.

En las infecciones por virus no se han encontrado, en general, resultados favorables, lo que debe tenerse presente, para no usar estos medicamentos en resfríos corrientes, influenza epidémica, sarampión (a título curativo) y varicela.

La fiebre ondulante y la tularemia, que no son enfermedades corrientes en Guatemala, han sido favorablemente tratadas con la sulfamidoterapia, tanto con sulfanilamida como con sulfatiazol.

La sulfanilamida fué ensayada en la tuberculosis, sin observar resultados favorables. Con posterioridad se hicieron los trabajos experimentales con Promín, de que ya hablamos, y las aplicaciones clínicas han sido muy prometedoras, aunque no puedan considerarse como definitivas.

### *Paludismo*

Aunque no sea ésta una enfermedad bacteriana, reseñaremos aquí los resultados obtenidos. La sulfanilamida, el prontosil y compuestos similares, fueron ensayados en el paludismo sin resultados favorables (Durant, Pakenham y Hall). Sin embargo, el Doctor Díaz de León, de Panamá, logró algunas curaciones con el prontosil; y Gardner y Dexter, curaron con sulfanilamida una terciana provocada con fines terapéuticos.

Más recientemente Coggeshall ensayó las sulfonas con algún éxito. Diez y siete pacientes con plasmodium vivax y falciparum fueron curados con Promín (diamino-difenil-sulfona, didextro-sulfonato de sodio); el plasmodium vivax pareció más resistente que el falciparum. Además, trece pacientes fueron tratados con sulfadiacina y logró siete curaciones; ésta le parece menos efectiva que el Promín. El autor concluye, que aunque estos compuestos posean considerable actividad contra el paludismo experimental y humano, debe establecerse enfáticamente que no hay, hasta el momento,

razón para usarlas en lugar de la quinina o la atebrina, de las que deben considerarse tan sólo como posibles substitutos.

En nuestras observaciones se citan seis casos por plasmodium vivax y por falciparum, comprobados con repetidos exámenes de laboratorio, que fueron tratados con sulfanilamida en dosis adecuadas al peso. Tres enfermos tuvieron resultados negativos, tanto clínica como microscópicamente. En dos se obtuvo la desaparición temporal del parásito, que reapareció al suspender el tratamiento.

## II.—Afecciones del Aparato Respiratorio

### *Laringo-tráqueo-bronquitis*

Aunque la sulfamidoterapia da resultados brillantes en las infecciones agudas de las vías respiratorias altas, no está justificado su empleo en los catarrros, laringo-traqueítis, tráqueo-bronquitis y bronquitis banales, que ceden con medios sencillos e ino cuos.

Debe reservarse para las afecciones de carácter serio, en especial cuando son causadas por estreptococo hemolítico, por ejemplo la laringitis de la escarlatina o la laringo-tráqueo-bronquitis aguda de los niños (síndrome obstructivo); su aplicación debe ser precoz para lograr resultado satisfactorio. En los casos con falsas membranas, parece como si éstas opusieran una barrera a los sulfonamidos, que les impida llegar hasta los microbios.

También están indicados estos medicamentos en las bronquitis purulentas y en las bronquiectasias, en las que dan muy buenos resultados.

Como profilaxia de las infecciones estreptocócicas de las vías respiratorias altas, se ha aconsejado 65 centigramos diarios de sulfanilamida, en tiempos de epidemia (Thomas y France, cit. por Carey). Pero las dosis pe queñísimas, aisladas, que se prescriben a veces, carecen en absoluto de efecto, ya que la acción de estos compuestos sólo se ejerce cuando se mantienen concentraciones adecuadas en los tejidos y la sangre, por un tiempo suficiente.

### *Bronconeumonías y neumonías*

Una de las más brillantes conquistas de la sulfamidoterapia, es el éxito en las neumonías y bronconeumonías, que ha cam-

biado el pronóstico de estas afecciones, extraordinariamente severas y frecuentes en otros países. Entre nosotros la neumonía lobar parece relativamente rara en niños; revisando los registros de dos años de la Sala de Medicina de Niños del Hospital General, que contienen más de 900 casos, sólo se encuentran cinco neumonías comprobadas radiológicamente. El pronóstico es menos serio y la mortalidad relativamente menor. La bronconeumonía tampoco se encuentra con excesiva frecuencia, salvo las consecutivas a epidemias severas de sarampión y tos ferina, pero su pronóstico es grave.

En las neumonías y bronconeumonías neumocócicas fueron ensayados el prontosil y la sulfanilamida, con resultados no siempre satisfactorios; pero la verdadera quimioterapia de éstas se inició con la sulfapiridina, cuyos notables efectos sobre las afecciones broncopulmonares hicieron creer que la sulfamidoterapia llegaría a substituir a los otros tratamientos conocidos; sin embargo, se le reprochaba su toxicidad relativamente elevada; y para salvar este inconveniente se introdujeron el sulfatiazol y la sulfadiacina, casi tan activos como ella, pero mucho menos tóxicos; eso no obstante, la sulfapiridina no ha sido desechada por completo y su eficacia en las neumococcias es innegable, tanto que algunos aconsejan combinar en el tratamiento de la neumonía dos de los compuestos, administrando primero sulfapiridina para el ataque inicial y continuar con sulfatiazol o sulfadiacina. Recientemente se han introducido las sales sódicas para uso parenteral.

En estas afecciones el efecto evidente de la sulfamidoterapia se traduce por el descenso de la fiebre a las 24 ó 48 horas de instituida, con mejoría de los otros signos clínicos; aunque no se modifiquen los signos auscultatorios o radiológicos con la misma rapidez. En algunas estadísticas se señala el acortamiento de la duración total de la enfermedad, y en otras la disminución de la mortalidad.

En los niños, en particular, se observan resultados brillantes; tanto mejores cuanto más joven es el niño y más precoz el tratamiento; además, las manifestaciones tóxicas son proporcionalmente más raras. En los lactantes es el tratamiento de elección.

Las dosis requeridas en los casos de mediana gravedad son las corrientes (46 a 65 miligramos por libra de peso, por día); pero en casos muy serios se darán dosis fuertes (tabla número 2). Esta dosificación deberá mantenerse hasta 48 horas después de que la temperatura haya llegado a la normal, y luego se disminuye progre-

sivamente hasta suspender 4 ó 5 días más tarde si todo ha continuado bien. En caso de complicación (otitis, empiema, etcétera), se prolongará por un tiempo suficiente. Como excepcional, se menciona el tratamiento de la neumonía en los niños con una sola dosis de sulfapiridina de 13½ centigramos por libra (30 centigramos por kilo) que usó L. Platt, en 1940, con resultados muy satisfactorios, según sus publicaciones; a pesar de esto, no hemos encontrado nuevas aplicaciones del método, en lo que hemos podido consultar.

La vía de administración preferida en los niños es la oral, pero puede usarse la parenteral o combinarse ambas.

La comparación entre la sulfamidoterapia y la sueroterapia parece dar ventaja a la primera, sobre todo en los niños, ya que el éxito del suero depende de la identificación precisa del tipo de neumococo, lo cual es muy difícil de conseguir en ellos, por una parte; por otra, requiere algún tiempo, lo que retarda la iniciación del tratamiento con el consiguiente peligro para el enfermo; además, hay con frecuencia asociación de varios tipos de neumococo. Y, en último término, los accidentes séricos posibles, son en general más serios que los que puedan producir los sulfonamidos, que en todo caso pueden administrarse desde un principio; y no constituyen ninguna contraindicación para el empleo posterior del suero en casos necesarios, como serían la presencia de bacteriemia o las lesiones muy extensas en que se aconseja la combinación de ambos métodos; o bien, cuando hay que suspender la sulfamidoterapia por intolerancia o porque fracasa después de 48 horas o más de administración (debe recordarse que hay tipos de neumococo resistentes a ella). Entre nosotros, la sueroterapia en la neumonía no ha sido prácticamente usada, y por tanto los sulfonamidos constituyen el tratamiento de elección.

En las neumonías y bronconeumonías estreptocóccicas todos los compuestos sulfonamidos y el prontosil dan resultados satisfactorios; prefiriéndose la sulfapiridina y el sulfatiazol, este último es elegido cuando el germen causal es el estafilococo o el haemophilus influenzae, o cuando hay asociación de microbios. Particularmente resistentes a la sulfamidoterapia parecen las bronconeumonías consecutivas a la tos ferina, y en menor grado, las que complican el sarampión; sin embargo, el tratamiento merece ensayarse, pues en algunos casos se logran buenos resultados. Ya hemos mencionado su empleo como preventivos de dichas complicaciones.

Para evitar la frecuencia de las neumonías post-operatorias,

se ha aconsejado el uso preventivo de los sulfamidos, antes y después de las intervenciones, en los meses muy fríos.

Para juzgar la efectividad del tratamiento, por el desarrollo de los anticuerpos específicos, se ha usado la prueba de aglutinación de Sabin. Y para investigar la inmunidad adquirida, se emplea la prueba de Francis; reacción cutánea producida por la substancia capsular hidrocarbonada específica de los neumococos. Por otro lado, para determinar la resistencia de ciertos tipos de neumococo a las sulfonamidas, Auger los cultivó en medios conteniendo éstas en concentraciones semejantes a las de la sangre en el curso del tratamiento. El sulfatiazol fué eficaz en algunos casos resistentes a la sulfapiridina, lo que sugiere que las neumonías que no ceden a una, pueden ser curadas por el otro.

Moore, Thomas y Hoyt utilizan para evaluar la resistencia de los neumococos, la inoculación del esputo neumónico a ratones que han recibido previamente sulfapiridina intraperitoneal y a otros testigos no tratados.

### *Pleuresías*

Los sulfonamidos han sido empleados en las pleuresías meta y post-neumónicas. Algunos autores piensan que la frecuencia de éstas puede ser disminuída si la neumonía se trata por la sulfamidoterapia; pero que cuando la complicación aparece, estos compuestos y las punciones son casi siempre suficientes para curar las pleuresías serosas, disminuyendo el número de intervenciones quirúrgicas. Todos están de acuerdo en que si el empiema es abundante, la toracentesis debe hacerse con frecuencia, y que cuando el exudado, francamente purulento, no se aclara con 8 ó 10 días de quimioterapia, el drenaje quirúrgico es necesario, continuando después de la operación con pequeñas dosis de los medicamentos, lo que acorta el tiempo de desagüe.

Se elegirá el compuesto según el germen. En los empiemas estreptocóccicos, el prontosil, el neoprontosil, la sulfanilamida y sus derivados son efectivos. Se prefieren la sulfanilamida y la sulfapiridina. En los casos por neumococo, la sulfapiridina y el sulfatiazol han sido empleados con éxito. En casos por estafilococo se ha usado el prontosil intrapleural; pero el sulfatiazol es seguramente el indicado. Cuando no se conoce el germen, la sulfanilamida o la sulfapiridina deben ser preferidas.

La vía adecuada es la oral, con dosis medianas. Cuando la pleura es impermeable a los compuestos, pueden ser usados localmente, en soluciones apropiadas; la cantidad inyectada debe ser ligeramente menor que la mitad del exudado extraído. La combinación de ambas vías es recomendable en casos con fenómenos generales severos.

#### *Abscesos del pulmón*

Los sulfonamidos han sido usados en abscesos pulmonares consecutivos a neumonías neumocócicas, con buenos resultados.

En general, la efectividad del tratamiento está en relación con la profundidad de las lesiones: los procesos muy profundos son poco beneficiados. Además Lockwood cree que a favor de las lesiones necróticas extensas que caracterizan estos procesos, los microorganismos se vuelven resistentes a la sulfamidoterapia, por lo que en algunos casos no se conseguirán resultados favorables.

La conducta que debe seguirse en el tratamiento es análoga a la seguida en los empiemas.

### ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

#### *Meningitis*

El éxito de la sulfamidoterapia en las meningitis es indiscutible, no sólo en las producidas por meningococo, sino en las causadas por estreptococo, neumococo, estafilococo, haemophilus influenzae, micrococo tetrágeno, salmonelas y colibacilo.

En nuestro medio, la meningitis por meningococo es rara; tampoco son corrientes las meningitis supuradas, pero se presentan algunos casos en especial consecutivos a infecciones óticas, con frecuencia causadas por el estreptococo, siguiéndole de cerca el neumococo. En los niños, antes de dos años, la meningitis por el *H. influenzae* es la más corriente, después de la tuberculosa (Lindsay).

En la meningitis epidémica se han usado tanto prontosil (especialmente en Alemania), como sulfanilamida y sus derivados. Los resultados han sido muy halagadores, sobre todo en la práctica pediátrica. En algunas estadísticas la mortalidad ha bajado hasta en 10%; y se ha disminuido la frecuencia de secuelas. Los medi-

camentos preferidos son la sulfanilamida y la sulfapiridina y su sal sódica. El sulfatiazol no se aconseja, en general, porque no pasa con facilidad al líquido céfalo-raquídeo; la sulfadiazina parece más efectiva. En algunos casos la quimioterapia ha sido asociada a la sueroterapia, lo encuentran ventajoso Yampolsky y Jordan y colaboradores, mientras que otros dicen que la sueroterapia es innecesaria y que no compensa la forzosa reducción de las dosis de sulfanilamida. Carey aconseja reservar el suero para los casos hipertóxicos, con septicemia y petequias, o cuando el efecto de la sulfamidoterapia no es evidente en 36 ó 48 horas de administración.

En las meningitis por estreptococo hemolítico los resultados son muy favorables; la sulfanilamida, la sulfapiridina y la sulfapiridina sódica han sido usadas; pero la primera se considera la droga de elección. En un caso por estreptococo no hemolítico fueron efectivas la sulfapiridina y la sulfapiridina sódica. En casos de estreptococo víridans (uno en una niña de 5 días), se consiguieron satisfactorios resultados con intenso tratamiento por la sulfapiridina.

En las meningitis neumocócicas la sulfanilamida ha sido usada en algunos casos; pero los principales éxitos corresponden a la sulfapiridina y su sal sódica. Se ha señalado la ventaja de combinar los sulfamidos con suero específico; pero Coleman cree que esto no es eficaz.

En casos causados por el estafilococo la sulfanilamida ha sido usada con éxito; pero la sulfapiridina, según Long, da resultados más satisfactorios.

La meningitis por haemophilus influenzae es muy grave, por lo menos en los Estados Unidos y Cuba. La mortalidad antes de la sulfamidoterapia, alcanzaba casi el 100 por 100. El prontosil y la soluceptacina fueron usadas, lo mismo que la sulfanilamida, sola o en combinación con suero; pero en general se ha encontrado la sulfapiridina más eficaz, a veces combinada con el suero o con su sal sódica, tanto por la vía intravenosa como intraespinal. En casos excepcionales provocados por otros gérmenes, encontramos mencionados el empleo de los sulfonamidos, con resultado muy satisfactorio: en un caso por escherichia coli, administrando sulfapiridina oral en un niño de 6 meses; en otro por micrococo tetrágeno usando sulfanilamida; y en otro por salmonela panamá, en una niña de 1 mes, usando la sulfapiridina.

Los resultados de la sulfamidoterapia son rápidos; la fiebre y los demás signos clínicos se mejoran y el líquido céfalo-raquídeo

se aclara en 2 ó 3 días de administración, haciéndose estéril en pocos días más. Es de advertir que en algunos casos se puede observar la esterilización aparente de éste sin la destrucción verdadera de los gérmenes, como lo demuestran los casos de recaídas, después de haber comprobado por punción la ausencia de microorganismos.

El tratamiento debe ser empezado precozmente, y con dosis suficientemente elevadas (tabla número 2), para mantener en la sangre y el líquido céfalo-raquídeo, concentraciones no menores de 10 miligramos por 100 cc. en los primeros días; las dosis serán más elevadas en los casos por neumococo y por H. influenzae cuyo pronóstico es más grave. Verrotti, en un caso por este último, cita la administración de 5 gramos diarios de sulfapiridina a un niño de 10 meses; y en otro caso, Aballi administró sulfatiazol a una niña menor de un año, en dosis enormes, un gramo treinta (1.30) por kilo de peso, con un total de 159 gramos; sin manifestaciones tóxicas, y con buenos resultados. Jacobsen administró 12 gramos de sulfapiridina en 24 horas a un niño de 23 libras; más de 52 centigramos por libra de peso. Carey aconseja las dosis altas y combinadas al suero, recomienda 26 centigramos por libra de peso, diarios. Cualquiera que sea la dosis —calculada de acuerdo con la gravedad del caso y el germen causal—, se mantendrá la dosificación primitiva, hasta que la mejoría sea evidente por 2 ó 3 días; luego se disminuye progresivamente; Jobson aconseja mantener el tratamiento, con dosis menores hasta 7 días después de alcanzada la temperatura normal; dice que: "Un tratamiento insuficiente es peor que una moderada intoxicación por la droga".

La concentración adecuada se consigue, casi siempre, administrando los compuestos por vía oral; pero puede complementarse introduciéndolos también en inyecciones intramusculares, subcutáneas o intravenosas, si hay dificultad para alcanzarla. Somers usó la vía intraperitoneal (empleando sulfapiridina, 25 centigramos en 40 cc. de agua) en niños menores de 1 año; las soluciones salinas parecen más ventajosas que el agua destilada cuando se sigue esta vía. Ha sido también empleada la vía rectal, pero dada la poca absorción, se recomiendan las dosis dobles. Las sales sódicas de sulfapiridina al 5% se emplean por la vía intravenosa.

Muchos autores no consideran necesaria la administración intrarraquídea en todos los casos, sino la reservan para cuando el líquido céfalo-raquídeo es francamente purulento. Se han emplea-

do por esta vía las soluciones de sulfanilamida y sulfapiridina al 0.8% en agua destilada o solución salina; y la sulfapiridina sódica al 2%. Debe notarse que las cantidades de medicamento introducidas, son muy pequeñas, dados los volúmenes de líquidos que pueden inyectarse.

Cuando exista un foco infectante en el oído o en un seno paranasal, será drenado si es posible. Las punciones raquídeas se practicarán siempre que sea necesario para el alivio del paciente. La combinación con los sueros no parece indispensable.

#### *Abscesos subdurales*

En abscesos localizados en el encéfalo los sulfonamidos han sido efectivos, en combinación con el drenaje quirúrgico o de la aspiración del pus por craniotomía.

Rowe menciona dos casos tratados con sulfanilamida, Hamby y colaboradores refieren otro, producido por el neumococo de tipo III, curado por incisión, sulfanilamida y suero específico. En un absceso cerebeloso en un niño de 6 años, Buchanan obtuvo la curación con sulfapiridina y drenaje quirúrgico; y Buci, en otro caso por estreptococo, con sulfanilamida y aspiración del pus con craniotomía.

Fitch empleó el sulfatiazol en un absceso espinal epidural, por estreptococo aureus, asociado al drenaje por laminectomía.

Es de suponer que resultados favorables pueden obtenerse en casos de infecciones agudas purulentas del sistema nervioso, como las piocefalias y las encefalitis localizadas o meningoencefalitis.

## AFECCIONES CARDIO-VASCULARES

### *Endocarditis*

La sulfamidoterapia ha sido usada sobre todo en las endocarditis gonocócicas; Futchier y sus colaboradores la emplearon en cuatro casos, obteniendo mejorías pasajeras en tres, y más duradera en otro. Orgain encontró la sulfapiridina bastante eficaz.

En la endocarditis subaguda por el estreptococo alfa o víridans, los resultados son bastante inciertos. El prontosil fué ensayado casi siempre sin éxito. La sulfanilamida ha producido curaciones aparentes. Lichtam y Bierman, revisando 200 casos en

los que han usado sulfanilamida combinada a otros métodos, registran doce curaciones. Las combinaciones más efectivas fueron con la heparina y la pirexía por medios físicos. En general parece que la sulfanilamida no tiene influencia sobre el curso de la endocarditis; pero puede ser ensayada, lo mismo que la sulfapiridina; puesto que han sido señaladas mejorías más o menos persistentes tanto con ellas como con prontosil.

#### *Tromboflebitis*

En las tromboflebitis consecutivas a infecciones del oído, la sulfamidoterapia está formalmente indicada con dosis altas y durante un tiempo suficiente.

En general en las tromboflebitis supuradas, los sulfonamidos tienen limitado valor sobre la lesión local; pero deben usarse para limitar la diseminación. En las flebitis no supuradas, es de poco valor (Lockwood).

### ENFERMEDADES DEL TUBO DIGESTIVO, DEL HIGADO Y DEL PERITONEO

#### *Infecciones intestinales agudas*

La sulfanilamida fué ensayada en la disentería bacilar por bacilo de Flexner, obteniendo mejorías. La sulfapiridina fué empleada por el Doctor Rigoberto Aguilar, en México, en los síndromes de colitis mucosanguinolenta que acompañan a ciertos trastornos respiratorios en los niños, con resultados muy favorables; en algunos fueron identificados bacilos disentéricos y paradisentéricos; usó dosis corrientes medianas, y una dieta cuidadosamente reglamentada. El bismuto y la tanalbina fueron usados, lo mismo que la dieta hídrica y las transfusiones, en los casos necesarios.

El sulfatiazol fué también empleado en los mismos síndromes diarreicos (diarrea parenteral) y en la disentería bacilar, con resultados muy satisfactorios. La dieta, la rehidratación y las transfusiones fueron empleadas según las necesidades.

Sin embargo, la verdadera quimioterapia de estas afecciones, no fué realizada sino hasta el apareamiento de la sulfaguanidina;

Marshall y sus colaboradores señalaron la particularidad de que ésta, bastante soluble en el contenido intestinal, era en cambio poco absorbida; lo que permitía mantener concentraciones hasta de 200 miligramos en contacto directo con las bacterias, sin causar accidentes tóxicos en el enfermo. Las comprobaciones clínicas de Marshall y Lyon han demostrado ampliamente su efectividad en la terapia de la disentería bacilar, tanto por bacilo de Shiga como por los paradisentéricos de Flexner y Sonné, siendo verdaderamente maravillosos los resultados, lo mismo que en las llamadas infecciones intestinales o enterocolitis disenteriformes. A las 24 horas, la fiebre baja a la normal y el aspecto de los asientos se mejora marcadamente, hasta llegar en dos o tres días a evacuaciones normales.

Se usará por vía oral. La dosificación recomendada en los niños en casos agudos es de 4.6 centigramos por libra de peso (10 centigramos por kilo) como dosis inicial, y luego 2.3 centigramos por libra (5 centigramos por kilo) cada cuatro horas, día y noche, hasta que el número de evacuaciones sea menor de cuatro por día; después de 4.6 centigramos por libra (10 centigramos por kilo) cada ocho horas, por lo menos durante tres días. Deben darse abundantes líquidos y una dieta adecuada.

En nuestras observaciones tuvimos poca oportunidad de usar la sulfaguanidina. En un caso de toxoinfección intestinal el resultado fué notable; en otro síndrome disenteriforme se observó la mejoría marcada de las evacuaciones y el descenso de la temperatura; y en otro, complicado de rectitis ulcerosa, se notó un cambio de las deyecciones y ligera mejoría del estado general.

Los resultados in vitro sugieren que debe ser efectiva contra otros tipos de microorganismos del tubo digestivo, incluso los bacilos del grupo colotífico.

Se ha demostrado que la sulfaguanidina puede hacer desaparecer el bacilo tífico de las heces de los portadores de gérmenes, después de la colecistectomía.

#### *Colitis ulcerosa*

En esta afección, que no es rara en la infancia, la sulfamidoterapia ha sido usada en algunos casos con resultados satisfactorios, tanto con prontosil como con sulfanilamida y sus derivados; el sulfatiazol parece de los más efectivos.

— — —

Profilácticamente, la sulfaguanidina ha sido empleada para desinfección pre-operatoria del intestino. Firor encuentra que las secuelas post-operatorias de intervenciones sobre éste se reducen, y se abrevia el período de permanencia en el hospital. Para niños la dosis empleada ha sido de 2 centigramos por libra de peso (5 centigramos por kilo) cada ocho horas, día y noche, por 5 ó 7 días antes de la operación. Después de ésta se reanuda cuanto antes, con las mismas dosis y se continúa por el tiempo necesario; no más de 14 días en total.

#### *Colangitis*

En las colangitis tratadas por el prontosil, se ha logrado en muchos casos la desinfección de la bilis, particularmente cuando existe fiebre alta, cólicos e ictericia. Los otros compuestos parecen menos eficaces.

— — —

En una observación de pileflebitis y abscesos múltiples del hígado, causados por colibacilo, se obtuvo la curación con la sulfanilamida (Ottenberg).

#### *Apendicitis agudas supuradas y peritonitis*

En las peritonitis se ha usado la sulfamidoterapia por vía oral, tanto sola como combinada al drenaje quirúrgico; pero los mejores resultados fueron señalados administrándola en grandes dosis después de laparatomía o paracentesis, en las peritonitis primarias; y asociada a la intervención quirúrgica en las secundarias. En los lactantes y niños se aconseja la incisión precoz, con pocas manipulaciones, y la institución post-operatoria de las sulfanilamidas de preferencia en hipodermocclisis. En caso de peritonitis neumocócica se prefiere la sulfapiridina sola o combinada al suero. El sulfatiazol o la sulfadiazina pueden ser también usados en todos los casos de apendicitis supurada o peritonitis aguda de cualquier origen, por vía oral o parentérica.

Pero es la aplicación local, después de la intervención quirúrgica, la que ha dado los resultados más brillantes en las infeccio-

nes agudas del peritoneo. Aldford, del Hospital de Niños de Toronto, dice que el pronóstico de las peritonitis ha sido cambiado en ese centro, desde la introducción de sulfonamidas en la cavidad peritoneal. Los cristales de sulfanilamida o sulfapiridina y sulfatiazol han sido usados, lo mismo que una mezcla de sulfanilamida y sulfatiazol. Los procedimientos seguidos y las dosis necesarias en los niños son señalados en los capítulos correspondientes.

— — —

En la profilaxis de las peritonitis post-operatorias, ha tenido un notable éxito la aplicación sistemática de los cristales de sulfanilamidas localmente en el momento de la operación, cualquiera que sea la naturaleza de ésta y en particular, cuando se trata de resecciones intestinales. Con el mismo fin preventivo se ha usado la sulfamidoterapia por vía oral, 24 horas antes y 4 días después de la operación, y en especial la sulfaguanidina, como ya se dijo, para la desinfección del intestino.

### AFECCIONES UROLOGICAS Y GENITO-URINARIAS

#### *Pielonefritis, pielitis y cistitis*

Después del ácido mandélico, el prontosil fué introducido en el tratamiento de estas afecciones con resultados muy satisfactorios, especialmente en los niños; en casos cuyo germen causal era la escherichia coli casi siempre.

Posteriormente la sulfanilamida se mostró muy efectiva contra las bacterias del tractus urinario, teniendo sobre el ácido mandélico la ventaja de poderse administrar en los estados agudos, sin necesidad de P<sup>H</sup> especial; y muy fácilmente en los niños por vía oral o parentérica. Por otra parte, las dosis necesarias para alcanzar una concentración efectiva en la orina son relativamente pequeñas. En las infecciones por proteus, que producen orina fuertemente alcalina, es sobre todo ventajosa la sulfanilamida. Sin embargo, hay que señalar que no es efectiva contra el estreptococo fecalis. De aquí la importancia, como hace notar Helmholtz, de establecer, previo a la sulfamidoterapia, el diagnóstico bacteriano de la afección. Las infecciones que reaccionan mejor son las producidas por estafilacoco albo, estafilacoco áureo, escherichia coli, aerobácter aerógenes,

shigella dispar, pseudomona aeruginosa (piociánico) y proteus. Las mismas aplicaciones tiene la septacina.

La sulfapiridina es poco usada; en cambio el sulfatiazol es efectivo en concentraciones relativamente menores que las de sulfanilamida, no sólo contra las bacterias mencionadas, sino contra el estreptococo fecalis, con la ventaja de que su excreción es rápida y produce concentraciones urinarias elevadas, con poca dosis. Todas las bacterias del tracto urinario son suprimidas por concentraciones de 10 miligramos por 100 cc., con excepción del estreptococo fecalis y la pseudomona aeruginosa que requieren hasta 200 miligramos por 100 cc. Por consiguiente una dosis de 13 centigramos de sulfatiazol, cinco veces por día, que produce concentraciones de 20 a 30 miligramos por ciento en la orina, es suficiente en la mayoría de los casos; sólo contra los microbios resistentes se requieren dosis mayores (Helmholz).

La sulfadiazina parece más efectiva en los casos agudos que en los crónicos.

La administración oral es recomendable con dosis pequeñas. En caso de orina ácida, se aconseja emplear bicarbonato de soda junto con la sulfanilamida, aunque algunos autores lo consideran innecesario.

En resumen, la sulfamidoterapia es actualmente el tratamiento preferido de las infecciones urológicas. Para obtener los mejores resultados se deben usar los compuestos adecuados al tipo de microorganismo; y examinar previamente al enfermo para investigar si existen cálculos, cuerpos extraños, tumores, deformidades renales o estrecheces que puedan desvirtuar el efecto de la terapia; este examen completo es necesario aun en los niños.

Hay que tener en cuenta que un riñón enfermo sólo aprovecha el compuesto en la medida que pueda ser eliminado por él; por lo tanto, en tales casos hay que vigilar la concentración urinaria, para ver si es suficiente, y aunque la sulfanilamida y sus derivados no agravan las lesiones renales anteriores, también se investigará con frecuencia la de la sangre, para prevenir fenómenos tóxicos de acumulación.

Excepcionalmente G. Austen, Jr., administró la sulfanilamida por instilaciones directas en la pelvis renal, en pacientes con intolerancia por ella, o que no reunían condiciones para la administración oral o parenteral. Observó curación en 8 de 10 casos. La sulfanilamida fué bien tolerada y se encontró que era absorbida en

pequeña cantidad. El método puede ser eficaz en ciertos casos de infección renal.

## EN CIRUGIA UROLOGICA

Young y colaboradores han usado el sulfatiazol por la vía oral en la forma ordinaria varios días antes y después de las operaciones urológicas, sobre todo en las uretrales y endovesicales, para prevenir y combatir la infección que es muy frecuente; lo mismo en las operaciones plásticas de los órganos genitales. Los resultados obtenidos con el uso profiláctico del sulfatiazol les parecen muy satisfactorios.

### *Urethritis*

En los niños las uretritis agudas no son raras, ya sean gonocócicas o por otros gérmenes. En las de origen gonocócico se han obtenido curaciones usando tanto la sulfanilamida como la sulfapiridina y el sulfatiazol, lo mismo que prontosil, septacina, ulirón y otros; el albugid ha sido señalado como poco tóxico.

En los casos satisfactorios, las uretritis curan en pocos días; la primera manifestación es la mejoría de los signos inflamatorios y la disminución del derrame purulento. Entre nuestras observaciones se encuentra un caso de uretritis, en un niño de 12 años, tratado con buen resultado aparente por sulfatiazol.

### *Orquitis, epididimitis y prostatitis*

Estas complicaciones de la blenorragia aguda, raras en los niños, ceden con frecuencia a la sulfamidoterapia, que debe ensayarse siempre.

### *Vulvo-vaginitis*

En las vulvo-vaginitis de las niñas, la sulfamidoterapia y el tratamiento por la hormona estrógena son actualmente los medios más eficaces. Los casos que presentan lesiones del cuello (lo que se comprueba mediante el examen vaginoscópico), son muy resistentes a la terapia (Leven y Koransky).

Las complicaciones, tanto articulares como peritoneales, ceden

en la mayor parte de los casos a los tratamientos sintomáticos, combinados con los sulfonamidos.

La sulfanilamida y la sulfapiridina son eficaces en más del 75% de los casos; y el sulfatiazol parece aún más seguro. En casos resistentes a éste se logra a veces éxito con sulfapiridina, y viceversa. La marcha del tratamiento en las niñas, no difiere de la de las adultas; por vía oral las dosis necesarias en la mayoría de los casos, son las medianas corrientes, que pueden tomarse sólo durante el día, cada cinco horas, de las 6 a las 21 horas.

En las niñas con vaginitis subaguda pueden aplicarse los sulfonamidos localmente, en forma de óvulos de tamaño adecuado, o de soluciones o pulverizaciones secas, mezclándolos con polvos inertes como el caolín, por ejemplo.

Entre nuestras observaciones, hubo 3 vulvo-vaginitis en las cuales los síntomas inflamatorios y la supuración desaparecieron en menos de 3 días. La ausencia de microorganismos fué comprobada con frotis negativos al término del tratamiento, pero hay que advertir que no se pudo examinar posteriormente a las enfermas porque se retiraron del hospital.

La sulfanilamida produce en algunos casos estados latentes de infección, en los cuales el gonococo permanece inactivo y debe ser buscado cuidadosamente. Por eso se insiste en la necesidad de determinar con certeza la curación; repetidos exámenes bacterioscópicos de la secreción uretral, o vaginal, hechos con intervalos de 2 semanas, durante 2 ó 3 meses o 3 cultivos negativos, son necesarios para poder afirmarla.

#### *Vaginitis tricomonádica*

Aunque son causadas por protozoos, mencionamos aquí las vaginitis por tricomonas, en las que la sulfanilamida en forma de polvos, ha sido usada localmente, sola o mezclada con polvos inertes como el caolín. Los resultados son en la mayoría de los casos satisfactorios. Con el mismo fin se han ensayado las irrigaciones con solución salina de sulfanilamida al 0.8% y los óvulos conteniendo el medicamento. Este método resulta adecuado en el tratamiento de algunas leucorreas rebeldes de las niñas.

#### *Bartolinitis e inflamación de las glándulas de Skene*

También se presentan, aunque pocas veces, en las niñas y deben ser tratadas por los sulfonamidos, pero sin olvidar

que en las bartolinitis que no se resuelven pronto, la incisión, es indispensable.

#### *Metritis, anexitis y pelviperitonitis*

No son raras estas complicaciones en las niñas pequeñas. La quimioterapia puede considerarse de valor, asociada a los tratamientos con diatermia, ondas cortas, etcétera, etcétera.

#### *Linfogranuloma venéreo*

Snoke dice que el linfogranuloma venéreo puede encontrarse en las niñas, probablemente transmitido por las ropas de la madre. En esta enfermedad se han mencionado casos de curaciones obtenidas con la sulfanilamida, a las dosis y en la forma habituales.

## INFECCIONES DE LA CAVIDAD ORAL Y LA FARINGE

### *Estomatitis e infecciones de origen dentario*

Las estomatitis son muy frecuentes en los niños que presentan estados de desnutrición marcada. La sulfamidoterapia da en estos casos, a veces muy rebeldes a los tratamientos locales, resultados casi inmediatos.

En los casos tratados por nosotros, con lesiones de las partes blandas, la administración de sulfatiazol hizo desaparecer éstas en 48 horas, sin que ningún síntoma tóxico se observara, ni aun en los pacientes con fuerte estado de desnutrición.

En un caso de noma, se observó la limitación del área de gangrena, aun cuando los fenómenos tóxicos persistieron y el enfermo murió a los pocos días.

El Doctor Mead recomienda el uso local de los sulfonamidos en el alvéolo seco, la piorrea, antes de aplicar el cemento quirúrgico y después de la extracción de piezas dentarias. Lamier, usando este método en las extracciones por piorrea avanzada, encontró disminuida marcadamente la frecuencia del alvéolo seco, y la falta de dolor.

### *Amigdalitis y faringitis*

En las anginas rojas banales y en las anginas blancas simples, el uso de la sulfamidoterapia no está indicado, aun cuando su efecto favorable es inmediato, puesto que éstas curan fácilmente

con los tratamientos locales, y hasta sin ellos, y no justifican el uso de una terapia relativamente peligrosa como la de sulfanilamida. En las anginas graves, estreptocócicas o no, con severa alteración del estado general y marcados síntomas sépticos, está indicado el uso de los sulfamidos. En los niños, según Carey, es a menudo difícil hacer el diagnóstico bacteriológico precoz; pero cuando se sospecha el estreptococo se administrará la sulfanilamida o los compuestos similares, entre éstos la sulfapiridina o el sulfatiazol son preferibles. El prontosil ha sido usado también con éxito.

En las amigdalitis, rinitis o faringitis, causadas por estreptococo hemolítico, complicadas de adenitis cervical o infección de los senos, está indicada también la sulfamidoterapia.

Las dosis y la forma de administración serán las corrientes.

Cuando la angina estreptocócica es tratada precozmente con dosis adecuadas, la duración de la enfermedad se reduce a 2 ó 3 días. En cambio, Smith y Sako han usado, sin éxito, la sulfanilamida en la profilaxis de éstas.

Una nota especial merece la angina diftérica, pues aunque hasta la fecha se considera que los sulfamidos no obran sobre el bacilo de Klebs Loeffler, dada la frecuente asociación con el estreptococo hemolítico, se ha discutido la utilidad de administrarlos precozmente. Carey opina que es peligroso instituir la sulfamidoterapia antes de hacer los frotis de la garganta, pues si bien ésta no modifica la acción de las toxinas, sí hace desaparecer temporalmente los bacilos, y puede por tanto obtenerse un frote negativo que induzca a omitir el suero, lo que da lugar al apareamiento posterior de las temibles complicaciones tóxicas de la difteria, cuando quizá sea tarde para salvar al enfermo. Sol Abilson y H. Leichenger señalan dos casos de difteria fatales, en los que por no haber hecho pronto el diagnóstico bacteriológico, se hizo el tratamiento por los sulfonamidos sin administrar el suero. En consecuencia, se aconseja cuando haya la más remota probabilidad de difteria, practicar el frote antes de instituir la sulfamidoterapia. La asociación al suero da excelentes resultados en estas infecciones mixtas. En las experiencias de Seymour Fisher, esta conducta permitió reducir las dosis de antitoxina. Ensayó también este autor la sulfamidoterapia sola en cinco pacientes con difteria típica, y señala que se logró la curación; sin embargo, no aconseja esta práctica en los casos severos.

### *Abscesos de las amígdalas e infecciones periamigdalinas*

Cuando éstos son causados por el estreptococo hemolítico, asociado o no a otras bacterias, las sulfamidas, en dosis elevadas, dan buenos resultados algunas veces. La eficacia es menor en los casos con lesiones necróticas, colecciones profundas o membranas de fibrina. El drenaje quirúrgico de los abscesos es indispensable. Cuando el edema local dificulte la administración per os, se recurrirá a la vía parenteral. El tratamiento debe ser prolongado por tiempo suficiente, para evitar la diseminación. Los medios locales, bolsas de hielo o irrigaciones, son a veces beneficiosos.

### *Angina de Ludwig*

Cuando el agente causal es el estreptococo, la sulfanilamida es un tratamiento eficaz, en dosis fuertes y mantenidas por varios días. Long y Bliss señalan tres curaciones en cinco enfermos tratados, y Clark y Fulgun, un caso.

— — —

Cuando aparecen lesiones ulcerosas o necróticas de la garganta con adenitis y fiebre, antes de instituir el tratamiento por sulfonamidos, debe hacerse el examen de la sangre con numeración globular y fórmula leucocitaria, en previsión de una posible angina agranulocítica infecciosa (mononucleosis infecciosa). Porque si se administran las drogas, creyendo en una angina estreptocócica, puede sumarse el efecto depresor de los sulfamidos sobre las células blancas, al estado de granulocitopenia existente, y la médula ósea resulta incapaz de reponer las pérdidas (W. E. Grove).

— — —

Profilácticamente, Carey aconseja administrar sulfanilamida antes de practicar la amigdalectomía a los niños que han sufrido recientemente escarlatina o afecciones reumáticas.

### SINUSITIS AGUDAS Y CRONICAS

Los resultados de la sulfamidoterapia en la sinusitis aguda son satisfactorios. Mackenzie Brown, la recomienda sobre todo en

las pansinusitis. En las infecciones del seno maxilar o frontal es un valioso auxiliar, a condición de que el tratamiento quirúrgico necesario se instituya a tiempo. La administración precoz, reduce la necesidad de intervenir; Hagenan y Blake, en nueve casos causados por estreptococo hemolítico, sólo debieron operar uno.

El compuesto será elegido según el germen causal; si es desconocido se prefieren la sulfanilamida o el sulfatiazol.

Los mismos resultados se obtienen en las etmoiditis agudas.

Posteriormente ha sido recomendado el sulfatiazol sódico en pulverizaciones nasales como un coadyuvante en el tratamiento de la sinusitis. Turnbull emplea una solución al 5% en agua destilada estéril, preparada recientemente. No está contraindicado el uso de cocaína al mismo tiempo, a condición de que no se mezcle en la fórmula con el sulfatiazol. Delafield encuentra también favorables las pulverizaciones con sulfatiazol para disminuir la invasión bacteriana de la nariz y la rino-faringe.

## OTITIS MEDIA Y MASTOIDITIS

El empleo de la sulfamidoterapia en las afecciones de las vías respiratorias altas, ha disminuido la frecuencia de complicaciones óticas.

En las otitis medias agudas, antes de la fase supurativa, se logran los mejores resultados; y en casos de supuración confirmada, también se consiguen a veces.

El prontosil, la sulfanilamida, la sulfapiridina y el sulfatiazol han dado resultados satisfactorios en casos por estreptococos, neumococos, estafilococos y otras bacterias. En algunas oportunidades, la curación fué obtenida sin necesidad de recurrir al tratamiento quirúrgico; pero la mayoría de los autores aconseja que la paracentesis del tímpano se practique en cuanto haya colección purulenta.

También ha sido reducida la frecuencia de las mastoiditis con el tratamiento precoz de las otitis agudas por los sulfonamidos.

En las mastoiditis agudas, la sulfamidoterapia es eficaz en algunos casos, sobre todo cuando no se ha colectado el pus. Si hay supuración, aún puede conseguirse la reducción del proceso a condición de hacer un tratamiento intenso, pero no siempre se logra el éxito; la destrucción ósea no puede ser reparada y favorece la

resistencia de las bacterias a las sulfamidas, por consiguiente la intervención quirúrgica debe ser practicada. Después de ésta el empleo de las sulfamidas por vía oral está indicado, para prevenir la extensión y acortar el tiempo de cicatrización; la sulfapiridina y el sulfatiazol son las más usadas. Además, Livingston, ha usado los cristales de sulfanilamida o de sulfatiazol aplicados directamente en la cavidad operatoria, después de la intervención: 2 a 4 gramos con sutura inmediata de la herida, sin drenaje, consiguiendo acortar el período post operatorio y que las heridas cicatricen por primera intención.

En las otitis medias y mastoiditis crónicas los efectos no son muy satisfactorios; sin embargo, Long y Bliss, aconsejan ensayar la sulfanilamida o sus derivados cuando otros tratamientos han fracasado, pues pueden alcanzarse resultados inesperados.

Entre nuestras observaciones figuran varias otitis y mastoiditis crónicas supurativas, en las que los resultados de la sulfamidoterapia fueron bastante mediocres; sólo en un caso conseguimos la curación, asociándola con la intervención quirúrgica. En cambio tuvimos oportunidad de ver en casos particulares del Doctor Cofiño, varias otitis agudas, en la fase supurativa, que cedieron completamente con la administración de sulfatiazol.

Lillie y Maybaum llaman la atención sobre el hecho de que la sulfamidoterapia puede alterar el curso de las otitis y mastoiditis, sin curarlas, dando lugar a formas atípicas que evolucionan con cuadros clínicos inesperados, y que, de no intervenir a tiempo, continúan su invasión hacia la cavidad craneal, dando lugar a meningitis y tromboflebitis, con los resultados fatales consiguientes. Por lo tanto, la vigilancia de los casos tratados debe ser cuidadosa y los signos clínicos y radiológicos, buscados con empeño.

## INFECCIONES DEL SISTEMA OSTEO-ARTICULAR

### *Osteitis y osteomielitis*

En las infecciones de los huesos los sulfonamidos no producen los brillantes resultados que en otras enfermedades. Numerosos experimentos han demostrado que cuando los microbios están situados profundamente, en medio de un tejido necrosado o en presencia de desechos de tejidos, la acción de estos compuestos es considerablemente disminuida; estas circunstancias concurren en la osteomielitis. Por otra parte, siendo el estafilococo el germen

más frecuente, sólo el sulfatiazol posee acción apreciable sobre él. Sin embargo, se han hecho numerosos ensayos, y algunos observadores han conseguido buenos resultados, especialmente en los casos agudos y cuando se aplica la terapia intensa y precoz, con el derivado tiazólico, por vía oral. Pero la intervención quirúrgica es necesaria, en la mayoría de los casos, para quitar los tejidos desvitalizados y permitir la salida del pus. Recientemente se ha aconsejado el empleo de los cristales de sulfatiazol aplicados localmente, en amplias cantidades, en los focos supurados, después de la intervención quirúrgica; conducta que da muy buenos efectos.

En la osteomielitis aguda por estreptococo, que según Leslie Mitchel es la más frecuente en los niños menores de dos años, tanto sulfanilamida, como sulfapiridina y sulfatiazol han sido empleados en los casos agudos, algunas veces con resultados satisfactorios. Lockwood dice que aun cuando ejerza poca acción sobre los focos óseos, debe administrarse para prevenir la diseminación y la sepsis. El sulfatiazol ha sido empleado aún en algunos casos por estreptococo víridans.

En la osteomielitis crónica los resultados son menos halagadores; sin embargo, Key aconseja ensayar la quimioterapia oral con dosis elevadas de sulfatiazol y aplicación local después del raspado; Dikson y Diveley suturan la herida después de esto sin dejar drenaje; en su práctica, 17 casos dieron 14 heridas cerradas por primera intención. Spink y Paine aconsejan localmente también la solución acuosa al 1% en compresas o irrigaciones, lo que parece menos favorables que la aplicación seca.

En los casos de osteomielitis crónicas tratados por nosotros con sulfatiazol, los resultados son poco satisfactorios. La supuración disminuyó, pero sin desaparecer; y el aspecto radiológico mejoró con dos períodos de administración. En los brotes agudos, aparecidos en el curso de osteomielitis crónicas, el sulfatiazol redujo rápidamente los síntomas inflamatorios dolorosos, pero la lesión no desapareció. En un caso de osteomielitis del húmero fué evidente la mejoría producida por el raspado que se practicó después de la terapia.

En un caso particular del Doctor Cofiño, de osteomielitis aguda con septicemia, en un niño de pocos años, se consiguió el restablecimiento del estado general y la localización del proceso, que curó con la intervención practicada después.

### *Osteítis*

En las osteítis y periostitis agudas y crónicas, los sulfamidos, por vía oral y en dosis suficientes, son efectivos en muchos casos.

En nuestras observaciones, una osteítis crónica de la rótula curó satisfactoriamente después de dos series de sulfatiazol; en cambio no se modificó una osteítis de las falanges, a pesar de haber usado dosis elevadas.

### *Artritis*

En las artritis agudas gonocócicas, el prontosil y neoprontosil fueron usados con éxito; más tarde se probó que la sulfanilamida es coadyuvante eficaz en el tratamiento de éstas; y puede que lo sea también en las de otro origen.

Lockwood encuentra que los sulfonamidos son particularmente efectivos en el tratamiento de las infecciones de las cavidades sinoviales; y recomienda en las artritis supuradas agudas el uso precoz de éstos, por vía oral o parenteral, en dosis corrientes, que en algunos casos evita la intervención quirúrgica, y que debe ser mantenido por lo menos durante una semana después de la desaparición de los síntomas inflamatorios.

Cuando hay necesidad de operar en las artritis agudas supuradas, generalmente post traumáticas, Key aconseja colocar polvos de sulfanilamida o sulfatiazol, o ambos, en la herida operatoria, después de la artrotomía y el lavado con suero fisiológico, inmovilizando luego la articulación; procedimiento que le ha dado resultados muy satisfactorios.

## OFTALMOLOGÍA

### *Oftalmía purulenta*

Carey hace notar que la frecuencia de la oftalmía en los niños, ha disminuido con el tratamiento de la gonococcia por los sulfonamidos; y que por otra parte el pronóstico de la enfermedad ha mejorado.

En casos confirmados, las sulfamidas por vía oral y algunas veces localmente, dan muy buenos resultados.

En un caso observado por nosotros, complicando una vulvo-

vaginitis, la lesión de los ojos desapareció al segundo día de administrar sulfatiazol por vía oral, en dosis corrientes.

#### *Conjuntivitis y úlceras de la córnea*

El doctor Guyton aconseja el uso local de la sulfanilamida, ya sea en solución o de preferencia en unguento al 5%. 18 enfermos de conjuntivitis catarral tratados por este método fueron curados. En úlceras estafilocócicas de la córnea obtuvo la curación en 1 a 12 días; en dos úlceras de origen desconocido la curación se logró en 1 a 3 días, respectivamente, y en una úlcera de Weeks en 12 días. En algunos casos había hipopión.

Le parece que el unguento (cuya fórmula exponemos en el capítulo de formas de administración), es preferible a las soluciones de sulfanilamida, porque éstas hay que administrarlas cada 10 minutos, para mantener la concentración. El neoprontosil tiene el inconveniente de que su actividad depende del desprendimiento de sulfanilamida en el cuerpo; la sulfapiridina y el sulfatiazol son menos solubles que la sulfanilamida y sus sales sódicas que son muy solubles, son irritantes por su elevado P<sup>H</sup>. Spink y Paine han usado sin embargo el sulfatiazol localmente en una úlcera de la córnea con buenos resultados.

#### *Tracoma*

La sulfanilamida por vía oral o parenteral ha sido usada con éxito en el tracoma por muchos investigadores; también se han usado localmente gotas de solución de sulfanilamida al 8%, y el Doctor Guyton ha aplicado con éxito el unguento mencionado anteriormente. Los resultados inmediatos se marcan por el alivio de los síntomas subjetivos: dolor y fotofobia y la cesación del lagrimeo.

En casos de tracoma antiguo, Kestler y Rutherford usaron sulfanilamida y neoprontosil en adición al tratamiento quirúrgico, con alivio marcado de los fenómenos dolorosos.

## ENFERMEDADES DE LA PIEL

En algunas dermatitis infecciosas los sulfonamidos han sido usados con éxito. Las piodermis reaccionan muy favorablemente

usando la sulfanilamida, tanto por vía oral como en aplicaciones locales; pero los resultados más notables corresponden al sulfatiazol por las mismas vías.

En el impétigo estreptocócico o mixto, tanto local como generalizado, también es satisfactoria la sulfamidoterapia.

En general se recomienda el sulfatiazol en infecciones que casi siempre son estafilocócicas; especialmente en las dermatitis de forma eczematosa, en el impétigo contagioso, en la forunculosis y en el acné vulgaris de tipo pustuloso. Lo mismo que en los eczemas y otras dermatosis, infectadas secundariamente.

En nuestra experiencia, varios casos de piodermis fueron curados con sulfatiazol, en dos o tres días. Observamos un caso de recaída a las dos semanas, que desapareció completamente con un segundo tratamiento.

En un caso de sarna infectada, resistente a todos los tratamientos, se logró la desaparición de los fenómenos infecciosos en una semana; pero no habiendo cedido la lesión primaria se ensayó un tratamiento de creolina, a la que el enfermo era muy sensible, y después de fenómenos irritativos intensos, reaparecieron las lesiones pustulosas que fueron finalmente curadas por aplicaciones locales.

En el pénfigo, el prontosil, la sulfanilamida y la sulfapiridina han sido ensayadas; esta última con buenos resultados en casos en el recién nacido. El sulfatiazol parece más activo. En un caso tratado por nosotros de pénfigo del lactante, el tratamiento con sulfatiazol determinó la curación en tres días.

#### *Lupus eritematoso*

La sulfanilamida por la vía oral ha sido satisfactoria en el tratamiento de algunas formas de lupus eritematoso diseminado, tanto agudas como crónicas, mejorándose el pronóstico de los casos severos.

## ENFERMEDADES POR HONGOS

#### *Actinomicosis cutánea*

La sulfanilamida se ha mostrado eficaz contra algunos hongos; en la actinomicosis cutánea ha sido ensayada con éxito por la vía oral, sola, o bien combinada con aplicaciones locales de polvo. Resultados muy halagadores se han obtenido. En algunas oportu-

nidades ha sido asociada al tratamiento por los yoduros y los Rayos X.

En casos de niños, la sulfamidoterapia debe ser preferida.

## INFECCIONES LOCALIZADAS E INFECCIONES POST TRAUMATICAS

### *Abscesos, adenitis y flemones*

La sulfamidoterapia en las infecciones agudas, tiene un considerable papel para evitar la formación de colecciones purulentas. En cambio su acción es mucho menos efectiva cuando el pus se ha colectado; sin embargo, aún en este caso produce efecto inmediato sobre los síntomas inflamatorios, e impide la diseminación del proceso. No excluye absolutamente la evacuación quirúrgica, y así, en los abscesos y adenitis supuradas la incisión y el drenaje deben ser primarios, y la quimioterapia un complemento cuando haya probabilidad de invasión a otros tejidos (Lockwood).

En los flemones, el resultado es muy satisfactorio, en el período inicial, lográndose en muchos casos la resolución completa, sin necesidad de intervenir quirúrgicamente; y en otros, favorece que se forme con rapidez un absceso local y disminuye los síntomas inflamatorios.

En nuestras observaciones, dos flemones de la cara, de origen dentario, fueron sorprendentemente reducidos por el sulfatiazol. En un caso el drenaje se hizo espontáneamente por el orificio de la extracción; el otro se resolvió. En un adenoflemón del cuello, el sulfatiazol limitó perfectamente el proceso; y después de la incisión y el drenaje, la herida cerró en pocos días. En un flemón del pie, obtuvimos el mismo resultado satisfactorio, aunque un poco más retardado.



En la celulitis difusa Lockwood aconseja la sulfanilamida en grandes dosis; también el prontosil ha sido usado.

### *Gangrena gaseosa*

Las sulfamidas han sido empleadas en la gangrena gaseosa, de acuerdo con los favorables resultados obtenidos experimental-

mente contra el clostridium Welchi. Particularmente amplia ha sido su aplicación durante la guerra actual. El pronóstico de esta grave enfermedad parece relativamente mejorado con la sulfamidoterapia; y la necesidad de amputar, se ha limitado a los casos en que el proceso está muy avanzado o no hay posibilidad de obtener la restauración funcional del miembro.

Cuando la gangrena apenas se inicia o cuando hay serias presunciones de que existe contaminación, debe instituirse la sulfamidoterapia intensa, por vía oral o parenteral o ambas combinadas, con amplios desbridamientos del área infectada; puede ser ventajoso asociar la administración de suero. La sulfanilamida y el sulfatiazol son preferidos.

En los casos avanzados, se administrarán siempre dosis elevadas, sin descuidar la práctica de la amputación cuando sea indispensable; la sulfamidoterapia ha permitido así salvar muchas vidas.

Hawking, después de determinar el efecto de los sulfamidos en la prevención de la gangrena experimental, concluye que el sulfatiazol es el más efectivo agente contra el Clostridium séptico y el Clostridium Welchii, y por consiguiente puede ensayarse su aplicación en las heridas contaminadas, como medio profiláctico contra la gangrena. Bonnin y Fenner aconsejan con este objeto, de preferencia la sulfanilamida, no sólo por vía oral sino localmente y creen que el efecto es mejor cuando la herida puede ser cerrada inmediatamente, después de depositar en ella una amplia cantidad del compuesto en polvo.

### *Heridas y fracturas expuestas*

Se emplean los sulfonamidos y el prontosil por la vía oral en los casos de traumatismos infectados, con estados tóxicos o con probabilidades de invasión al torrente circulatorio. Los resultados son satisfactorios. La aplicación local es también muy ventajosa, y ambas pueden asociarse.

En las heridas y fracturas expuestas, contaminadas, la herida debe ser desbridada y los cuerpos extraños y tejidos desvitalizados removidos antes de doce horas, colocando localmente grandes cantidades de sulfanilamida o sulfatiazol, o una mezcla de los dos, y suturando después. En caso de fractura, se hace la reducción previa y luego se coloca en el aparato de inmovilización. Si no se considera

oportuno suturar la herida, se aconseja poner suficientes cantidades del polvo de los compuestos, bajo la gasa vaselinada.

La administración asociada de sulfatiazol oral, en grandes dosis y aun la sal sódica intravenosa, se aconsejan cuando se teme la septicemia o son infecciones mixtas. La limpieza y desbridamiento de la herida se practicará siempre; y cuando no se suture la herida, la cantidad de polvo será mayor, ya que se pierden por el drenaje.

Mayo, Miller y otros han usado las soluciones en caliente de sulfanilamida al 0.8%, en suero fisiológico salino, para aplicaciones locales en las heridas infectadas, traumáticas u operatorias; la sulfapiridina y el sulfatiazol son preferibles cuando se encuentran el neumococo y el estafilococo.

En las úlceras infectadas se aconseja tanto el sulfatiazol local, en polvo, como en solución al 1% en agua destilada o suspendido en aceite de bacalao o en unguento, con aceite de bacalao y vaselina como base. También se ha usado el unguento de sulfanilamida con alantoína, que mencionamos en el capítulo de formas de administración.



El uso profiláctico en las heridas asépticas, se ha generalizado. En las heridas operatorias se implanta sistemáticamente el polvo de sulfanilamida o sulfatiazol o ambos mezclados, con lo cual las infecciones secundarias han casi desaparecido.

En las fracturas expuestas que puedan considerarse no contaminadas, también se sigue la misma conducta; suturando la herida sin drenaje, la inmovilización perfecta es muy importante.

En estos casos las cantidades necesarias son menores: 5 gramos de polvo parecen suficientes; no se retarda la cicatrización, que se hace por primera intención, tampoco es alterado el proceso de reparación en la fractura.

Campbell y Smith aconsejan además del empleo local, la ingestión de sulfanilamida oral, después de veinticuatro horas de efectuada la curación, teniendo en cuenta que la sulfanilamida aplicada localmente sólo permanece más o menos cuarenta y ocho horas saturando los líquidos de la herida y difundándose en los tejidos vecinos.

En un caso observado por nosotros, el sulfatiazol oral fué administrado en una fractura expuesta de las falanges, la herida cicatrizó sin ninguna infección y la consolidación fué perfecta.

## Quemaduras

En las quemaduras infectadas, se ha recomendado la aplicación local de polvo de sulfanilamida y aun la sulfamidoterapia oral o parenteral, especialmente en casos sospechosos de infección por los anaerobios.

La más reciente adquisición en este sentido es el uso de la sulfadiacina. Pickrell ha obtenido excelentes resultados pulverizando, sobre las superficies quemadas, una solución de sulfadiacina al 3% en tritanolamina al 8%, con el atomizador; cada hora el primer día, cada dos horas el segundo, cada tres el tercero, y el cuarto cuatro veces. Manteniendo todo el tiempo una lámpara a 90° F., o sean 32° 2' C. Las escaras estaban formadas a este tiempo y no era necesario continuar el tratamiento; cuando éstas comenzaban a desprenderse empleaban compresas de la misma solución.

En quemaduras de segundo grado se usaban pulverizaciones inmediatamente; y después de practicado el desbridamiento, las áreas quemadas eran cubiertas con unguento de sulfadiacina al 5%, en tritanolamina al 8%, con una base de parafina. En los niños los resultados fueron tan buenos como en los adultos. El tratamiento no produjo efectos tóxicos más que en un caso de lesiones demasiado extensas.

## CONSERVACION DE LA SANGRE

Hunwick ha empleado la sulfanilamida y sus compuestos como medio de preservar la sangre destinada para transfusiones; las concentraciones de 1°/oo le parecen suficientes, sin que causen ningún efecto nocivo a la sangre, aumentan considerablemente el tiempo de utilización. Este es por consiguiente un procedimiento fácil de usar en los casos en que se sospeche contaminaciones mínimas en el momento de la toma; ninguna protección es necesaria cuando la sangre se recoge absolutamente aséptica, pero en la práctica esto ocurre raras veces. Novak, por su parte, encuentra completa inhibición de las bacterias comunes, en la sangre conservada que contiene 20 miligramos de sulfanilamida por 100 c.c. Por lo tanto se recomienda su empleo sistemático.

## CAPITULO II

### PRACTICA DE LA SULFONAMIDOTERAPIA

#### I.—VIAS Y FORMAS DE ADMINISTRACION

Los sulfanilamidos pueden ser administrados por múltiples vías, lo que permite utilizarlos en todos los casos, y si un camino no es practicable se recurrirá a otro.

Cualquiera que sea la vía escogida, el éxito de la terapia depende de cumplir algunos requisitos indispensables.

#### Vía oral

*Indicaciones.*—En principio será ésta la preferida siempre que esté indicada la sulfamidoterapia general.

*Ventajas.*—Primera, los compuestos son perfectamente absorbidos por el tubo digestivo. Segunda, la ingestión "per os", permite repartir las dosis en la forma más adecuada para mantener uniforme la concentración en la sangre y los tejidos. Y, tercera, es la vía más cómoda para el enfermo.

*Inconvenientes.*—No tiene verdaderos inconvenientes; la irritación local que los compuestos pudieran causar en el estómago es mínima; sin embargo, hay pacientes que no pueden ingerirlos, ya sea por la gravedad de los vómitos o por que se hallan en estado comatoso.

*Modo de administración.*—Todos los compuestos sulfonamidos son presentados en forma de tabletas; la cantidad de medicamento contenido en ellas varía a veces, como se menciona al tratar de la posología.

La ingestión de las tabletas es muy fácil en los niños mayores, acompañándola de un poco de agua simple o azucarada.

Muchos médicos aconsejan tomarlas con agua que contenga una dosis de bicarbonato de sodio, igual a la del compuesto; actualmente esto no se considera indispensable, ya que la indicación obedeció al temor a la acidosis; y se ha demostrado que ésta es mínima, especialmente con la sulfapiridina y el sulfatiazol, siendo inútiles los alcalinos. La única ventaja de combinarlas con éstos sería la alcalinización de la orina, ya en las afecciones urinarias en que se requiera, o ya, como han sugerido algunos autores, para disminuir la precipitación de los compuestos y evitar la formación de concreciones renales.

En los niños pequeños las tabletas pueden pulverizarse fácilmente y darlas suspendidas en agua, jugo de frutas o leche, esta última parece disminuir la tendencia al vómito. Un medio favorable es administrar los polvos del medicamento entre miel, que es fácilmente aceptada por los más pequeños. En los lactantes, las pastillas pulverizadas se añaden a un biberón con leche o agua azucarada, cuidando de remover para que no se deposite.

Quando hay vómitos, conviene reducir el volumen de líquido dado con el medicamento. Excepcionalmente —casos de coma o vómitos, o en niños rebeldes— se recurre a la sonda nasal, con las precauciones habituales.

*Intervalos.*—Ya se mencionó la ventaja de poder administrar los compuestos fraccionados de acuerdo con la concentración sanguínea; como se sabe, ésta, después de alcanzar su máximo hacia la cuarta hora de ingestión de una dosis simple, comienza a descender, de tal manera que, para lograr que se mantenga uniforme, es preciso administrar las dosis cada cuatro horas, tanto durante el día como por la noche; esta condición es tan importante, que sobre ella insisten todos los autores, pues se ha demostrado que la variación e irregularidad de la concentración sanguínea disminuye la efectividad terapéutica de los sulfonamidos; por consiguiente, el éxito depende de matener la concentración uniforme en los tejidos por un tiempo suficiente. Es, sin embargo, uno de los requisitos más difíciles de lograr en la clientela privada: hay una cierta aversión en las madres a despertar a los niños por la noche; pero el médico tiene que esforzarse en convencerlas de que su colaboración es indispensable para la curación del niño. Se podría objetar que se obtienen, a veces, buenos resultados aunque se

interrumpa la administración durante la noche; pero hay que tener en cuenta que estos éxitos a menudo son sólo en apariencia, ya que las recaídas son más frecuentes, o se retarda la curación. Muchos fracasos o resultados mediocres que el médico no se explica, cuando ha prescrito correctamente, pueden ser achacados a la desobediencia inconfesada de la madre o de las personas que cuidan al enfermo. Por ello, en tales casos, conviene inquirir con habilidad para remediar la falla. En un caso particular que observamos —una piodermatitis—, no se consiguieron resultados satisfactorios, a pesar de una prescripción correcta del medicamento, hasta que presumiendo una irregularidad en la administración, se convenció a la madre para lograr su ayuda.

En algunas afecciones de carácter benigno, los intervalos pueden ser más largos, hasta de seis horas. Otro tanto puede decirse de las afecciones urinarias, en las cuales la concentración en la orina se mantiene elevada aun con intervalos mayores.

Si una dosis es vomitada inmediatamente, debe ser repuesta lo más pronto posible, y se retardará la próxima de acuerdo con la hora de reposición.

## Vía parenteral

### *Indicaciones:*

- a) Cuando no es utilizable la vía oral;
- b) Cuando se desea elevar rápidamente la concentración sanguínea; y
- c) En los casos en que se necesita elevar la concentración en una cavidad determinada (meninges, peritoneo y pleuras), a un grado igual o mayor que en la sangre.

En los dos últimos casos puede combinarse a la vía oral.

*Ventajas.*—Se admite que no las tiene sobre la ingestión; pero la substituye en los casos indicados. Su principal efecto es la absorción más rápida; pero no es sino una ventaja aparente, ya que la eliminación se hace también con mayor velocidad y por ende, la concentración no se mantiene uniforme el tiempo necesario.

También se ha mencionado como ventaja, en los pacientes ambulatorios, la posibilidad de vigilarlos mejor.

*Inconvenientes.*—El más serio, es que los períodos de intervalo entre las dosis deben ser relativamente largos, seis, ocho o doce horas, lo que, dada la rápida eliminación, permite oscilaciones muy

grandes de la concentración sanguínea, y por lo tanto disminuye el efecto curativo; por eso se aconseja asociarla con la vía oral; y cuando al iniciar el tratamiento no se puede utilizar ésta por el estado del enfermo, instituirlo tan pronto sea posible.

Otra desventaja es la frecuencia de las reacciones, tanto generales como locales, que acompañan a las inyecciones.

*Modo de administración por esta vía.*—En general se requieren productos solubles, o soluciones preparadas con los polvos estériles de los compuestos (que se obtienen en ampollas cerradas), al título adecuado para cada uno. La sulfanilamida, la sulfapiridina y el sulfatiazol son prácticamente insolubles en agua fría, por lo que se debe preparar las soluciones en agua caliente. Las sales sódicas de sulfapiridina, sulfatiazol y sulfadiazina son muy solubles, pero irritantes para los tejidos por su elevada reacción alcalina. Otros preparados, como el rubiazol, la soluceptacina, el neoprontosil y el cibazol, pueden obtenerse en ampollas directamente utilizables.

*Inyecciones subcutáneas.*—Se han usado así la sulfanilamida y la sulfapiridina, que requieren grandes cantidades de disolvente. Long y Bliss recomiendan soluciones al 1 o mejor al 0.85%, con un volumen de 500 a 400 c. c. El disolvente preferido por ellos es una solución molar al 1/6 de lactato de sodio, que es puesta en un frasco "Pyrex" y hervida 2 ó 3 minutos; se retira y enfría hasta la desaparición de las burbujas; se añade el polvo del compuesto, en cantidad suficiente y se agita hasta su disolución completa; se enfría hasta 37° C.; la cantidad necesaria se coloca en el frasco adecuado, y se inyecta bajo presión de la gravedad. Se recomienda conservar a la temperatura del cuerpo, para evitar que se precipite la sulfanilamida. Si se desea esterilizar la solución, puede hervirse 5 minutos, o ponerla en el autoclave el mismo tiempo, con 10 ó 15 libras de presión. Si la solución presenta un tinte amarillento debe rechazarse porque esto es señal de descomposición. También se usan como disolventes soluciones salinas y glucosadas.

Havilland usa la sulfapiridina, disolviendo 15 centigramos de ésta en 100 c. c. de solución salina normal, o 20 centigramos en 100 c. c. de solución glucosada al 5%. También usa como disolvente una mezcla de partes alicuotas de ambas soluciones.

La inyección es ligeramente dolorosa y las cantidades introducidas muy pequeñas, en relación al volumen del líquido, por lo que se usan poco.

La concentración máxima se alcanza corrientemente en dos horas.

*Inyecciones intramusculares.*—Las preparaciones usadas son: el prontosil soluble o neoprontosil, de 5 a 10 c. c. de solución al 5 por ciento. El rubiazol que contiene 25 centigramos en 5 c. c., para inyectar de 5 a 15 c. c. por día, según la edad de los niños y su peso. La soluceptacina, en solución al 6 por ciento, puede usarse en cantidades hasta de 20 c. c. El soludagenán se usó en un tiempo. Las sales sódicas no se recomiendan en general por este medio, por su acción irritante; sin embargo, Hall y colaboradores han usado, sin evidencia de irritación local, la sulfapiridina sódica al 2 por ciento, y el cibazol sódico se anuncia que es utilizable también.

Se han usado también suspensiones oleosas de sulfapiridina y Lee aconseja la suspensión de la sulfanilamida y algunos de sus derivados en aceite de olivas, adicionado de benzoato de etilamino al 2%, en proporción del 10%.

Las inyecciones oleosas son dolorosas e irritantes, y el medicamento se absorbe lentamente, lo que puede ser una ventaja para mantener la concentración; pero en cambio es un inconveniente serio si se presentan manifestaciones tóxicas severas, puesto que la eliminación no podría apresurarse.

En todo caso las inyecciones serán profundas y no se practicarán en los enfermos de glúteos delgados.

*Inyecciones intravenosas.*—En esta forma se ha usado el prontosil soluble y la soluceptacina, lo mismo que la sulfanilamida y la sulfapiridina, en la misma solución que para inyecciones subcutáneas, con la ventaja de poder introducir grandes volúmenes de líquidos sin mayores molestias para el paciente.

La sulfapiridina, el sulfatiazol y la sulfadiacina sódicos se emplean actualmente en soluciones del 2 al 5%, preparadas extemporáneamente con el polvo esterilizado de los medicamentos, en agua destilada. No se debe tratar de esterilizar las soluciones porque el calor altera las sales. La inyección será practicada lentamente: 10 a 15 minutos para 70 c. c., cuidando que la solución no salga fuera de la vena, para evitar irritación local. Se aconsejan únicamente en las enfermedades graves; y de preferencia en el hospital, por la posibilidad de reacciones inmediatas, semejantes a las crisis nitritoides.

Finland y colaboradores han usado la sulfapiridina glucosada,

preparada con 2% de sulfapiridina en solución glucosada al 5%, observando menores reacciones que con la sal sódica.

*Intervalos.*—Para las inyecciones subcutáneas o intramusculares en infecciones agudas, los intervalos corrientes son de 8 a 12 horas; los de 6 horas no son aconsejables, por las molestias para el enfermo, aunque se han usado; otras veces se aplica una inyección diaria, en combinación con la terapia oral, en particular si se trata de suspensiones oleosas; estas últimas, en lesiones subagudas o crónicas, han sido usadas cada dos o tres días.

Las inyecciones intravenosas se administran por lo regular cada 6 u 8 horas; en casos particularmente graves, cada 4 horas, hasta conseguir la reducción de los síntomas; debe tenerse siempre en cuenta que ésta es una medida excepcional y que tan pronto como el estado del enfermo lo permita se administrarán los compuestos por la boca.

### Administración intra-raquídea

*Indicaciones.*—Se reserva para las meningitis, cuando la concentración en el líquido céfalo-raquídeo permanece baja, a pesar de la prescripción de dosis suficientes por la vía oral o parenteral, o cuando se trata de meningitis purulentas (Martin y Panthier).

*Ventajas e inconvenientes.*—La ventaja es la elevación inmediata de la concentración del medicamento en el líquido céfalo-raquídeo; sin embargo, la mayoría de las soluciones empleadas contienen tan escasas cantidades de los sulfonamidos, que en realidad no se consiguen concentraciones muy altas.

El inconveniente principal es la posibilidad de provocar irritación de las raíces nerviosas.

*Modo de administración.*—Es obvio que sólo se pueden usar productos inyectables ya preparados, o soluciones extemporáneas al título adecuado. El prontosil y sobre todo el neoprontosil se han empleado, inyectando de este último de 5 a 10 c. c. El rubiazol también ha sido utilizado. Las soluciones más usadas son las de sulfanilamida y sulfapiridina al 0.85%, desde 10 hasta 30 c. c.; la de soluceptacina al 6%, llevada al 3%, para inyectar de 5 a 20 c. c.; el soludagenán que es solución al 33%, se reduce al 5% y se introducen desde 5 hasta 20 c. c. la sal sódica de sulfapiridina es usada por Neal al 2%; Fort e Igat han usado la solución de ésta al 10%, pero se puede considerar demasiado fuerte.

Se menciona que Sommers, en Africa, inyectó una suspensión de polvo obtenido por trituración de las pastillas, a razón de 1 gramo por cada 40 c. c. de agua, en cantidades hasta 50 c. c., sin accidentes.

En general, la cantidad de solución inyectada debe ser menor que el volumen del líquido C-R. extraído. Esta se hará penetrar con lentitud, mezclándola cuidadosamente con el líquido céfalo-raquídeo.

*Intervalos.*—Siendo éste un recurso de excepción, no hay reglas fijas en cuanto a la frecuencia; lo corriente es practicar una punción diaria, introduciendo luego la solución de la droga y administrar además la quimioterapia por cualquiera de las otras vías. Sin embargo, en algunas meningitis purulentas, se han aconsejado hasta dos inyecciones intrarraquídeas diarias, por la mañana y por la tarde (Martin, Panthier, Nouaille y Hamond).

### Administración intra-peritoneal

Para tratamiento general, esta vía es poco usada. Sommers administró sulfapiridina —25 centigramos en 40 c. c. de agua destilada o solución salina—, en inyección intraperitoneal, en los lactantes, sin ninguna reacción desfavorable.

### Uso local en las intervenciones quirúrgicas

En un principio se preconizó el uso de polvos de los sulfonamidos, en la cavidad peritoneal, solamente en las peritonitis y después de ciertas intervenciones en que es frecuente la contaminación secundaria del peritoneo; pero en la actualidad, se ha extendido esta práctica a todas las operaciones en la cavidad abdominal. Los compuestos más usados son la sulfanilamida y el sulfatiazol, o una mezcla de los dos; con menos frecuencia la sulfapiridina.

Para este fin se usa el polvo cristalino, esterilizado, que las casas productoras expenden en ampollas cerradas; si no, se esterilizan los polvos —en tubos de ensayo tapados con algodón— en cantidades adecuadas, poniéndolos al autoclave media hora a 120 grados C. Thompson calcula para niños 175 miligramos por kilo de

peso; y Müller de 2 a 4 gramos. El polvo seco se vierte al fin de la operación, directamente del tubo a la cavidad, evitando todo contacto con la humedad, hasta que se hallen in situ. Después se coloca otra porción en los planos superficiales, antes de suturar.

### Administración intra-pleural

Se utiliza en casos de empiema, cuando no se logra elevar la concentración en el exudado pleural usando los sulfonamidos por las vías ordinarias.

La sulfapiridina es la preferida, en solución al 0.85%; o la sal sódica en soluciones al 2%. Previa aspiración del exudado pleural, se introduce una cantidad siempre menor que la del líquido extraído.

### Vía rectal

Cuando las otras formas de administración no son asequibles se recurre a la vía rectal, aun cuando la absorción es lenta e irregular.

Se emplean las soluciones corrientes de sulfanilamida, sulfapiridina o sulfatiazol en agua o solución salina, o bien las sales sódicas en soluciones al 2%, de 8 a 20 c. c. En general, se aconseja administrar dosis elevadas para compensar la poca absorción. El método más eficaz es la proctoclistis.

### Aplicaciones locales

En la superficie cutánea se aplican los medicamentos tanto en forma de polvos, como en pomadas al 5%, y soluciones, estas últimas en compresas, irrigaciones o pulverizaciones con atomizador. En esta última forma se emplea la sulfadiacina al 3 ó 5% en trietanolamina al 8%, en las quemaduras. Una fórmula de pomada de sulfatiazol es la siguiente:

Sulfatiazol . . . . .	5%
Aguaforte (petrolato coleserinizado) . . . . .	25%
Cold cream . . . . .	70%

Lo mismo se usa en las heridas y fracturas, en las que se aplican sobre todo los polvos esterilizados.

Se ha sugerido, que para esterilizar sulfanilamida en polvo, es suficiente ponerla al autoclave en un frasco cerrado (Key). El sulfatiazol en polvo puede obtenerse estéril en ampollas cerradas y no hay que intentar maniobras de esterilización que alteran el compuesto.

En las lesiones infectadas: quemaduras, fracturas expuestas, heridas operatorias o traumáticas, úlceras de cualquier origen, Veal y Klepser han ensayado con éxito la sulfanilamida en ungüentos, que en su opinión evitan el efecto que la droga pudiera tener en retraso de la cicatrización. La fórmula elegida por ellos contiene 10% de sulfanilamida, 2% de alantoína, 0.5% de clorobutanol y la cantidad suficiente de base grasa, v. r., ungüento de ácido esteárico glicerinado con trietanolamina. La alantoína es considerada por ellos como un agente activador de la cicatrización. El método de tratamiento es el siguiente: primero limpieza cuidadosa de las superficies supurantes y aplicación de polvo de sulfanilamida durante 4 ó 5, días hasta que desaparezca la supuración; y continuar desde entonces con aplicaciones diarias del ungüento.

En la conjuntiva ocular se han usado las soluciones y los ungüentos al 5%.

La fórmula usada por el Dr. Guyton en oftalmología, que contiene la sulfanilamida coloidal es la siguiente: 10 partes de sulfanilamida en 25 de agua hirviendo, y 4 partes de alginato de sodio en agua hirviendo, se mezclan y se agitan hasta que estén frías. La sulfanilamida y el alginato se precipitan en forma coloidal. Se agregan 16 partes de ungüento de *aquaphor* como excipiente, una parte de cloruro de sodio disuelto en 4 partes de agua y 78 partes de vaselina blanca y se agita la mezcla hasta obtener un ungüento homogéneo.

En la cavidad vaginal se utilizan tanto las pulverizaciones con los polvos secos, como las irrigaciones de soluciones adecuadas y los óvulos conteniendo los compuestos, especialmente la sulfanilamida, al 5 ó 10%.

## II.—POSOLOGIA

Si en general, es condición básica para el éxito de un tratamiento la dosificación apropiada, en la sulfamidoterapia el cálculo de las dosis reviste su máxima importancia, ya que el resultado depende de que las concentraciones de medicamento en los líquidos del cuerpo, sean capaces de actuar efectivamente contra las bacterias sin producir daños sobre los tejidos humanos. De aquí que todos los autores conceden particular cuidado a la Posología de los agentes sulfonamidos.

La dosificación se hace atendiendo tanto a las condiciones del enfermo, como a las características de la enfermedad que va a tratarse.

En la práctica pediátrica, las consideraciones individuales se relacionan con la edad, el peso y el estado de salud anterior del niño.

La edad tiene importancia porque, mientras más joven es el niño, tolera mejor dosis relativamente mayores de sulfonamidos.

Se ha seguido en algunas oportunidades el método de calcular las dosis conforme a la edad; éste es el procedimiento aconsejado por M. Hynes, por ejemplo. Tiene la ventaja de que en cualquier momento puede averiguarse la edad del niño y hacer el cálculo correspondiente; en cambio expone a errores en los desnutridos e hipotróficos, que teniendo una deficiencia de peso en relación a los niños normales de su misma edad, tienen la desventaja concomitante de su inferioridad funcional, y por consiguiente, no deben recibir en la misma proporción medicamentos que poseen cierto grado de toxicidad. En el extremo opuesto, un niño sobrealimentado o excesivamente desarrollado, recibiría dosis menores que las que se necesitan para su organismo.

El peso es, entonces, la mejor indicación para determinar las cantidades que corresponden a un niño, tanto en los normales, con peso adecuado a la edad, como en los desnutridos o los obesos.

Cullen y colaboradores, administrando dosis proporcionales al peso, a grupos diferentes de niños, llegaron a la conclusión de que el promedio de la concentración sanguínea de los compuestos, era más o menos uniforme en todos ellos; y que por consiguiente este método es el más recomendado.

La única dificultad que podría presentarse, sería la ignoran-

cia del peso del niño en un momento dado, sin tener la posibilidad de pesarlo inmediatamente, como ocurre en ciertos exámenes practicados a domicilio; pero en tales casos, un cálculo aproximado del peso conforme a la edad y al estado de nutrición del niño, será suficiente. (Como un recuerdo insertamos una tabla del peso aproximado de los niños en las diferentes edades.)

El estado de salud anterior a la enfermedad que haya de tratarse, debe también ser tomado en cuenta. Los que padecen de afecciones crónicas, particularmente renales y cardíacas, deben recibir cantidades proporcionalmente menores, salvo gravedad excepcional de la infección.

Con respecto a la enfermedad, hay que considerar tanto la gravedad de ésta, como su localización. Las infecciones particularmente graves, de alta morbilidad, como las meningitis, septicemias o neumonías severas, requieren dosis más elevadas que una infección gonocócica, una piodermitis o una afección crónica de las vías urinarias. Por otra parte, una infección situada profundamente o en un tejido desvitalizado, tal una osteomielitis o un absceso profundo, requieren mayores cantidades de medicamento, para lograr concentraciones locales adecuadas, que una erisipela u otra lesión superficial.

*Modo de calcular la dosis.*—Si teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, adoptamos como base para la dosificación, el peso del niño por una parte, y la gravedad de la lesión, por otra, dos tipos de dosificación pueden establecerse: uno mediano para las infecciones menos graves; y otro de dosis fuertes, para las infecciones más serias.

Para la dosificación mediana, unos autores adoptan como dosis diaria, 10 centigramos por kilo de peso, que equivalen a 46 miligramos por libra; y otros, 1 grano por libra de peso, que es igual a 65 miligramos por libra. Para saber lo que corresponde a un niño, en un día, se multiplica su peso, en libras, por 46 miligramos, si se prefiere las cantidades más pequeñas; por ejemplo: un niño que pesa 20 libras recibe 92 centigramos; si se prefiere darle un poco más, se multiplica por 65 miligramos, y al niño del ejemplo anterior, le corresponden 1.30 gramos diarios.

Este procedimiento es adecuado para los que pesan hasta 50 libras; los que sobrepasen éstas, recibirán la misma dosis que para 50.

La dosis diaria se divide en fracciones iguales, para admi-

nistrar a intervalos regulares. La mejor forma es dividir en seis porciones, y dar una cada cuatro horas, de día y de noche.

La dosis inicial del tratamiento, debe ser suficientemente elevada para alcanzar con rapidez una concentración sanguínea adecuada. Se aconseja, por consiguiente, administrar una cantidad igual a una dosis diaria, o por lo menos las dos terceras partes. En el ejemplo anterior si la dosis diaria es de 92 centigramos, la inicial deberá ser también de 92 centigramos o por lo menos de 60 centigramos; si se le dan 1.30 por día, se iniciará con 1.30 gramos o con 80 centigramos.

Para la dosificación fuerte, usada en las afecciones graves, se calculan, ordinariamente, 20 centigramos por kilogramo de peso o sean 92 miligramos por libra, o si no,  $1\frac{1}{2}$  granos, que equivalen a  $97\frac{1}{2}$  miligramos por libra. Aproximadamente podría decirse 10 centigramos por libra.

La dosis inicial también debe ser alta, y se calcula tan grande como una dosis diaria o las dos terceras partes. En este caso, la dosis diaria para un niño de 20 libras sería de 1.84 gramos a 2 gramos; dividida en seis partes iguales, para administrar una parte cada cuatro horas, tanto durante el día como durante la noche. La dosis inicial sería de 1.84 a 2 gramos o cuando menos de 1.20 a 1.40 gramos más o menos.

Para la sulfaguanidina se adopta una dosificación especial. (Ver página 77.)

— — —

Quando se usa la vía parenteral, las dosis que pueden introducirse cada vez son relativamente pequeñas, a causa de las cantidades de líquido que se requieren para las soluciones. Por razones de comodidad para el enfermo, el fraccionamiento no se hace en la misma forma.

Long y Bliss aconsejan, cuando se da sulfanilamida por la vía parenteral, una dosis inicial de 10 centigramos por kilo, o sean 46 miligramos por libra de peso, en solución al 1%, y, para las dosis siguientes, de 5 a  $7\frac{1}{2}$  centigramos por kilo de peso, o sean de 23 a 38.5 miligramos por libra, en soluciones al 1%, cada 6 u 8 horas. En nuestro ejemplo, la dosis inicial sería de 92 centigramos en 92 c. c. de agua, y las dosis siguientes de 56 centigramos en 46 c. c. de agua.

Para la sulfapiridina o el sulfatiazol sódicos, se aconseja,

como dosis inicial, 6 centigramos por kilo de peso o sean 26 miligramos por libra, y para las dosis siguientes, 3 centigramos por kilogramo de peso o sean 13.8 miligramos por libra, en solución al 5% administrada por vía intravenosa. Estas dosis se repiten cada seis horas o más. El niño de 20 libras de peso, recibiría 52 centigramos en 12 c. c. aproximadamente (por supuesto, en niños muy pequeños, no es practicable esta vía), como dosis inicial, y en las dosis siguientes 27 centigramos en 6 c. c. Otros prefieren las soluciones al 2% que son menos irritantes. Hartmann y Bennett usan esta última por vía rectal, administrando 20 c.c. como dosis inicial y 8 c. c. cada 4 horas.

Hay que tener en cuenta, que este modo de administración no debe prolongarse por mucho tiempo, y que en muchos casos se asocia a la sulfamidoterapia oral, complementando así la dosis que corresponde al peso, en 24 horas.

Una dificultad para la dosificación en los niños, es la forma de presentación comercial de estos compuestos, en pastillas de 50 o de 25 centigramos o, lo que es todavía más difícil, de  $32\frac{1}{2}$  centigramos, como ocurre con la sulfanilamida. Con frecuencia, para calcular las dosis diarias y sobre todo las fracciones, es necesario recurrir al farmacéutico, para que las pulverice y divida. Sin embargo, en la mayoría de los casos, no se necesita una exactitud tan rigurosa, y el cálculo se hace aproximadamente, dividiendo las pastillas en medios, cuartos u octavos, según las necesidades. Por ejemplo, para administrar 46 centigramos en 24 horas, se puede recurrir a una pastilla de 50, lo que no establece una diferencia apreciable.

Las dosis administradas por la vía intrarraquídea, proporcionales a la cantidad de líquido que puede inyectarse, generalmente son muy pequeñas, dado el bajo título de solubilidad de los medicamentos. Si en la meningitis, por ejemplo, se inyectan 10 c. c. de la solución de sulfapiridina sódica al 2%, la cantidad de medicamento es solamente de 20 centigramos; y si se inyecta la solución de sulfanilamida o sulfapiridina al 0.85%, en 10 c. c. habrá solamente 8.5 centigramos de medicamento.

El tipo de dosificación que hemos mencionado, es el que corresponde a los primeros días de terapia; debe mantenerse, en las afecciones agudas, por lo menos 24 a 48 horas después del descenso de la temperatura y la mejoría clínica evidente; luego se reducirá la dosis diaria en un tercio, y se dará así por 2 ó 3 días; y ya en plena convalecencia, las dosis se reducen progresivamente, aumentando los intervalos, hasta terminar dando sólo 2 ó 3 veces por día las dosis fraccionadas. Ejemplo, una bronconeumonía de mediana gravedad en un niño de 20 libras: se administra como dosis inicial 1.30 gramos (calculando 65 miligramos por libra), luego se le dan 1.30 diarios, en seis dosis de 21 centigramos cada una. Si la fiebre cae a las 24 horas, se siguen dando las mismas dosis hasta el tercer día; después se dan, dos días, 0.90 gramos diarios, más o menos, y finalmente, tres veces por día, dosis de 10 centigramos, por ejemplo. Si se sigue esta conducta, se evitan las recaídas y las complicaciones.

Cuando se trata de afecciones supurativas agudas, la dosificación primitiva se mantiene, por lo menos, dos o tres días después de la desaparición del derrame purulento; y a continuación el medicamento será suspendido progresivamente, según el criterio del médico, teniendo en cuenta que la supresión demasiado pronta, puede originar recaídas.

En principio, los tratamientos no deben ser demasiado largos, pero cuando las enfermedades son de las que, habitualmente muestran recaídas, se aconseja seguir administrando pequeñas cantidades del medicamento durante la convalecencia. Lo mismo en las infecciones de los huesos, mastoiditis o senositis, especialmente cuando el microbio causal es el estreptococo, que a veces aunque desaparezca de los cultivos por acción de la quimioterapia, puede estar latente y reaparecer al interrumpir ésta. Long y Bliss, por estas razones, aconsejan la prolongación de la terapia por un período suficientemente largo, que en total no pasa de dos a tres semanas.

Para aclarar los ejemplos, se incluye el cuadro siguiente:

TABLA NUMERO 1

TABLA NUMERO 2

TABLA NUMERO 3

PESO	DOSIS MEDIANAS CALCULADAS PARA 24 HORAS		DOSIS FUERTES CALCULADAS PARA 24 HORAS		PESO CORRESPONDIENTE A LA EDAD. (Lmit. de Nobécourt.)
	10 cgrs. por Kg. de peso o 46 mgrs. por libra de peso	1 grano por libra de peso = 65 mgr. por libra de peso	20 cgrs. por Kg. de peso o 0.92 por libra	1 grano $\frac{1}{2}$ = 97 mgrs. $\frac{1}{2}$ por libra. (Aproximadamente 10 cgrs. por libra)	
5 lbs.	23 cgrs.	32.5 cgrs.	46 cgrs.	50 cgrs.	1 eros. días..... 8 libras
10 lbs.	46 cgrs.	65 cgrs.	92 cgrs.	1 gr.	2 meses ..... 10 libras
15 lbs.	69 cgrs.	97.5 cgrs.	1.38 gr.	1.50 gr.	4 meses ..... 13 libras
20 lbs.	92 cgrs.	1.30 gr.	1.84 gr.	2 gr.	6 meses ..... 15½ libras
25 lbs.	1.15 gr.	1.625 gr.	2.30 gr.	2.50 gr.	8 meses ..... 17½ libras
30 lbs.	1.38 gr.	1.95 gr.	2.76 gr.	3 gr.	10 meses ..... 18½ libras
35 lbs.	1.61 gr.	2.275 gr.	3.22 gr.	3.50 gr.	12 meses ..... 20 libras
40 lbs.	1.84 gr.	2.60 gr.	3.68 gr.	4 gr.	2 años ..... 25 libras
45 lbs.	2.07 gr.	2.825 gr.	4.14 gr.	4.50 gr.	3 años ..... 28 libras
50 lbs.	2.30 gr.	3.25 gr.	4.60 gr.	5 gr.	4 años ..... 30 libras
	Aproximadamente 1 gr. por cada 20 libras	Aproximadamente 1 gr. por cada 15 libras	Aproximadamente 1 gr. por cada 12 libras	Aproximadamente 1 gr. por cada 10 libras	5 años ..... 34 libras
					6 años ..... 37 libras
					7 años ..... 40 libras
					8 años ..... 44 libras
					9 años ..... 49 libras
					10 años ..... 52 libras

### III.—PRECAUCIONES NECESARIAS

#### A.—Antes de iniciar el tratamiento:

Para evitarse sorpresas desagradables en el curso de la terapia, hay que cumplir ciertas recomendaciones de carácter general, y otras referentes al paciente en particular.

#### a) Prescripciones generales:

*Primera.*—Establecer el diagnóstico clínico de la enfermedad, y siempre que sea posible, el bacteriológico. No olvidar que en ausencia de diagnóstico, los ensayos pueden resultar lamentables.

*Segunda.*—Precisar la indicación de la sulfamidoterapia, es decir, cerciorarse de que estos compuestos están indicados en la infección que ha de tratarse; y no es sólo una cuestión de etiología; muchas de las infecciones bacterianas susceptibles a la quimioterapia, son suficientemente benignas para no justificar el riesgo y las molestias de este tratamiento, siendo preferible usar otros medios (Shaw).

*Tercera.*—Elegir en cada caso el compuesto que sea más adecuado, tanto por sus afinidades microbianas, como por sus otras propiedades.

#### b) Investigaciones particulares:

*Primera.*—Determinar cuidadosamente si el niño ha recibido con anterioridad un tratamiento por los sulfonamidos. En caso afirmativo, establecer el tiempo transcurrido desde la suspensión de éste; es sabido que, la repetición muy próxima, puede causar manifestaciones tóxicas. Pero lo más importante es averiguar si en el curso del tratamiento anterior, ha presentado manifestaciones de intolerancia o toxicidad, pues de haber ocurrido así, es el *único* caso en que la sulfamidoterapia está formalmente contraindicada (Long). Si, a pesar de todo, se considera de absoluta necesidad la administración de los sulfonamidos, deberá probarse previamente la sensibilización, para lo que el Doctor Long aconseja administrar una pequeña dosis de 15 a 30 centigramos, y observar al paciente durante 12 horas, en espera de las posibles manifestaciones tóxicas agudas, si éstas no se presentan, se podrá iniciar el tratamiento, con la más extremada prudencia.

*Segunda.*—En el examen clínico del enfermo se determinará con particular cuidado el funcionamiento hepático. En caso de que se encuentre hepatitis u otra afección del hígado, acompañada de ictericia, se procederá también con precaución, por la posibilidad

de complicaciones más graves. Al advenimiento de los sulfamidos, se consideraba la ictericia como una contraindicación para instituirlos; pero en la actualidad, Long estima que no lo es y que en caso necesario pueden administrarse a estos pacientes. Aún hay más, en ciertas infecciones serias por el estreptococo hemolítico en que se presenta ictericia, la sulfamidoterapia está *absolutamente* indicada; y la ictericia disminuirá en cuanto la infección sea vencida.

*Tercera.*—Se examinará cuidadosamente la función urinaria. En un principio se consideraba también la presencia de lesiones renales como contra indicación de la sulfamidoterapia; pero según el autor ya mencionado, una nefritis u otra nefropatía no es agravada por un tratamiento con estos compuestos. Muchos enfermos renales han sido tratados satisfactoriamente con ellos sin que haya evidencia de que su lesión renal fuera agravada. A este respecto hay que advertir, que algunos de los compuestos son más propicios que los otros a causar alteraciones de estos órganos, y que por consiguiente, la elección del preparado tiene mucha importancia en tales casos. Además, hay que tener en cuenta que en estos enfermos se eliminan los compuestos muy lenta e irregularmente, lo que facilita su acumulación en la sangre, la cual determina el apareamiento de fenómenos tóxicos. También se ha dicho que hay alguna probabilidad de que las lesiones de los epitelios favorezcan, en cierto modo, que se precipiten los cristales de los compuestos acetilados, formando cálculos que obstruyen los túbulos renales. Por consiguiente, si se instituye la sulfamidoterapia, se redoblará la vigilancia.

*Cuarta.*—Se estudiará la sangre del paciente, haciendo tanto la numeración de los glóbulos, como la fórmula leucocitaria y la determinación de la hemoglobina. Este examen no sólo servirá para establecer el estado de la sangre, sino para comprobar los cambios que ésta experimente en el curso de la terapia.

Si existen anemia o leucopenia, muchos clínicos aconsejan no usar los sulfanilamidos; sin embargo, el Doctor Long dice categóricamente, que tampoco deben considerarse como contraindicaciones absolutas, y que la experiencia ha demostrado que las alteraciones sanguíneas provocadas por la terapia, no son más corrientes en estos enfermos que en cualquiera otro. No obstante, la prudencia aconseja, que en dichos casos, no se usen estos compuestos, sino cuando se consideren absolutamente indispensables para salvar la vida.

Si se encuentra leucopenia moderada o anemia ligera, se podrá prescribir el medicamento, a condición de vigilar con cuidado el cuadro sanguíneo. Tampoco está contraindicada la sulfamidoterapia en la leucemia.

*Quinta.*—También se investigará si existe sensibilización para otros medicamentos; o enfermedades anafilácticas, pues aunque no contraindican el uso de los sulfamidos, imponen una vigilancia cuidadosa, ya que pueden presentarse en estos pacientes, fenómenos de sensibilización en el curso de la terapia.

*Sexta.*—Se hará un examen del aparato cardiovascular, porque los sulfamidos deben administrarse con mucho cuidado en los cardíacos, especialmente en los insuficientes. Los compuestos menos tóxicos, sulfatiazol o sulfadiazina, serán preferidos.

#### B.—*Durante el tratamiento:*

La mayoría de las manifestaciones tóxicas podrán ser prevenidas, o por lo menos satisfactoriamente dominadas, si se observan las medidas siguientes:

##### a) *Vigilancia inmediata del médico.*

Siempre que sea posible, el paciente a quien se administra sulfanilamida o uno de sus derivados, debe ser examinado diariamente por un médico. Si se trata de pacientes ambulatorios, lo que es raro si son niños, debe recomendárseles la asistencia al hospital o consultorio, con la frecuencia debida. Los tratamientos ambulatorios no deben permitirse sino cuando las personas que cuidan al niño posean alguna cultura y sean capaces de notar los síntomas y signos precoces de toxicidad, que el médico les dará a conocer, para que suspendan el medicamento y le presenten al enfermo, si éstos aparecen. No es necesario insistir en que éste no es el caso de la mayoría de las personas que entre nosotros acuden a los hospitales o consultorios públicos.

El médico recomendará, en primer lugar, que el paciente permanezca en la cama, aunque no tenga fiebre o su enfermedad le permita caminar; se ha observado que ciertos síntomas tóxicos son menos frecuentes en los que se mantienen en reposo. Las personas que cuiden al niño se encargarán de evitar que haga ejercicio excesivo.

Se vigilará particularmente el apareamiento de los síntomas precoces de intoxicación: cefalea, dolores de diferentes regiones del

cuerpo, malestar general, mareo, vahidos, etcétera, que, por lo general son síntomas de poca importancia y cesan con el reposo; pero deben llamar la atención del médico, porque son a veces precursores de las reacciones tóxicas serias.

A la inspección del enfermo el médico observará el estado de la piel: las dermatitis tóxicas son frecuentes. La coloración de los tegumentos y las escleróticas, por el peligro de la ictericia. La palidez de las mucosas, en busca de la anemia. Las escleróticas y conjuntivas deben ser revisadas cuando se administra sulfatiazol, para sorprender el apareamiento de la congestión y escozor, que son una de las manifestaciones tóxicas características de este compuesto.

También se examina la mucosa oral y la faringe; si el enfermo ha tomado el medicamento por más de una semana, y se produce un dolor medianamente fuerte en la garganta, es posible que indique el principio de una agranulocitosis, considerando que si el tratamiento ha sido correcto, una angina por estreptococo hemolítico, sería poco probable.

Es importante mantener a los enfermos durante el tratamiento fuera de los rayos del sol, o de cualquiera otra fuente de rayos ultravioleta; porque algunas erupciones en el curso de la sulfamidoterapia, son debidas a fotosensibilización. Esta medida debe prolongarse tres días después de suspendido el medicamento o hasta que se haya excretado completamente.

La fiebre puede ser el signo de alarma de una intoxicación. Por lo tanto, la temperatura se tomará lo menos dos veces al día. En las enfermedades febriles resultará difícil deslindar, cuándo la hiperpirexia es un fenómeno tóxico, y cuándo corresponde al cuadro patológico; pero en las enfermedades apiréticas o después de una remisión por efecto de las sulfaminamidas, una elevación secundaria de la temperatura, es muy sospechosa de ser un fenómeno tóxico, que puede preceder a otros más severos.

Cuando se administra sulfapiridina o sulfatiazol, requieren particular atención los síntomas urinarios; la sulfanilamida prácticamente es inocua para el riñón. Se medirá la orina eliminada diariamente; el volumen mínimo debe ser de 1000 cc., si empieza a disminuir, sin que haya descenso concomitante de la administración de los líquidos, existe una seria presunción de que los riñones estén sufriendo la acción del medicamento.

Debe examinarse la orina recientemente eliminada, para buscar los cristales de los compuestos, cuya presencia indica la posi-

bilidad de concreciones renales; sin embargo, si se excretan cantidades suficientes de orina, la aparición de éstos no debe tomarse como una indicación para suspender el tratamiento (Long). En cambio, si existe sangre en la orina, en cantidades apreciables, está indicado interrumpirlo inmediatamente.

#### b) *Cuidados dietéticos.*

La primera recomendación debe ser la de administrar líquidos abundantemente, en especial cuando se empleen sulfapiridina o sulfatiazol. Sin embargo, hay casos, en los que la concentración sanguínea se mantiene baja, a pesar de las dosis adecuadas, y no se logra un resultado favorable, en los que se puede limitar la cantidad de líquidos, siempre que no haya indicios de lesión renal.

La dieta propiamente, no requiere modificaciones especiales. Se había recomendado suprimir ciertos alimentos, como huevos o cebollas, por la creencia de que, por el sulfuro que contiene, influyeran en el apareamiento de sulfohemoglobinemia, pero estas ideas son hoy completamente desechadas (Long).

Se aconseja no ingerir alcohol, aunque no esté verdaderamente contraindicado. Por el contrario es utilidad dar alimentos ricos en vitaminas en los enfermos que, a causa de una infección aguda o crónica, reciben estos medicamentos.

#### c) *Medidas terapéuticas coadyuvantes.*

Además de las vitaminas contenidas en la dieta, es aconsejable administrar éstas en forma sintética. El Doctor Long recomienda las siguientes cantidades por día:

Vitamina A . . . . .	6,000 unidades internacionales
Clorhidrato de tiamina . . . . .	3 miligramos
Riboflavina . . . . .	3 miligramos
Acido ascórbico . . . . .	100 miligramos
Vitamina D . . . . .	100 a 200 unidades internacionales

Cuando el paciente es anémico que necesita cantidades adicionales de hemoglobina, o si surge la necesidad de introducir anticuerpos específicos, las transfusiones sanguíneas están particularmente indicadas (Lyons); pero su prescripción debe ser bien establecida.

Ya se dijo que el temor a la acidosis, observada algunas veces en el curso de la sulfamidoterapia, originó la práctica de administrar con las drogas una dosis equivalente de bicarbonato de sodio. Mu-

chos autores consideran en la actualidad, que esto es innecesario, sobre todo si se usa sulfatiazol, sulfapiridina o sulfadiazina que no causan alteraciones de la reserva alcalina. En cambio, se ha pensado que fuera de utilidad alcalinizar la orina para disminuir la precipitación de cristales de los compuestos.

En caso de cefalea se puede usar pequeñas dosis de aspirina.

En los pacientes estreñidos se recomiendan enemas, o purgantes de cáscara sagrada o aceites minerales y no purgantes salinos.

No hay razón para no administrar arsenicales a los pacientes que sufren de gonorrea y sífilis y que toman sulfanilamidos. (Nota del J.A.M.A. Ag. 19 de 1939.)

#### *Tratamiento quirúrgico*

El tratamiento quirúrgico es un poderoso ayudante de la sulfamidoterapia, siempre que se haga con una comprensión inteligente de los cambios que han ocurrido en el manejo de ciertas infecciones, pues de otro modo la vida del paciente puede ser arriesgada, por un mal aconsejado procedimiento quirúrgico precoz.

La experiencia ha demostrado que en general, es indispensable, aunque se instituya sulfamidoterapia, drenar las colecciones de pus por los métodos quirúrgicos y desbridar las heridas, lo mismo que quitar los fragmentos de tejidos desvitalizados; cuando se hace así, la convalecencia es apresurada. Sin embargo, hay que mencionar ciertas objeciones a la práctica de intervenciones coadyuvantes. Hay evidencia de que en su principio, las mastoiditis agudas simples, estrepto o neumocócicas, pueden ser dominadas con sólo los sulfonamidos y que por tanto, la trepanación ya no es la operación de emergencia que era antes. Lo mismo puede decirse de ciertas infecciones localizadas en la órbita y alrededor de ella; pero las intervenciones quirúrgicas no deben omitirse si ya se ha coleccionado el pus.

Las adenitis incipientes reaccionan en forma sorprendente a la sulfanilamida, lo que hace innecesaria la incisión precoz. Por similitud se pueden ensayar la sulfanilamida y las toracentesis repetidas en el empiema estreptocócico, antes que recurrir a la toracotomía inmediata.

Si se administra sulfanilamidos en la erisipela o la celulitis, es preferible omitir las compresas calientes o frías, pues maceran la piel y esto retarda la convalecencia. En cambio es útil emplear el calor junto con los sulfamidos en las parametritis y pelviperitonitis.

En la gangrena gaseosa el desbridamiento amplio, con intensa sulfamidoterapia, merece ensayarse antes de amputar.

#### *d) Investigaciones de laboratorio.*

Es de importancia hacer frecuentes numeraciones de los glóbulos rojos y blancos, lo mismo que fórmulas leucocitarias y determinaciones de la hemoglobina a causa de las posibles alteraciones de origen tóxico. El examen de los leucocitos es sobre todo necesario cuando la terapia es prolongada. Pero si no hay laboratorios, la falta de estos exámenes no es causa suficiente para privarse de un medio terapéutico tan efectivo como los sulfamidos, en los casos urgentes.

Es de mucho interés determinar la concentración de los sulfamidos en la sangre en el curso de la terapia. Esta es la guía más satisfactoria para la dosificación en cada paciente (Cullen y Willson). Pero tampoco la falta de este examen es una causa suficiente para no administrar los sulfonamidos. En la práctica puede suprimirse muchas veces en los niños, en los que la concentración presenta variaciones individuales muy notables, a pesar de lo cual los resultados terapéuticos son corrientemente efectivos (Cullen y Willson); pero hay casos en los que es absolutamente indispensable, y son los siguientes: 1º—Cuando administrada la dosis necesaria y en forma correcta, no se obtienen resultados satisfactorios, sólo la comprobación de la cantidad contenida en la sangre probaría la ineffectividad del medicamento. 2º—Si hay fiebre, que se sospeche provocada por el medicamento, esta determinación ayudará a dilucidar la causa, pues una cifra elevada será indicio de toxicidad. Hay que advertir, sin embargo, que no siempre los accidentes tóxicos coinciden con una concentración sanguínea alta. 3º—Cuando se administran grandes dosis y por mucho tiempo: una exagerada elevación en la sangre será señal de alarma. 4º—En los enfermos renales es el único medio de comprobar, a tiempo, la retención de estos compuestos; en ellos el examen diario es una necesidad absoluta. 5º—En los pacientes hepáticos, anémicos o leucopénicos, en los que también interesa mantener concentraciones moderadas. 6º—En las enfermedades muy graves, meningitis o septicemias, por ejemplo, en las que se necesita mantener las concentraciones elevadas constantes, sólo este examen puede permitir al médico darse cuenta de haberlas obtenido.

El Doctor-Cook dice que la dosificación en la sangre no es indispensable en los pacientes de afecciones urinarias, ya que las

dosis efectivas, son relativamente bajas, y por consiguiente, en enfermos sin taras viscerales, las cifras en la sangre son generalmente poco elevadas.

*e) Incompatibilidad con otros medicamentos.*

En un principio se consideró preferible no asociar la sulfamidoterapia con otros medicamentos como sales de oro, arsénico, piramidón, antipirina y azufre, particularmente en forma de sulfatos (Savy). La experiencia ha demostrado, sin embargo, que no hay incompatibilidades absolutas, y que pueden usarse algunas veces. Long y Bliss han empleado arsenamina, barbitúricos, aspirina, digital, sales de hierro, y sulfatos de morfina y codeína, en pacientes tratados con sulfonamidos, sin que experimentaran ninguna reacción desfavorable. También se ha mencionado la asociación con sulfato de quinina; y King, en diez y ocho pacientes que recibieron dosis sedantes de barbitúricos, junto con sulfapiridina, no observó efectos desagradables. Sin embargo, se recomienda no usar estos últimos en dosis anestésicas (Long).

La contraindicación de los sulfatos tiene como base la creencia de que favorecen la formación de sulfohemoglobina; pero Postmer niega que el azufre en combinaciones oxigenadas la produzca. Sin embargo, no se aconseja la administración de sulfatos de sodio o de magnesia como purgantes en el curso de la sulfamidoterapia, porque el desprendimiento de hidrógeno sulfurado, propio de la descomposición intestinal, se aumenta con los purgantes salinos y en esta forma, sí puede producir accidentes el azufre.

## CAPITULO III

### ASPECTOS CLINICOS DE LOS ACCIDENTES TOXICOS

#### Consideraciones preliminares

El temor a las reacciones tóxicas que puede causar la sulfamidoterapia ha sido una causa de limitación en su empleo. Es justificada la vacilación ante un medio terapéutico que se presenta como arma de dos filos; pero actualmente se ha llegado a determinar que estos compuestos ofrecen, como dice el Doctor Loñg, suficiente seguridad para entrar de lleno en la práctica habitual; porque si es cierto que pueden causar fenómenos secundarios desagradables, y aun accidentes tóxicos serios, esto es poco frecuente; y además, muchísimos medicamentos profusamente empleados, también exponen a estos peligros, los arsenobenzoles, por ejemplo, causan reacciones a veces mortales, y sin embargo nadie rehusa emplearlos, tomando ciertas precauciones.

Una conducta semejante se impone con los sulfonamidos. Por eso hemos estudiado con la mayor extensión posible este capítulo, para exponer los conocimientos actuales acerca de los accidentes y manifestaciones tóxicas de la sulfamidoterapia y su previsión y tratamiento.

Los accidentes tóxicos pueden ser clasificados según su intensidad en ligeros y benignos, medianos o moderados, y severos.

Los accidentes benignos o ligeros se traducen por malestar, laxitud, cefalea, zumbidos de oídos y sensación de vértigo; anorexia y náusea; disminución ligera del poder de combinación del anhídrido carbónico en el plasma, cianosis o disnea moderadas.

Los medianos o moderados consisten en: cianosis marcada,

disnea fuerte, vómitos serios, diarrea, dolor abdominal, dermatitis, prurito, fiebre y psicosis.

Entre las manifestaciones de los accidentes graves o severos, se incluyen neuritis, ictericia y hepatitis, anuria y hematuria, agranulocitosis y anemia hemolítica aguda.

Hay que señalar que algunos síntomas, aunque no sean por sí mismos serios, son considerados como señal de alarma de otros más graves; tales son la fiebre, cefalea intensa, congestión de las escleróticas y conjuntivas, dermatitis, neutropenia moderada y hematurias microscópicas.

En cuanto a las manifestaciones tóxicas mortales, hay que recordar que para determinar una intoxicación aguda, son necesarias cantidades excesivamente grandes, que no se emplean jamás con fines terapéuticos. Sin embargo, se han citado defunciones producidas por elixires de sulfanilamida, en los Estados Unidos en 1938; pero se determinó que la causa de la muerte fué el dietileno glicol usado en la preparación del elixir, por lo cual ha sido proscrito el empleo de estas preparaciones.

Rathery menciona un caso de muerte después de una inyección intravenosa de soluceptacina; el enfermo había recibido inyecciones iguales tres meses antes.

— — —

Conforme al tiempo de su apareamiento, hay accidentes inmediatos, precoces y tardíos. La mayoría de los accidentes benignos, aparece en los primeros días de tratamiento, y aún en las primeras horas. Los medianos, se presentan también en los primeros días, aunque algunos pueden manifestarse más tarde, como la fiebre. Los accidentes graves aparecen antes de diez días, con excepción de la agranulocitosis, que es más común después del décimoquinto día; también pueden presentarse como síntomas tardíos la cianosis, y las dermatitis.

— — —

Se admite que los accidentes mencionados pueden atribuirse, unos a intolerancia o sensibilización por la droga, y otros a verdaderas manifestaciones tóxicas, que han sido comprobadas por experimentación en animales.

Las manifestaciones de intolerancia están íntimamente rela-

cionadas con la idiosincrasia del sujeto; se presentan en las primeras horas y se manifiestan con fenómenos anafilactiformes. En un caso de Savy se observó un verdadero estado de choque, con lagrimeo, comezón y urticaria. Ordinariamente se caracterizan por eritemas, urticaria, edema de los labios y de las mucosas, cefalea violenta y aun ictericia.

Los accidentes de sensibilización pueden ser precoces o tardíos. Se han observado ciertas lesiones cutáneas, eritemas y prurito, que son determinadas por la luz o agravadas por ésta. Roger relata un caso de sensibilización por los compuestos amino-bencénicos, manifestada por enrojecimiento de la conjuntiva, lagrimeo y eritema de los párpados, que se presentó al administrar, sulfanilamida, como ya había ocurrido anteriormente con otros compuestos del mismo grupo. Long y Bliss observaron en un enfermo sensibilizado para el yodo, después de administrar 1.2 gramos de sulfanilamida, una reacción cutánea aguda que más adelante progresó hacia una dermatitis exfoliatriz.

Los accidentes tardíos de sensibilización se presentan después de un período más o menos largo de tolerancia. Savy menciona el caso de un enfermo que después de haber recibido sulfanilamida por veinte días, experimentó al vigésimo primero una crisis nitritoide al tomar la dosis acostumbrada.

Las lesiones sobre los órganos y tejidos: hepatitis, reacciones en la sangre, fenómenos renales, etcétera, son considerados manifestaciones de la toxicidad propia de los sulfamidos, como lo demuestra la experimentación.

— — —

Por su aspecto clínico consideraremos: manifestaciones nerviosas, térmicas, del equilibrio ácido básico, cutáneas, sanguíneas, hepáticas, renales, del aparato digestivo y otros síntomas excepcionales.

## MANIFESTACIONES NERVIOSAS

Son más frecuentes con sulfanilamida y compuestos sulfanilílicos, y más raros con sulfapiridina y sulfatiazol; excepcionales con sulfadiacina. Se presentan corrientemente al principio de la terapia. Pueden dividirse en benignos y severos.

Entre los fenómenos nerviosos ligeros, hay que mencionar

debilidad más o menos marcada, que puede llegar hasta la astenia; vértigo, cefalea ligera, zumbido de oídos, y sensación general de malestar. La cefalea alcanza a veces una intensidad excesiva, y debe considerarse entonces como un síntoma de alarma, anuncio de intoxicación seria. La náusea y el vómito se consideran también fenómenos de origen nervioso, pero por razones didácticas los mencionaremos entre los fenómenos digestivos.

En general estas manifestaciones son raras en los niños y excepcionales en los que guardan cama.

### Neuritis

Esta complicación de carácter grave ha sido mencionada en la terapia por la sulfanilamida (Ornstein y Furst); pero es sobre todo corriente con la disulfanilamida, la sulfanilometil-sulfanilamida y el sulfametiltiazol (Wigton y Johnson III, Bieter y colaboradores y Rost). Con el sulfatiazol se han mencionado dos casos de neuritis periférica (Evans y Spink).

Bucí menciona una neuritis del nervio óptico consecutiva a la administración de 30 centigramos de sulfanilamida.

La neuritis es a veces precoz, pero la mayoría de los casos mencionados ha ocurrido entre el 10º y 20º día del tratamiento, y aun se citan otros, en los que se presentó una semana o más después de suprimir el medicamento.

No se observa relación entre la dosis usada y la frecuencia de esta complicación. Se ha supuesto que el exceso de ejercicio o la insuficiencia de vitaminas son factores predisponentes.

Los síntomas son: debilidad muscular, parestesia o parálisis, según el grado de la lesión; trastornos de la sensibilidad y dolores de carácter neurálgico. Por lo común, la evolución es rápida y pueden instalarse parálisis serias, sobre todo en las extremidades inferiores.

Fort e Igar citan parálisis permanentes de los miembros inferiores, producidas por administración intrarraquídea de sulfanilamida y sulfapiridina. Señalan como particularmente peligroso el solu-dagenán, y exponen seis casos de parálisis y trastornos esfinterianos aparecidos 48 horas después de inyectar éste. Las parálisis, masivas desde el principio, adoptan la forma de monoplejías, pero no faltan ligeras molestias en el otro miembro. La monoplejía es

flácida, con abolición de los reflejos y trastornos tróficos acentuados: piel seca y escamosa y edema. Los trastornos sensitivos siguen la topografía de la parálisis, con una zona de hipoestesia por encima. La retención de orina es primaria; la incontinenia fecal es precedida de retenciones espásticas. Los autores admiten, con Durel y otros, la posible acción cáustica local producida por estos líquidos de elevado P<sup>H</sup>. sobre las raíces raquídeas.

El pronóstico de la neuritis es severo; la incapacidad funcional puede ser permanente y en un caso que cita Schubert, la muerte fué la terminación.

El tratamiento consiste en la inmediata supresión de la droga, aumento de la cantidad de líquidos por todas las vías y administración de vitamina B. En las neuritis con trastornos motores se instituirán las medidas ortopédicas necesarias.

### Trastornos mentales

Se presenta en ciertos casos una pasajera desorientación, y en los niños mayores se han observado confusión y estados maniáticos, pero muy raras veces serios; en los más pequeños son excepcionales. Las alucinaciones no han sido mencionados en niños, y en general las psicosis son muy raras en ellos.

El sulfatiazol y la sulfadiazina han sido citados como los que producen con relativa frecuencia estos trastornos. Por otro lado, es difícil determinar el papel que en el apareamiento de estos síntomas tienen por sí mismas, las infecciones causales.

El pronóstico de estos trastornos mentales es benigno; aún las formas más serias desaparecen al suspender la terapia.

El tratamiento de los casos benignos es reposo en cama e ingestión abundante de líquidos. Se aconseja la supresión del medicamento; pero, si la gravedad de la infección original lo exige, puede continuarse, a condición de vigilar cuidadosamente al enfermo.

### Fiebre

Desde un principio se citó la posibilidad de que la fiebre fuera una manifestación de intolerancia por los sulfonamidos. Posteriormente se ha demostrado que existe en el 10% más o menos

de los pacientes tratados con sulfanilamida; con la sulfapiridina en un 4% aproximadamente; y con el sulfatiazol en un 10%. Con sulfaguanidina y sulfadiazina es excepcional. Según Lockwood y Carey la proporción es menor en los niños: 1% en los más pequeños.

La aparición es corriente, si se da sulfanilamida o sulfapiridina, entre el 5º y 9º días, pero puede presentarse desde el 1º hasta el 30º; el sulfatiazol por el contrario, provoca la aparición más precoz.

Lockwood cita tres tipos de fiebre tóxica por los sulfonamidos: Primero, un tipo de elevación lenta con escalones, al 4º día de instituida la terapia, desaparece 24 horas después de suspender ésta. Segundo, un tipo de fiebre alta con calofríos, en el curso de las 24 horas de iniciado el tratamiento, denota poca tolerancia por las sulfonamidas. Y tercero, un tipo más raro, que puede aparecer antes de 6 horas, con dosis tan pequeñas como 60 centigramos, y que se caracteriza por elevación brusca de la fiebre, calofríos, cefalea, dolores generalizados y leucocitosis hasta de 30,000 por milímetro cúbico; este tipo traduce una grave intolerancia; es el que se presenta cuando se administran sulfamidos a sujetos que ya han tenido en otra oportunidad, fenómenos tóxicos por uno de estos compuestos. Long y Bliss señalan casos en los que hubo además una lesión erisipelatoide de la cara.

Ya se dijo que en algunas oportunidades, es difícil determinar ante un alza elevada de la temperatura, si corresponde a intoxicación producida por los sulfonamidos o si es un fenómeno de la enfermedad en curso. Es muy raro que la reacción febril tóxica, sea consecutiva a la primera dosis administrada, lo más corriente es que aparezca después de un período de tratamiento; en este caso, si la infección original ha sido dominada por la terapia, la temperatura habrá caído desde las 24 ó 72 horas, y una elevación secundaria es muy posiblemente causada por intoxicación, siempre que los síntomas primitivos hayan desaparecido. La prueba definitiva será el descenso de la temperatura a las 24 ó 48 horas de suspender el medicamento.

*Pronóstico.*—En sí misma la fiebre no presenta gravedad particular; pero se le considera como un síntoma de intolerancia, y por consiguiente la terapia debe suspenderse.

## Acidosis

Long y Bliss, en 1937, encontraron acidosis en el curso de la sulfamidoterapia, lo que fué comprobado por otros investigadores. Beckman y colaboradores dicen, que hay una evidente pérdida del sodio de la sangre y en cantidad menor del potasio, y descenso mínimo o nulo del cloro, quedando la concentración del sodio reducida, sin reposición aparente por otros componentes básicos y que un hecho notable es que estos cambios del estado ácido básico y de la estructura electrolítica del plasma, ocurren con frecuencia entre el primero y tercero días de la administración de sulfanilamida, y se mantienen hasta que la droga se suprime. Terminan diciendo, que los cambios respiratorios, las alteraciones del suero y la desaparición del sodio en la orina a intervalos cortos, consecutivos a la ingestión de una dosis grande de sulfanilamida; se traducen claramente en la llegada casi inmediata de bicarbonatos a la orina seguida del aumento gradual de la ventilación pulmonar; y que la hipernea observada durante el tratamiento, debe ser considerada como un fenómeno secundario compensador de la reducción del bicarbonato en el plasma.

Chesley considera que la disminución del poder de combinación del anhídrido carbónico en la plasma, que produce la pérdida de sodio por la orina, es una compensación al desperdicio de anhídrido carbónico por la respiración acelerada.

Carey encuentra que la acidosis no es el resultado de la sulfamidoterapia; sin embargo, su existencia, sobre todo en los niños, motivó la rutina de administrar el bicarbonato de soda asociado a los compuestos. Hartman y sus asociados han establecido también que, la sulfanilamida no produce acidosis y que la administración del bicarbonato de sodio es inútil, cuando no peligrosa, ya que en ciertos casos la hiperventilación es del tipo observado en la alcalosis.

Debe ser considerado en especial el caso de los enfermos diabéticos, con un grado marcado de acidosis. El mejor plan es administrarles la sulfanilamida en una solución molar al sexto de lactato de sodio, por la vía parenteral, para no acentuar la disminución de la reserva alcalina.

El pronóstico de estas alteraciones es absolutamente benigno.

El tratamiento en los casos muy serios, es la administración

per oral de bicarbonato de sodio, o mejor las inyecciones de la solución de lactato, mencionada antes.

## Cianosis

La cianosis es uno de los síntomas más corrientes en los enfermos que son tratados con sulfonamidos; el compuesto que parece producirla con menos frecuencia es el sulfatiazol.

Se presenta en un 50% de los adultos y 20% de los niños (Lockwood). Aparece comúnmente a las 12 horas de empezada la terapia, y siempre antes de tres días. No guarda relación con las dosis ingeridas, ni con la concentración sanguínea; se le puede encontrar tanto administrando 60 centigramos o 1 gramo de sulfanilamida, como con amplias dosis.

Se presenta en grados variables, casi siempre comienza por palidez generalizada, luego se marca el tinte cianótico de las uñas y los labios, y más tarde se extiende por la cara y el resto del cuerpo. A veces es un tinte azulado, y otras una cianosis profunda. Es un síntoma que alarma al paciente y sus familiares, aunque no es inquietante para el médico.

En nuestra corta experiencia no observamos la cianosis, tal vez en parte porque es difícil de apreciar en personas de piel morena, como la mayoría de nuestros pacientes, y no fué buscada con atención.

Concomitante con la cianosis, se nota en la sangre arterial y venosa una coloración oscura, que se ha designado como negra o café, que no desaparece si la sangre se expone al aire, o se agita con oxígeno; pero que en cambio cesa cuando se suspende el medicamento. En algunos casos al extraer la sangre para hacer la dosificación respectiva, observamos este color oscuro, pero no lo relacionamos con la cianosis.

La causa de ésta no ha sido bien establecida. En un principio se le atribuyó a la metahemoglobinemia o a la sulfohemoglobinemia; luego se pensó en la posible formación de un pigmento azul, no determinado, que tiñera los glóbulos rojos, teniendo en cuenta la poca hemoglobina transformada en metahemoglobina que se encuentra en pacientes cianóticos (Marshall, Chesley, Bensley, etcétera). Mull y Smith la han atribuido a la reducción de la hemoglobina, lo que es poco probable, ya que la sangre permanece oscura

aun agitándola con oxígeno. Actualmente parece admitido que la mayoría de los casos debe atribuirse a un pigmento no determinado, como piensan Marshall y Walz; y otros a la metahemoglobinemia. Carey y Wilson estudiando la frecuencia de ésta en lactantes y niños, encontraron variaciones muy notables, y sugirieron que está relacionada con algunos caracteres individuales: el grado de acetilización de los sulfonamidos y la absorción, que a su vez depende del carácter de la enfermedad y del tiempo de tratamiento, tomando en cuenta la cantidad de líquidos y alimentos ingeridos. Hallaron también cierta tendencia al aumento de metahemoglobina con las dosis elevadas; pero no establecieron la relación definitiva. Sólo en casos excepcionales se comprueba que sea la sulfohemoglobinemia la causa de la cianosis.

*Pronóstico.*—La cianosis es de pronóstico benigno, y salvo en el caso de sulfohemoglobinemia comprobada, no se impone suprimir el tratamiento. Lockwood cree, que en enfermos cuya proporción de oxígeno arterial es baja, cardíacos insuficientes, neumónicos o casos de lesiones traumáticas extensas, la metahemoglobinemia puede agravar la enfermedad latente.

*Tratamiento.*—Para prevenir la sulfohemoglobinemia se aconseja, no administrar purgantes que produzcan evacuaciones líquidas, porque el sulfuro de hidrógeno producido, después de su absorción, podría combinarse con la hemoglobina, sirviendo los sulfonamidos de catalizadores. Por la misma razón está recomendado mantener el colon libre con enemas, aceites de vaselina o dietas sin residuo (Archer y Discombe).

La cianosis raras veces requiere tratamiento. En los casos muy severos bastará con suprimir el compuesto sulfonamido y administrar azul de metileno, contra la metahemoglobinemia. Por vía oral se dan diariamente seis dosis de 60 centigramos en niños de menos de 20 kilogramos, y de 75 centigramos en los que pesan más. También puede usarse por la vía intravenosa, 0.1 a 0.2 de c. c. de solución al 1%, por cada kilo de peso, en inyección lenta (Levy). Además, Doughty ha preconizado la administración de 20 miligramos de ácido nicotínico, tres veces por día; Bickel aconseja hasta 50 miligramos.

La sulfohemoglobinemia requiere inhalaciones de oxígeno y transfusiones sanguíneas; sólo puede ser determinada por el examen espectroscópico.

## MANIFESTACIONES CUTANEAS

Muchos observadores han descrito las erupciones que aparecen en pacientes que reciben sulfonamidos.

Según Long y Bliss éstas se presentan en el 3% de los adultos, y el 1.6% de los niños.

Pueden aparecer tanto en los primeros días de la terapia, como tardíamente, aún después de suspendida ésta.

Cook señala dos tipos principales, uno que se presenta entre la primera y segunda semanas, en las partes expuestas a la luz, y que es consecutivo a la sensibilización de la piel por los compuestos; y otro de forma generalizada, que es verdadera manifestación tóxica, y que puede presentarse en cualquier tiempo. Savy por su parte, hacer notar que con frecuencia aparece a los nueve días, un tipo de dermatitis que él llama eritema del noveno día.

Garvin señala que no siempre coinciden con elevada concentración de los compuestos en la sangre; se ha citado un caso aparecido con 0.30 gramos de sulfanilamida.

La dermatitis puede ser aislada o asociada con fiebre y malestar general; en algunos casos hay porfirinuria concomitante.

Las lesiones más variadas han sido descritas. Las más frecuentes son de tipo morbiliforme, que Schewentker y Heman describen como "pequeñas lesiones máculopapulares, ligeramente elevadas sobre la piel no afectada que las rodea, de color rojo, que no se borran comprimiéndolas y semejan bastante el sarampión; con frecuencia se extienden a todo el cuerpo, pero hay casos en que se limitan a las regiones glúteas y a las piernas; muy raras veces se encuentran en las palmas de las manos y plantas de los pies. Generalmente no existe prurito". En la observación número 20 tuvimos oportunidad de ver una dermatitis de este tipo.

También se han mencionado erupciones: escarlatiniformes y maculopapulares extensas, con picazón (Mervil y Archinard); variceliformes (Levin); flictenulares (Epstein); purpúricas, tanto aisladas como en combinación con hemorragias de diferentes órganos (Russel y Page, Markel y Rike, y Blake); eritematosas (Frank y Neuman y Charlit); erisipelatoides; y finalmente tipos de edema angioneurótico y de urticaria (Salvin).

Ha sido señalado un tipo particular, semejante al eritema nudoso, que es consecutivo a la administración de sulfatiazol, y que se presenta en forma de pápulas suaves, gruesas, rojas, elevadas, de

2 ó 5 centímetros de diámetro, más frecuentes en la cara de extensión de la pierna y el antebrazo, raras en el muslo y el brazo; que al desaparecer no dejan manchas ni descoloración como el verdadero eritema. Se le encuentra tanto aislado como en combinación con una forma de urticaria, por lo que se ha supuesto que las lesiones nudosas, no son sino una forma más avanzada de aquélla. (Havilland y Long y Volini.)

Una manifestación excepcionalmente severa es la dermatitis exfoliatriz. En nuestras observaciones números 48 y 49 citamos dos casos en que se presentaron con todas sus características; más tarde tuvimos oportunidad de ver otro de extraordinaria gravedad, atribuido también a los sulfonamidos, aunque sin suficiente prueba.

La duración de las dermatitis es muy variable; hay unas transitorias, pero las formas graves suelen ser prolongadas.

*Pronóstico.*—Por sí mismas las lesiones cutáneas no son de pronóstico severo, salvo las de tipo purpúrico y exfoliatriz; pero en todos los casos se recomienda la supresión del medicamento, por temor a las complicaciones más graves, que generalmente las acompañan.

Particular interés tiene el apareamiento, casi siempre precoz, de estas lesiones, en pacientes que ya han sufrido accidentes tóxicos por los sulfonamidos en otra oportunidad; cualquiera que sea su grado, indican grave intolerancia contra éstos, y deben ser suprimidos inmediatamente.

*Tratamiento.*—Las dermatitis tóxicas desaparecen al suprimir los compuestos y acelerar su eliminación pero si se sospecha que hay sensibilización, el hiposulfito de sodio y el calcio pueden ser ensayados.

Profilácticamente se aconsejará a los enfermos no exponerse a la luz del sol, ni a los rayos ultravioleta.

## REACCION SOBRE LA ESCLEROTICA Y LA CONJUNTIVA

Havilland y Long en 6 de 78 enfermos tratados con sulfatiazol, encontraron una congestión esclero-conjuntival, marcada sobre todo en las regiones del ojo expuestas a la luz. En tres casos el más afectado era el ojo próximo a la fuente luminosa (ventana, por ejemplo), ya solo o ya acompañado de lesiones en el otro. Volini encontró conjuntivitis marcada, estando las conjuntivas pal-

pebral y bulbar intensamente congestionadas con edema de los párpados y supuración. A veces existe pronunciada fotofobia, ardor y lagrimeo.

Casi siempre estos accidentes se asocian con lesiones cutáneas; pero pueden aparecer aislados.

No se ha observado que quede posteriormente sensibilización a la luz.

*Pronóstico.*—El pronóstico de la complicación ocular no es grave; pero está indicada la supresión inmediata del sulfatiazol por temor a accidentes tóxicos mortales.

*Tratamiento.*—En general no es necesario; y después de suspender el tratamiento y activar su eliminación se logra el restablecimiento completo.

## ALTERACIONES EN LA SANGRE

### *Modificaciones de los glóbulos blancos.*

Las alteraciones que causan los sulfonamidos sobre los glóbulos blancos, pueden considerarse unas benignas y poco frecuentes, y otras severas, también raras. Un ligero descenso del número total de los leucocitos, acompañado o no de neutropenia ha sido observado, tanto con la sulfanilamida, como con sus derivados, por algunos autores; sin embargo, Campbel no pudo comprobar estas alteraciones; y Long y Bliss analizando sus resultados en 468 pacientes encontraron, que cuando hay disminución poco marcada de los leucocitos, se inicia el retorno a la normal, tan pronto como se establece la mejoría, y que alcanza su cifra habitual cuando la infección está dominada; tampoco notaron modificaciones de la fórmula. Estos autores creen, que fuera de las reacciones tóxicas de granulocitopenia maligna, no existe un efecto directo constante de los sulfonamidos sobre los leucocitos; eso no obstante, se ha sugerido que el sulfatiazol pudiera ejercer cierta acción depresora. En nuestras observaciones, en 7 casos encontramos ligera neutropenia y en uno, leucopenia marcada.

El caso contrario, de hiperleucocitosis, es excepcional; se encuentra sobre todo asociado a la anemia hemolítica.

Las modificaciones ligeras, benignas, mantendrán alerta la atención del médico, por la posibilidad de que se instale una granulocitopenia severa.

Merece particular interés, tanto por su pronóstico, como por la dificultad de diagnosticarla sin la ayuda de laboratorio, esta *granulocitopenia maligna*, que en casos extremos es verdadera agranulocitosis. Según Long, la frecuencia relativa con que la producen los diferentes compuestos es: la sulfanilamida en 0.1%, la sulfapiridina en 0.3%, y el sulfatiazol con mayor rareza; no ha sido mencionada con la sulfadiazina.

Según Carey, aparece muy raramente en los niños. Dolgopol y Hobart mencionan tres casos graves en éstos, siendo uno fatal. No parece tener relación ni con el sexo, ni con la enfermedad, ni con las cantidades ingeridas; aunque es más frecuente cuando se prolonga la terapia.

Casi siempre se presenta en la tercera semana, particularmente el 17º día; pero puede aparecer desde el 6º hasta el 35º día.

Es de notar que la agranulocitosis puede aparecer aún algunos días después de suprimida la medicación, por lo que se deberá vigilar estrechamente a los enfermos que hayan recibido sulfonamidos, por periodos largos, al suspender éstos.

El cuadro sintomático no es siempre igual. En la mayoría de los casos la fiebre precede a la caída de los glóbulos blancos y la acompaña después. A medida que se acentúa la granulocitopenia, aparecen los síntomas concomitantes, petequias, hemorragias subcutáneas, angina necrótica y dolores generalizados.

La fórmula demuestra la baja alarmante de los granulocitos, en algunos casos la desaparición completa de éstos (Garvin y Pringle y Dockeray). En un caso de los nuestros, llegaron a 5 neutrófilos y 95 linfocitos por 100.

La leucopenia es también muy marcada, Long y Bliss encontraron de 200 a 3,300 leucocitos por mm<sup>3</sup> en 9 casos observados; y una enferma de Garvin tenía 400 por mm<sup>3</sup>, todos linfocitos.

La anemia asociada se encontró en algunas observaciones. No es rara la asociación con una dermatitis; en nuestra observación número 48, ésta se presentó con caracteres muy serios, en forma exfoliativa.

La causa directa de la agranulocitosis no es conocida; pero la mayoría de los autores la relacionan con las dosis elevadas y la administración prolongada; Long y Bliss notaron, que esta complicación aparecía después de 18 días de tratamiento. Garvin cita un caso aparecido con la administración de 56 gramos de sulfanilamida, otro con 100 gramos, y un tercero ocurrido con sólo 15 gramos. En-

tre las observaciones revisadas por Pringle y Dockeray había desde un caso producido por 18 gramos, recibidos en quince días, hasta otro debido a 80 gramos en diez y siete días; el promedio de dosis era de 53 gramos en catorce días. En un caso de Kenedy y Finland se administraron más de 100 gramos en cuatro semanas. De donde puede deducirse, que efectivamente, influyen las dosis altas y tomadas por largo tiempo.

También se ha pensado en la posible acción nociva de la asociación de otros medicamentos a los sulfanilamidos (Savy); y Lockwood, hace notar, que la enfermedad que motiva la terapia, puede tener cierta influencia en el apareamiento de esta complicación. Da Silveira sugiere que pudiera atribuirse al anillo benzenico, recordando los efectos del benzol sobre los leucocitos. No ha sido demostrada una acción electiva de los sulfonamidos sobre la médula ósea.

Tratando de aclarar estos problemas, se ha probado a reproducir la agranulocitosis, en los pacientes curados, administrando de nuevo los sulfonamidos; los resultados fueron negativos en los experimentos de Long y Bliss y de Schwentker, a pesar de grandes dosis administradas; en cambio Jones y Miller relatan un caso en que después de haberse recuperado de una agranulocitosis, el paciente presentó neutropenia en dos oportunidades, en que se insistió en darle sulfanilamida. La inconstancia de las recaídas, parece demostrar que los sulfonamidos producen la granulocitopenia por un mecanismo diferente del que siguen otros medicamentos que también la causan.

*Pronóstico.*—El pronóstico de la granulocitopenia aguda es severo; casos mortales han sido citados por Garvin, Long y Bliss, Kracke, etcétera, usando tanto sulfanilamida, como sulfapiridina; y uno de Kenedy y Finland con sulfatiazol.

La curación puede lograrse, siempre que se instituyan a tiempo adecuadas medidas terapéuticas. Parece que el pronóstico es mejor en los niños y en general en los enfermos más jóvenes y fuertes. En nuestro caso mencionado, la curación fué completa y relativamente pronta.

*Prevención y tratamiento.*—Si la agranulocitosis aguda se presenta en los primeros días de instituida la terapia, es imposible prevenirla; pero como esto es raro, la prevención será no administrar tratamientos demasiado largos con altas dosis.

Cuando la administración pasa de 10 días, el examen de

glóbulos blancos debe practicarse diariamente; y se considerará un descenso de los granulocitos, como señal de alarma. En el mismo sentido se interpretarán, la elevación secundaria de la fiebre, y el apareamiento de cianosis tardía; que con frecuencia preceden a la caída de los glóbulos blancos.

El tratamiento tiene como base la eliminación rápida del compuesto, para lo cual se suspende éste y se aumentan los líquidos, por todas las vías. Practicar transfusiones sanguíneas, y administrar pentanucleoide y extracto de médula ósea, son las medidas terapéuticas aconsejadas. Es conveniente elevar el contenido de la dieta en vitamina C., y aún inyectar diariamente, por vía intravenosa, 500 miligramos de ácido ascórbico. Si hay angina evidente, pueden ensayarse aplicaciones tópicas de perborato de sodio o de neo-arsenamina.

### Modificaciones de los glóbulos rojos

Aparte de la anemia hemolítica, complicación grave, se ha mencionado, en el curso de la terapia por los sulfonamidos, un ligero descenso transitorio de los hematíes y la hemoglobina, en más o menos un 3% de los pacientes (Cook, Jennings y South Well-Sander, Long y Bliss). Van Slyke señaló disminución de la hemoglobina, en un 50% de casos tratados con sulfapiridina. Campbell citó el aumento de los reticulocitos, sin otras modificaciones de los hematíes, en el curso de la sulfamidoterapia. Por el contrario, Bigler y Briton y sus colaboradores, no hallaron alteraciones apreciables de los glóbulos rojos.

En nuestra corta experiencia, encontramos ligero descenso de los glóbulos rojos en varios de los casos en que se hizo la numeración; y en una oportunidad se presentó marcada anemia en un paciente, pero se logró su restablecimiento con las medidas terapéuticas adecuadas; además un caso de anemia hemolítica aguda.

*La anemia hemolítica aguda* es una complicación grave, que fué señalada por Harvey y Janeway, y confirmada por Wood, Jr. y otros muchos.

Se presenta, en la mayoría de los casos, entre el primero y quinto día de instituida la terapia. Parece más frecuente en los niños; Wood, Jr., la estimó en 8.3% en comparación con 2.4% en adultos. Principia después de administrar pequeñas cantidades, y no

parece relacionada ni con la concentración sanguínea, ni con la acidosis. Ha sido producida tanto por la sulfanilamida como por la sulpiridina y el sulfatiazol; probablemente es muy rara con los sulfonados. El caso observado por nosotros, se presentó después de dos días de administración de sulfanilamida, 12 gramos en un paciente con graves taras patológicas (tuberculosis y enfermedad de Hodgkin), habiendo sido fatal.

La anemia es precedida generalmente de malestar, debilidad y náusea. El cuadro clínico de anemia hemolítica aguda, se presenta con ictericia, generalmente intensa esplenomegalia, hepatomegalia, y fiebre. Aparece urobilinuria, y a veces hemoglobina libre en el suero y la orina, y porfirinuria.

Los característicos cambios de la sangre son: caída brusca de la hemoglobina, hasta 20 ó 30% en 24 ó 72 horas; descenso de los glóbulos rojos a veces muy marcado y aumento de los reticulocitos; se han mencionado anisocitosis y poiquilocitosis (Moeshlin). La numeración total de los leucocitos puede subir hasta 50 y 60,000 por mm<sup>3</sup>. Se ha notado la aparición de formas jóvenes de leucocitos, junto con gran número de normoblastos. Las plaquetas no están modificadas. Se han citado casos de marcha más lenta en que la hemoglobina llega hasta 10 a 20%, que se presentan a la segunda o tercera semanas de tratamiento (Garvin).

Las lesiones anatómicas encontradas en la autopsia de un caso de Koletzky fueron: palidez difusa de todas las vísceras, ictericia y acumulación de pigmento férrico en el hígado y el bazo; lo que no es específico de la anemia por sulfanilamidos. Wood encontró hiperplasia eritropoyética de la médula ósea.

El mecanismo que produce la anemia no ha sido aclarado; no parece relacionada con las dosis, pues se han citado casos producidos por 10 centigramos por kilogramo de peso en 24 horas; y en cambio otros pacientes que toman cantidades mucho mayores no la presentan. Tampoco influye el tiempo de administración; la mayor parte de casos ocurre entre 24 y 72 horas de instituida la terapia, pero se ha presentado después del 20º día del tratamiento (Nelson y Scott, Young).

No parece tampoco que los sulfonamidos ejerzan acción directa sobre la médula ósea; Wood, como ya dijimos, encontró hiperplasia eritropoyética; y Paul y Limarzi demostraron aumento del volumen de los corpúsculos sanguíneos, con ligera preponderancia de normoblastos y células en la fase ortocromática, en los

pacientes que recibían sulfanilamida, haciendo punciones esteriles. Esto parece probar que no está disminuido el poder hematópoyético de la médula.

Koletzky, Watson y Spink creen, que la anemia hemolítica aguda, que producen los sulfanilamidos, resulta de la destrucción periférica de los eritrocitos, ya sea por acción directa de los medicamentos, o por intermedio del sistema retículo endotelial; o bien por una aceleración del metabolismo de la hemoglobina. Long menciona la posibilidad de que los compuestos lesionen la membrana de los glóbulos rojos.

Lockwood dice, que no hay que despreciar la influencia que podría tener la enfermedad causal en la producción de la anemia.

*Pronóstico.*—El pronóstico de esta complicación es grave, casos mortales han sido relatados por H. Wood, Koletzky y otros; sin embargo, en la mayoría, evoluciona favorablemente y se obtiene un rápido restablecimiento, cuando se suspende el medicamento y se trata adecuadamente, gracias a la capacidad compensadora de la médula ósea.

El pronóstico es más severo, mientras más avanzado es el grado de anemia.

*Prevención y tratamiento.*—Dado su apareamiento en los primeros días de la terapia, la numeración de los glóbulos rojos debe ser hecha con frecuencia en la primera semana, lo mismo que la dosificación de la hemoglobina para reconocer el principio de la anemia. Si los exámenes de laboratorio no son posibles, los signos clínicos: fiebre y palidez e ictericia, con hepatomegalia, así como la coloración de la orina, serán indicios para suspender la terapia.

El tratamiento de la anemia confirmada, es la suspensión de la droga y el aumento de líquidos para acelerar la eliminación. Para facilitar la excreción de la hemoglobina libre que puede obstruir los tubos renales causando oliguria y anuria, en casos de hemolisis intensa, se recomienda, además, la alcalinización de la orina. Las transfusiones, en el número necesario, están indicadas siempre que la hemoglobina baja del 50%. A veces la hemolisis continúa por 2 ó 3 días después de la transfusión; esto confirmaría la hipótesis de la destrucción directa de los glóbulos por los compuestos, que cesaría al completar la eliminación. El hierro, en forma de protoxalato puede administrarse durante la convalecencia.

## COMPLICACIONES RENALES

En el curso de la sulfamidoterapia pueden presentarse hematurias micro y macroscópicas, oliguria, y en casos extremos, anuria con azotemia. Ciertos preparados tienen particular propensión a causar daños en los riñones, entre éstos la sulfapiridina, la sulfapiridina y el sulfatiazol sódicos; según Long, la proporción en que se presenta hematuria es de 8% con la sulfapiridina y de 2.5% con el sulfatiazol; y anuria en un 0.3% con la primera y 0.7% con el segundo. Garvin y Cutts y colaboradores creen que son más frecuentes con el sulfatiazol; y que no están en relación tanto con las dosis recibidas, como con la excreción y la acetilización de los compuestos, en lo que hay variaciones individuales muy notables; por eso su frecuencia es diferente, aún con dosis iguales. Encontraron los cristales de sulfatiazol, en la orina de los pacientes, en un 61% contra 28% de la sulfapiridina; tal vez por las dosis relativamente mayores de sulfatiazol que usaron.

Estas complicaciones no son raras en los niños; Carey las señala en el 1%; Snapper y Tsao y sus asociados también las mencionan. Aparecen generalmente en la primera semana.

La hematuria es a veces masiva; pero generalmente es en pequeña cantidad, y puede pasar inadvertida. La oliguria precede corrientemente a la anuria; pero se han mencionado casos en que ésta aparece de súbito. En algunas oportunidades se presentan cólicos renales; pero en otras, los trastornos urinarios son la única manifestación. Los cálculos formados por los derivados sulfamídicos son permeables a los rayos X, por lo que éstos no son de utilidad en el diagnóstico.

La causa de estos accidentes, parece ser la precipitación de los cristales de los compuestos libres y más todavía de los acetilados, en la orina. La hematuria es debida al traumatismo que causan en la mucosa estos cristales de agudas aristas; y la oliguria y la anuria, son el resultado de la obstrucción parcial o total, causada por los cálculos y concreciones que forman los cristales.

**Pronóstico.**—El pronóstico de la hematuria ligera, es benigno, pero se aconseja la suspensión del medicamento; cuando hay hematuria abundante, o anuria con azotemia, el pronóstico es severo, si no se trata debidamente.

**Prevención y tratamiento.**—La prevención de estas complicaciones graves, es mantener constante la cantidad de orina excre-

tada en 24 horas. Por esto debe vigilarse el volumen total diario e investigar, en ésta, los cristales de los compuestos acetilados; sobre todo tiene importancia la cantidad, porque aún habiendo cristales, se puede continuar la terapia, si la orina no disminuye.

Si hay hematuria apreciable se suprime el medicamento y se administran abundantes líquidos. Cuando hay oliguria se debe aumentar la ingestión de líquidos, y si esto no basta, se suspenden los medicamentos y se introducen líquidos por vía parenteral. Tal conducta evita que se instale la anuria; pero si no se ha practicado a tiempo, y se presenta esta temible complicación, el tratamiento eficaz es el lavado de los cálculos y uréteres con agua destilada o solución clorurada, caliente, mediante la sonda ureteral; con lo que se logra la curación en todos los casos.

## Trastornos digestivos

La acción tóxica de los sulfonamidos se manifiesta en el aparato digestivo por náusea, vómitos, diarrea y dolores viscerales.

La náusea es uno de los síntomas más constantes cuando se emplea sulfapiridina: se observa en casi todos los que la toman; es menor su frecuencia con la sulfanilamida y los compuestos sulfanilílicos; y es más rara con el sulfatiazol y la sulfadiazina. El vómito es en especial frecuente con la sulfapiridina.

Ambos síntomas no son raros en los niños, sobre todo en los lactantes. La mayoría de las veces están acompañados de anorexia.

La diarrea se observa más, cuando se administra sulfanilamida, que sulfapiridina o sulfatiazol.

La intensidad de estas alteraciones es variable; por lo común son ligeras y desaparecen espontáneamente en el curso de la terapia, pero en algunos casos el vómito adquiere tan extraordinaria severidad, que no sólo dificulta la administración del medicamento, sino también la alimentación.

La causa de la náusea, el vómito y la anorexia, no es una acción irritativa local, sino un efecto de los sulfonamidos sobre los centros nerviosos (Long y Levy).

El pronóstico es benigno, y sólo en caso de vómitos severos en extremo, es obligatoria la suspensión de la terapia.

**Tratamiento.**—Muchas veces desaparecen espontáneamente, con sólo el reposo en cama. Para disminuir los vómitos, se admi-

Si se considera la frecuencia relativa de los accidentes entre sí, tenemos, que los síntomas nerviosos benignos, la náusea, el vómito y la cianosis, son los más frecuentes; las dermatitis y la fiebre bastante comunes; las lesiones hemáticas, raras, y las restantes manifestaciones, excepcionales.

Con excepción de la agranulocitosis, la mayoría de los accidentes graves ocurre en los diez primeros días de terapia; como hacen notar Long y Bliss, esto tiene importancia en los tratamientos que deban ser prolongados, pues el temor de las intoxicaciones no obligará a suspenderlos antes de tiempo, cuando se trate de infecciones que pueden presentar recaída.

Finalmente se encuentra que, con excepción de la anemia hemolítica aguda, todas las manifestaciones tóxicas, son más raras en el niño que en el adulto. En consecuencia, se deben considerar los sulfonamidos, como un medio terapéutico suficientemente seguro para ser incluidos en la medicina infantil.

## TERCERA PARTE

### OBSERVACIONES CLINICAS

A continuación expondré 50 casos en los que se usó la sulfanilamida y algunos de sus derivados, especialmente el sulfatiazol.

La mayoría de las observaciones fueron tomadas por mí en las salas de niños del Hospital General. En todos los enfermos tratados en ellas, se dosificaron los compuestos conforme al peso; calculando, en la mayoría de los casos, como dosis diaria, 1 gramo por cada 15 libras (que equivale a 1 grano por libra, usado por los autores ingleses y americanos); en otros, 50 miligramos por libra; y, finalmente, en un pequeño número, 46 miligramos por libra (lo que equivale a 10 centigramos por kilo).

La administración de dichos medicamentos fué siempre por vía oral, y dividiendo la dosis diaria en fracciones que se tomaban a intervalos de 4 horas, desde las 5 de la mañana hasta las 9 de la noche; hubo que omitir la dosis correspondiente a la 1 de la mañana, por falta de servicio nocturno en el Hospital.

Los exámenes de laboratorio practicados, fueron numeraciones globulares y fórmulas diferenciales en casi todos los casos. Sólo hemos copiado los datos de importancia en relación a la sulfamido-terapia; mencionando especialmente las cifras encontradas al principio y al final de ella.

Debemos hacer notar que, para interpretación de éstas, hay que tomar en cuenta la posibilidad de pequeños errores de los exámenes, que no siempre fueron hechos en las condiciones ideales; pero que en todo caso son una guía valiosa.

La dosificación del medicamento en la sangre se hizo en la mayoría de los casos.

La identificación de los microbios causales sólo fué practicada en las afecciones gonocóccicas.

Además de los casos seguidos personalmente en el Hospital, mencionamos algunos que pertenecen a una época anterior; pero que aparecen consignados en los libros de registro respectivos y que fueron tratados por el Doctor Cofiño, quien amablemente me permite incluirlo en este trabajo. (Números 8, 48 y 49.)

Otros casos son de pacientes, no asilados en el Hospital; pero siempre bajo la vigilancia del Doctor Cofiño, y son los que aparecen con los números 2, 31, 37, 38, 39 y 40.

### Casos clínicos

#### *Observaciones tomadas en las Salas de Medicina y Cirugía de Niños y Cirugía de Niñas del Hospital y casos particulares.*

##### Caso N° 1.—Medicina de Niños.—*Erisipela.*

J. F.; 2 años; 20 libras 4 onzas.

Es admitido por erisipela de la pierna derecha; las lesiones locales son muy marcadas y el estado general está ligeramente alterado, la fiebre alcanza 38° 5' C.

Se instituyó el tratamiento con sulfatiazol (Lederle) el 23 de septiembre: dosis inicial 1 gramo; y 1 gramo por cada 15 libras aproximadamente como dosis diaria durante tres días; el cuarto día 1 gramo; el quinto 75 centigramos y el sexto 50 centigramos.

La efectividad del tratamiento fué notoria, a las 24 horas los síntomas locales habían mejorado notablemente, a las 48 horas descendió la fiebre y al cuarto día de tratamiento el niño estaba curado.

No hubo complicación.

*Exámenes de laboratorio.*—El 24 de septiembre numeración globular 4.170,00 g. r.; 18,500 g. b.; 100% hemoglobina. Fórmula: 88 granulocitos  $\times$  100.

El 6 de octubre: numeración y fórmula normales.

La concentración sanguínea, en miligramos por 100 c. c., a las 20 horas de la dosis inicial fué de 3.37 y el tercer día de 1.56.

*Exámenes de orina.*—El 24 de septiembre, trazas indosificables de albúmina.

El 6 de octubre, orina normal.

##### Caso N° 2.—Particular del Doctor Cofiño.—*Escarlatina.*

O. K.; 8 años; peso, 54 libras.

El 8 de mayo de 1942 fué examinada, presentando un cuadro típico de escarlatina con la erupción y angina características y fiebre de 39° 6'.

El 11 de mayo se instituyó el tratamiento con sulfanilamida. Se calculó la dosis diaria de 50 miligramos por libra de peso. Durante siete días recibió 2.92 gramos en 24 horas y luego fué disminuyéndose progresivamente hasta que se suspendió el 31 de mayo, habiendo ingerido un total de 39.65 gramos.

El efecto de la terapia sobre la marcha de la escarlatina pareció muy poco demostrativo, la fiebre persistía el 27 de mayo. Pero puede tal vez considerarse como un efecto de la terapia la falta de complicaciones graves.

Accidentes tóxicos: propiamente no puede decirse que haya existido ninguno, a pesar de las altas dosis recibidas, solamente se observó un ligero descenso de los glóbulos rojos, que fué rápidamente reparado por una transfusión sanguínea, practicada el 20 de mayo.

##### *Exámenes de laboratorio.*—Numeraciones globulares:

13 de mayo: 4.350,000 g. r.; 16,400 g. b.; 84 neutrófilos  $\times$  100; 85% hemoglobina.

18 de mayo: 3.500,000 g. r.; 26,700 g. b.; 75 neutrófilos  $\times$  100; 80% hemoglobina.

23 de mayo: 4.500,000 g. r.; 20,500 g. b.; 73 neutrófilos  $\times$  100; 80% hemoglobina.

Concentración sanguínea el tercer día de tratamiento: 6.6 miligramos por 100 c.c.

Exámenes de orina 18 y 25 mayo: normales.

##### Caso N° 3.—Medicina de Niños.—*Neumonía.*

M. M.; 3 años; 25 libras.

Se instituye la terapia por el diagnóstico comprobado radiológicamente, de neumonía lobar izquierda. La fiebre es de 40° C. y el estado de postración muy marcado.

El 13 de agosto de 1941 se comienza la administración de

sulfapiridina (Lederle). Se calcula una dosis de 1 gramos por cada 15 libras para 24 horas. La dosis inicial fué de 75 centigramos y la dosis diaria durante tres días de 1.75 gramos, el cuarto día se administra 1.25 gramos y en los siguientes se disminuye hasta 25 centigramos, el séptimo día. La dosis total en los siete días fué de 7.50 gramos.

El resultado fué satisfactorio: 24 horas después de instituida la terapia, la temperatura bajó a 27° 5' C. y alcanzó la normal el tercer día. Los signos auscultatorios y radiológicos persistían el cuarto día y desaparecieron hasta el octavo.

**Complicaciones.**—Desde el primer día de administración del medicamento hubo vómitos frecuentes, agravados al segundo día, la intolerancia por los alimentos era casi completa, apenas retenía pequeñas cantidades de leche. Se administró una poción antiemética mentolada, disminuyó el vómito, pero no desapareció sino hasta la suspensión completa de la sulfamidoterapia.

**Exámenes de laboratorio.**—El 11 de agosto numeración globular: 4.550,000 g. r.; 22,400 g. b.; 80% hemoglobina. Fórmula: 72 granulocitos  $\times$  100.

El 17 de agosto: 3.510,000 g. r.; 10,000 g. b. Fórmula: 81 granulocitos  $\times$  100.

La concentración sanguínea fué la siguiente: en miligramos por 100 c.c., 3.65 el segundo día; 3.58 el tercero; 1.58 el cuarto; 1.44 el quinto; y el octavo día 0.12, veinticuatro horas después de suspendida la terapia.

**Exámenes de orina.**—El 12 de agosto, ligeras trazas de albúmina. Normal el 16.

— — —

#### Caso N° 4.—Medicina de Niños.—*Bronquitis aguda.*

J. M. Ch.; 5 años; pesa 21 libras 8 onzas.

El niño se encuentra en la sala, por trastornos debidos a carencias múltiples; presenta el 1° de septiembre fiebre y tos; se hace el diagnóstico de bronquitis aguda.

Se instituyó el tratamiento con sulfatiazol (Lederle), calculando 1 gramo por cada 15 libras. Se administró la dosis de 1 gramo; y durante dos días la dosis diaria fué de 1.50 gramos, no habiendo mejorado los signos clínicos, se administró sulfapiridina a la misma dosis diaria y a las 24 horas la temperatura bajó a la normal y todos los síntomas desaparecieron; en consecuencia la terapia se suprimió

al sexto día. La cantidad total ingerida fué de 6.50 gramos de ambos compuestos en seis días.

El resultado con sulfatiazol no fué satisfactorio; en cambio la sulfapiridina determinó la caída de la fiebre a las 24 horas, aunque no puede excluirse el carácter benigno de la afección que podría haber cedido espontáneamente.

No hubo complicaciones.

**Exámenes de laboratorios.**—27 de agosto, numeración globular: 2.800,000 g. r.; 9,750 g. b.; 80% hemoglobina. Fórmula: 71 granulocitos  $\times$  100.

El 10 de septiembre, se encontró ligero aumento de los hematíes y ninguna alteración de la fórmula.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué: el segundo día, 1.58; el cuarto día, 3.01; y el sexto día, 1.31.

**Exámenes de orina.**—Los exámenes de orina, el 2, el 3 y el 4 de septiembre, orina normal.

**Exámenes de Rayos X.**—El 1° de septiembre el informe fué: "aumento de densidad del pulmón derecho, hilio correspondiente ensanchado".

El 5 de septiembre: "ligero velo del pulmón derecho".

— — —

#### Caso N° 5.—Cirugía de Niños.—*Congestión pulmonar de origen gripal.*

A. C.; 2 años y medio; 19 libras.

Se encuentra en la sala, tratado por carencias múltiples; el 9 de septiembre de 1941 presentó una afección aguda respiratoria, con 40° C. de temperatura, tos y postración. Los signos radiológicos mostraron ligera densidad del pulmón derecho, sospechosa de ser un foco neumónico. Los signos auscultatorios se limitaron a presencia de estertores subcrepitantes, finos y medianos en el mismo lado. Se administró sulfatiazol (Lederle).

El 10 de septiembre se inició el tratamiento con una dosis diaria de 1 gramo por cada 15 libras; dosis inicial de 75 centigramos e ingirió 1.25 gramos durante dos días. Luego fué disminuída, primero a 50 centigramos y luego a 25, el cuarto día en que se suspendió.

El resultado fué muy satisfactorio; la temperatura bajó completamente antes de 48 horas y desaparecieron los demás síntomas;

un nuevo examen radiológico dió datos semejantes al anterior, sin comprobar la presencia de foco neumónico; por tanto se consideró como congestión pulmonar probablemente de origen gripal.

No hubo complicación.

*Exámenes de laboratorio.*—El 10 de septiembre, numeración globular: 3.450,000 g. r.; 12,500 g. b. No se hizo la fórmula.

El 13 de septiembre se halló igual el número de glóbulos rojos y 7,000 glóbulos blancos. Fórmula: 55 granulocitos  $\times$  100.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. a las 24 horas de administrada la primera dosis fué de 1.77; a las 48 horas, 4.98.

*Exámenes de orina.*—El 9 de septiembre orina normal, excepto trazas de pigmentos biliares; igual el 10 y el 11 de septiembre.

*Exámenes de Rayos X.*—Los inofrmes dicen:

Septiembre 9.—"Ligera densidad del campo medio del pulmón derecho. ¿Foco neumónico?"

Septiembre 13.—"El mismo aspecto del examen anterior. No se confirma la existencia de un foco neumónico."

— — —

Caso N° 6.—Medicina de Niños.—*Estomatitis simple.*

N. de L.; 4 años; 29 libras.

El tratamiento se instituye por estomatitis, aparecida en el curso de un estado de policarencia. Las lesiones ulcerosas son evidentes, sobre todo en el lado derecho de la boca.

La terapia se principia el 14 de agosto de 1941 con Cibazol (sulfatiazol). La dosis calculada fué de 1 gramo por cada 15 libras. La dosis inicial de 50 centigramos; la dosis diaria de 2 gramos durante tres días. A continuación se disminuyó la dosis progresivamente, suspendiendo la terapia el octavo día. La cantidad total administrada fué de 8 gramos 50 centigramos.

El resultado fué inmediato: las lesiones mejoraron sensiblemente y al quinto día presentaba cicatrización completa, pero se continuó la terapia por temor a la recaída.

No hubo complicación.

*Exámenes de laboratorio.*—No se hicieron numeraciones globulares ni fórmulas.

La concentración sanguínea fué en miligramos por 100 c.c.: primer día, 2.04; el segundo día, 2.16; el tercero y cuarto, 2.22; y el

séptimo día, 2.93. Al día siguiente de suspendida la terapia la concentración sanguínea fué de 1.22 y a las 72 horas no se encontraron trazas en la sangre.

La orina fué normal.

— — —

Caso N° 7.—Medicina de Niños.—*Estomatitis ulcerosa.*

M. O.; 4 años; 25 libras.

Se instituye el tratamiento por estomatitis ulcerosa, que se presenta en el curso del estado de carencias múltiples que el niño se está tratando en el Hospital.

Se principió el 16 de septiembre de 1941 a administrarle Cibazol (sulfatiazol). Se calculó aproximadamente 46 miligramos por libra (10 centigramos por kilo) como dosis diaria. La dosis inicial fué de 75 centigramos y se administró durante tres días, 1 gramo diario. El cuarto día 50 centigramos y se suspendió el tratamiento.

El éxito del tratamiento fué notable: al segundo día de la terapia las lesiones habían casi desaparecido; el cuarto día la curación era completa.

No hubo complicación.

*Exámenes de laboratorio.*—No se hicieron numeración ni fórmula globulares.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. el segundo día, fué de 3.04; el cuarto día de 1.02.

— — —

Caso N° 8.—Medicina de Niños.—*Estomatitis úlcero-membranosa.*

G. B.; 10 años; 45 libras.

El niño se encuentra en el servicio desde el mes de mayo de 1941; en el curso de la enfermedad ha tenido crisis de insuficiencia cardíaca total. Se ha hecho el diagnóstico de insuficiencia mitral descompensada.

El 1° de agosto del mismo año se descubrió una estomatitis úlcero-membranosa, y se decidió administrarle sulfanilamida (sulfamidil), tanto local como ingerida. No se hizo dosificación conforme al peso y tomó 23.30 gramos en diez días, dándole dos días 12 pastillas; dos días 9; tres días 6; y tres días 4.

Las lesiones locales mejoraron sensiblemente, pero el 25 del

mismo mes se descubrió, al hacer la numeración globular, el descenso marcado de los glóbulos rojos y blancos, con moderada neutropenia, comparando con las cifras obtenidas poco antes de la terapia. Estas alteraciones fueron atribuidas al sulfamidil.

Se le hicieron transfusiones sanguíneas y se le administró suero y protoxalato de hierro, y subió el número de hematíes; por este tiempo un ataque de insuficiencia aguda puso en grave peligro la vida del niño. No obstante, se logró su restablecimiento y mejoría marcada del estado cardíaco.

*Exámenes de sangre.*—Julio 25: 3.700,000 g. r.; 7,000 g. b. Fórmula: 53 granulocitos  $\times$  100.

Agosto 25: 760,000 g. r.; 2,775 g. b. Fórmula: 40 neutrófilos  $\times$  100.

Después las numeraciones diarias demostraron ligera mejoría del cuadro sanguíneo.

El 11 de septiembre ya la numeración fué de 1.050,000 g. r. y 4,400 g. b.

Como esta observación pertenece a una época en la que no hacíamos la dosificación sanguínea, no fué posible comprobar el índice máximo del medicamento en la sangre.

— — —

Caso N° 9.—Cirugía de Niños.—*Estomatitis ulcerosa.*

R. O. R.; 3 años; peso, 24 libras 8 onzas.

Se encontraba en el servicio por una fractura del fémur y en el curso del tratamiento se presentó estomatitis ulcerosa. Se trató con tópicos locales y como no cedía, se utilizó sulfatiazol.

Se principia el 6 de noviembre de 1941, administrando 1 gramo por cada 15 libras, durante dos días, y 75 centigramos diarios por otros dos días, con un total de 4.50 gramos en los cuatro días.

El resultado fué la curación al segundo día, por lo que se suspendió el tratamiento al cuarto.

La concentración de medicamento en la sangre, el tercer día era de 1.45 miligramos por 100 c.c.

No se observó ningún síntoma de intoxicación.

— — —

Caso N° 10.—Cirugía de Niños.—*Flemón del pie derecho.*

P. R.; 12 años; 65 libras.

Ingresa al Hospital el 27 de agosto de 1941, con un flemón del pie derecho, consecutivo a una herida por instrumento punzante en la región plantar, que ya está cicatrizada. Temperatura: 37° 8' C.

Se inició la terapia el 18 de agosto de 1941, con sulfatiazol (tiadil). Se calcularon aproximadamente 46 miligramos por libra (10 centigramos por kilo). La dosis inicial fué de 75 centigramos y luego 2.50 gramos durante cuatro días; en los días sucesivos se redujo la terapia hasta suspenderla por completo al octavo día. La cantidad total ingerida fué de 15 gramos.

El resultado fué inmediato: a las 24 horas de tratamiento estaba el pie mucho menos edematizado y sin dolor; a los tres días toda evidencia de inflamación había desaparecido; en la cara dorsal del pie había una flictena probablemente debida a las aplicaciones locales calientes. El enfermo fué dado de alta el 29 de agosto, pero por un ataque gripal permaneció cuatro días más en el servicio.

No hubo complicación.

*Exámenes de sangre.*—Numeración globular.

19 de agosto: 3.900,000 g. r.; 9,500 g. b.; 80% hemoglobina. (No se hizo la fórmula.)

30 de agosto: 3.190,000 g. r.; 5,250 g. b.; 80% hemoglobina. Fórmula: 69 granulocitos  $\times$  100.

La concentración sanguínea a las 24 horas en miligramos por 100 c.c., fué: 2.72; el cuarto día, 3.21; el sexto día, 4.15; y el décimo día, 1.22, 76 horas después de suspendida la terapia.

La cantidad de orina fué normal.

— — —

Caso N° 11.—Cirugía de Niños.—*Flemón de la mano.*

F. G.; 10 años; 49 libras.

Ingresa el 19 de septiembre de 1941, por un flemón de la mano izquierda consecutivo a una herida por instrumento punzante (astilla de madera).

Se administró sulfatiazol (Lederle) calculando aproximadamente 50 miligramos por libra. Se dieron 2.50 gramos en 24 horas durante 2 días; siendo la dosis inicial de 1 gramo; después se administraron 2 gramos diarios por 2 días más y se suspendió la terapia.

El resultado fué sorprendente, en 24 horas la lesión inflamatoria se redujo por completo y en 48 horas todo había entrado en

orden. Sin embargo se administró el medicamento 2 días más, para evitar reinfección.

No hubo complicación.

No se hicieron numeraciones globulares.

La concentración en la sangre, a las 6 horas de iniciado el tratamiento, fué de 4.12 y a las 48 horas de 3.92 por 100 c. c.

La cantidad de orina fué normal durante el tratamiento.

— — —

Caso Nº 12.—Cirugía de Niñas.—*Flemón de la mano.*

J. C.; 12 años; peso, 58 libras.

Fué examinada el 13 de agosto de 1941 y se encontró un flemón incipiente de la mano izquierda, consecutivo a herida por instrumento punzante (aguja de tricot) en la región palmar. En el antebrazo se observaba linfangitis.

Se instituyó la terapia el 13 de agosto, con sulfatiazol, calculando 1 gramo por cada 15 libras y se dió a tomar una dosis inicial de 1 gramo y durante dos días 3.50 gramos. Un día 2.50 gramos y otro 1.50 gramos. El total fué de 12 gramos en cuatro días.

El resultado fué satisfactorio, en 24 horas desapareció la linfangitis y se redujo la inflamación local, ninguna supuración aparecía por la herida. En 72 horas estaba completamente curada.

No hubo complicación.

No se hicieron numeraciones globulares.

La concentración sanguínea fué de 4.78 por 100 c.c. el primer día y el tercero, de 3.40.

La cantidad de orina fué normal durante los días del tratamiento.

— — —

Caso Nº 13.—Cirugía de Niñas.—*Flemón del cuello.*

M. R. A.; 7 años; peso, 38 libras.

Ingresó el 20 de octubre por flemón del cuello. En el lado derecho del cuello eran evidentes la tumefacción y el edema duro y doloroso, sin punto de fluctuación. Había contractura muscular y dolor agudo.

Se instituyó la terapia con sulfatiazol el 22 de octubre y tratamiento local. Se aconsejó además la incisión quirúrgica en cuanto hubiera colección evidente. Se calculó una dosis de 1

gramo por cada 15 libras en 24 horas. Se dió la dosis inicial de 2 gramos y durante tres días la enferma tomó 2.50 gramos diarios; por dos días más 1.50 gramos diarios, y por cuatro días más 75 centigramos diarios. Con un total de 15.50 gramos en diez días.

El efecto sobre los síntomas dolorosos fué evidente; notándose marcado alivio; como la intervención quirúrgica fué demorada, se pudo apreciar la limitación perfecta del absceso con desaparición del área de edema. Al hacer la incisión (al cuarto día de terapia), se marcó la mejoría; la cicatrización de la herida se obtuvo en cuatro días. Al final del tratamiento, la enferma estaba curada.

No hubo complicación.

*Exámenes de sangre.*—Octubre 22: 5.110,000 g. r.; 20,050 g. b.; con 90 granulocitos  $\times$  100.

Noviembre 5: 5.140,000 g. r.; 9,150 g. b.; y 73 granulocitos  $\times$  100.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué: a las 24 horas de instituida la terapia de 3.72; el cuarto día de 2.24; y el octavo día de 2.22.

— — —

Caso Nº 14.—Cirugía de Niños.—*Flemón de origen dentario.*

C. G.; 9 años; 63 libras.

Ingresó al Hospital el 19 de agosto por flemón de la cara, consecutivo a la extracción de la segunda premolar superior izquierda, practicada el día 8 de agosto. El edema de la mitad izquierda de la cara era muy marcado, el ojo estaba cerrado, la piel lisa, roja, brillante, dura y dolorosa. El alveolo vacío no mostraba señas de infección. Se sospechó osteítis del maxilar, que no se confirmó.

El día 20 de agosto se instituyó la terapia con sulfatiazol (tiadil), calculando 50 miligramos por libra de peso. Se administraron 3 gramos diarios durante tres días; después tres días consecutivos 2.50 gramos y finalmente se redujo la dosis progresivamente hasta suspender el décimo día. Dosis total, 23 gramos.

La efectividad de la sulfamidoterapia fué evidente; a las 24 horas era marcada la mejoría del estado local, y al tercer día había desaparecido todo signo de inflamación, excepto una pequeña zona dura y adherente en la mejilla a nivel de la extracción dentaria. Por prevención, el tratamiento fué prolongado unos días.

No hubo complicación.

*Exámenes de sangre.*—El 20 de agosto: 4.000,000 g. r.; 18,500 g. b.; 80% hemoglobina. Fórmula: 74 granulocitos  $\times$  100.

El 30 de agosto: 3.050,000 g. r.; 7,500 g. b.; 70% hemoglobina. Fórmula: 71 granulocitos  $\times$  100.

La concentración en la sangre, en miligramo por 100 c.c. fué a las 12 horas de 2.04; el cuarto día de 6.14; el sexto día de 6.18; el séptimo día 4.09; el octavo día 3.27; y el décimo día 3.30.

El examen de orina demostró únicamente cristales de fosfato amónico magnésiano.

*Exámenes de Rayos X.*—Informe del 21 de agosto: "No se observan señas de destrucción en región indicada".

Agosto 29 (con placa dentaria): "No hay señas de osteítis".

— — —

Caso N° 15.—Cirugía de Niños.—*Flemón de origen dentario.*  
F. C.; 13 años; 58 libras.

Ingresó al servicio el 1° de octubre de 1941. Presentaba un flemón de la cara, de origen dentario; y se sospechó osteítis, que no se confirmó. La mejilla derecha se encontraba completamente edematizada, el ojo casi cerrado, los pliegues nasogenianos borrados, la piel lisa, brillante, enrojecida, edema duro y doloroso, no se percibió fluctuación; pero a nivel del incisivo lateral derecho superior, que se encuentra movable, se presentaba supuración. Se indicó la extracción dentaria; que le fué practicada por el Doctor Kepfer.

Se inició el tratamiento por sulfatiazol, el 1° de octubre, calculando 1 gramo por cada 15 libras durante cuatro días y después 3 gramos por dos días; 2 gramos dos días, y dos días de 0.75 gramos, en un total de 25.50 gramos en diez días. La dosis inicial fué de 2 gramos.

El resultado fué, en este caso, también sorprendente. A las 24 horas de terapia, los síntomas locales habían disminuido notablemente; a las 48 horas habían desaparecido casi por completo y la supuración por el alvéolo dentario era mínima; a los tres días no persistía sino una pequeña zona de edema duro en la mejilla cerca de la encía, en el lugar de la extracción; como esta ligera infección no desapareció por completo, se continuó la administración durante diez días, al cabo de los cuales el enfermo estaba completamente curado.

No se presentó ninguna alteración de origen tóxico.

*Exámenes de sangre.*—El 1° de octubre, numeración globular: 4.000,000 g. r.; 12,000 g. b.; 73 granulocitos  $\times$  100; 80% hemoglobina.

El 10 de octubre: 3.490,000 g. r.; 9,800 g. b.; 73 granulocitos  $\times$  100; 80% hemoglobina.

La concentración sanguínea el segundo día fué de 2.48 por 100 c. c.; el tercer día de 2.60 por 100 c.c.; el quinto día de 2.54 por 100 c.c.; y el octavo día de 1.59 por 100 c.c.

La orina se mantuvo en cantidades normales.

*Examen de Rayos X.*—Informe del 1° de octubre: "Aumento de densidad muy marcado de la mitad izquierda de la cara, pero sin señas de destrucción ósea".

— — —

Caso N° 16.—Cirugía de Niños.—*Herida infectada.*

H. M.; 11 años; 75 libras.

Ingresó al servicio el 17 de agosto, con una herida por instrumento punzo-cortante, infectada, en el muslo izquierdo. A título profiláctico se decidió administrarle sulfanilamida (sulfamidil) en pequeñas cantidades, 32 centigramos cuatro veces por día.

Se hizo la dosificación sanguínea en miligramos por 100 c.c., obteniendo el primer día, después de administración de dos dosis, 0.45; el segundo día se encontró 1.24; y el cuarto día, que fué el último, 0.65.

La herida cicatrizó perfectamente; pero la observación de interés para nosotros fué comprobar las bajas cifras de concentración sanguínea, consecutivas a las pequeñas dosis.

No se hicieron numeraciones ni fórmulas sanguíneas.

— — —

Caso N° 17.—Cirugía de Niños.—*Herida infectada.*

C. H. C.; 12 años; peso, 62 libras.

Herida infectada del antebrazo izquierdo, causada por instrumento punzo-cortante (rasgadura por alambre espigado). Se presenta profundamente infectada; la supuración es abundante; hay evidencia de linfangitis.

Se instituye el tratamiento el 1° de noviembre de 1941. Calculando 2.50 gramos durante tres días; 2 gramos por dos días; y 1.50 por otros dos días; en total 14.50 gramos. La dosis inicial

fué de 65 centigramos. Además, se practicaron las medidas quirúrgicas necesarias: limpieza y protección de la herida.

El resultado fué muy satisfactorio; la infección cesó por completo al tercer día y la cicatrización se continuó regularmente hasta obtenerse la curación completa en doce días.

No hubo síntomas tóxicos de ninguna clase.

No se hicieron exámenes de laboratorio.



Caso N° 18.—Cirugía de Niñas.—*Otitis media aguda supurada.*

A. F.; 3 años y medio; peso, 26 libras.

Fué admitida el 5 de octubre de 1941 por otitis media aguda supurada, del lado izquierdo, con abundante supuración y ligero dolor en la mastoides. No existían signos radiológicos de mastoiditis.

Se inició la sulfamidoterapia el 7 de octubre, calculando una dosis de sulfatiazol de 1 gramo por cada 15 libras aproximadamente en 24 horas. Tomó la dosis inicial de 1 gramo; luego durante cinco días 1.50 diarios; después 0.75 gramos durante dos días, y 0.50 gramos por otros dos días más. La cantidad total fué de 12 gramos. Los tres primeros días la supuración disminuyó, pero al quinto reapareció con la misma intensidad.

El resultado de la terapia fué considerado negativo. Se indicó el drenaje quirúrgico.

*Exámenes de sangre.*—Numeración globular. 8 de octubre: 4,550,000 g. r.; 5,250 g. b.; 51 granulocitos  $\times$  100; 80% hemoglobina.

24 de octubre: 3,510,000 g. r.; 5,250 g. b.; 47 granulocitos  $\times$  100; 75% hemoglobina.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué a las 24 horas de 2.60; el tercer día de 1.33; y el séptimo día de 1.30.

*Exámenes de Rayos X.*—Informe del 10 de octubre: "No hay evidencia de mastoiditis".



Caso N° 19.—Cirugía de Niñas.—*Otitis y mastoiditis.*

I. G.; 12 años; peso, 58 libras.

Ingresó al Hospital por otitis y mastoiditis crónicas. La otitis tiene cinco meses de evolución.

La enferma presentaba abundante supuración del oído iz-

quierdo y dolor en la mastoides. El estado general estaba bastante afectado; la temperatura era de 39° 5' C. Los exámenes radiológicos demostraron la extensión de la infección a la mastoides.

Se instituyó el tratamiento con sulfatiazol el 2 de septiembre de 1941. Se calculó una dosis aproximadamente de 1 gramo por cada 15 libras. Durante cuatro días se dieron a tomar 3.50 gramos diarios; dos días 2.75 gramos; dos días 2 gramos, y finalmente dos días 0.75 gramos. La dosis inicial fué de 2 gramos. El total de 25 gramos en diez días. Al segundo día de tratamiento bajó la temperatura y le disminuyó el derrame purulento; pero no desapareció por completo. El noveno día, la fiebre se elevó nuevamente hasta 39° 5' C.; como la supuración había disminuído mucho, se atribuyó a intoxicación por el medicamento y la terapia se suspende al décimo día. Al día siguiente la fiebre había bajado pero cuatro días más tarde volvió a subir, se hizo un examen radiológico de los pulmones y se comprobaron lesiones evidentes de tuberculosis pulmonar en el lado izquierdo.

En vista de la persistencia de la lesión del oído se consideró negativo el resultado de la terapia.

*Exámenes de sangre.*—2 de septiembre: 3,130,000 g. r.; 12,750 g. b.; 60 granulocitos  $\times$  100; 90% hemoglobina.

14 de septiembre: 4,260,000 g. r.; 8,150 g. b.; 62 granulocitos  $\times$  100; 90% hemoglobina.

La concentración en miligramos por 100 c.c. el segundo día fué de 1.77; el cuarto día de 6.46; el sexto día de 3.27; y el octavo día de 1.83.

*Exámenes de Rayos X.*—Informe del 2 de septiembre: "Existe mastoiditis izquierda con destrucción de las celdas de neumatización".

Del 16 de septiembre: "Destrucción completa de todas las celdas mastoideas (¿intervención quirúrgica?), pero sin evidencia de foco destructivo".

Del 15 de octubre, examen de los pulmones: "Infiltración de todo el lado izquierdo, con cavernas en el campo medio e inferior del lado derecho".



Caso N° 20.—Cirugía de Niñas.—*Mastoiditis.*

B. A. G.; 12 años; peso, 68 libras.

Ingresó al Hospital el 18 de agosto de 1941, por mastoiditis

izquierda. Ha estado en diferentes oportunidades en el servicio por lesiones de mastoiditis bilateral. En dos oportunidades ha sido operada en el lado izquierdo y una en el lado derecho, hace más o menos ocho meses. Cuando la observamos presentaba supuración por el oído izquierdo en cantidad abundante; no tenía fiebre y su estado general era muy bueno. La audición estaba marcadamente disminuida en el oído derecho.

La terapia por sulfatiazol se instituyó el 26 de agosto. Se calcularon aproximadamente 50 miligramos por libra de peso y se administraron 3 gramos diarios durante ocho días. La dosis inicial fué de 3.50 gramos. La dosis total de 28 gramos en diez días.

El resultado del tratamiento fué satisfactorio: la supuración se suprimió en el oído izquierdo y el examen radiológico comprobó la mejoría; pero como persistía el mal olor, se pensó en raspar los tejidos necrosados. La intervención practicada por el Doctor J. Quevedo, demostró la cesación del proceso inflamatorio y la marcada destrucción de las celdillas mastoideas. Se raspó y limpió la cavidad; la herida cerró por primera intención y desapareció el mal olor. Considerando los resultados mediocres obtenidos con tratamientos anteriores, se puede pensar que en la última oportunidad, el sulfatiazol aseguró el éxito de la intervención.

*Complicaciones.*—El primer día de tratamiento, la enferma tuvo zumbidos de oído y sensación ligera de vértigo; se le prescribió reposo absoluto en cama y todo pasó. El 4 de septiembre, décimo día de terapia, apareció una erupción morbiliforme generalizada, más evidente en los brazos y en la cara, de color rojizo, suave al tacto, sin comezón; la fiebre alcanzó 39° C. Se suspendió el sulfatiazol y se instituyeron líquidos abundantes por vía oral. Veinticuatro horas después estaba completamente aliviada, la erupción sólo era visible en los brazos, y la temperatura estaba normal. A las cuarenta y ocho horas no quedaba ninguna señal. Es de notar que a la aparición de los fenómenos tóxicos, la concentración sanguínea era de 0.88 y al otro día de 0.80, lo que confirma la observación de que las manifestaciones tóxicas no están siempre relacionadas con elevada tasa del medicamento en la sangre. En cambio la dosis total ingerida sí era elevada.

*Exámenes de sangre.*—26 de agosto: 4.000,000 g. r.; 7,550 g. b.; 73 granulocitos  $\times$  100; 80% hemoglobina.

4 de septiembre: 3.530,000 g. r.; 3,100 g. b.; 64 granulocitos  $\times$  100; 100% hemoglobina.

12 de septiembre: 4.500,000 g. r.; 7,500 g. b.; 67 granulocitos  $\times$  100; 100% hemoglobina.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. el primer día fué de 2.51 a las cuatro horas de la primera dosis; al segundo fué de 2.72. Encontrando baja esta cifra, se averigua que la enferma ha tomado abundantes líquidos y eliminado más de 2,500 c.c. de orina; se redujeron las bebidas y al otro día la concentración fué de 5.93; el séptimo día fué de 3; el décimo de 0.88, veinticuatro horas después de suspensión del tratamiento.

*Exámenes de Rayos X.*—Informe del 22 de agosto: "La apófisis mastoidea izquierda muestra destrucción parcial en las celdas, con densidad patológica".

2 de septiembre: "El proceso se ha mejorado bastante".

— — —

Caso N° 21.—Cirugía de Niños.—*Osteítis crónica.*

J. L. L.; 11 años; con peso de 62 libras.

Se encontraba en el servicio desde varios meses antes, por osteítis de la rótula consecutiva a una fractura expuesta. El día 27 de agosto de 1941 se encuentra marcado aumento de la rodilla izquierda y se aprecia una fístula (que no comunica con la articulación) por donde se escapa una cantidad considerable de pus. Un examen radiológico reciente indica que hay destrucción de la rótula.

Se decidió establecer la sulfamidoterapia y se administraron 50 miligramos por libra de peso como dosis diaria durante seis días; luego se administraron cantidades progresivamente menores hasta completar diez días. El compuesto usado fué el sulfatiazol (Tiadil). La dosis inicial fué de 2 gramos. La dosis total de 25 gramos.

El resultado inmediato fué la progresiva disminución del derrame purulento que no llegó a desaparecer por completo; al terminar la terapia aún era permeable la fístula y una pequeña cantidad de pus se encontraba en los apósitos. En vista de la mejoría se decidió repetir el medicamento dejando unos días de descanso para preparar al enfermo.

*Complicaciones.*—Desde las primeras horas de instituido el tratamiento el enfermo se quejó de moderada cefalea y malestar general; se le recomendó reposo completo en cama y se suspendió una de las dosis fraccionarias; el malestar desapareció, pero el cuarto día se presentó una elevación de temperatura; como

el curso anterior de la enfermedad había sido afebril, se sospechó una posible reacción tóxica y se vigiló al enfermo. La fiebre era de 39.3 grados; al día siguiente se encontraron 38.3 grados en la mañana, pero el enfermo tenía tos, dolor retroesternal y expectoración mucosa abundante; presentaba estertores diseminados en ambos campos pulmonares; se admitió la posibilidad de una afección gripal y se continuó administrando el medicamento. Tres días después el niño se encontró perfectamente bien.

*Exámenes de sangre.*—Agosto 27, numeración globular: 3.-950,000 g. r.; 9,850 g. b.; 87 granulocitos  $\times$  100; 80% de hemoglobina. 14 de septiembre: 3.990,000 g. r.; 10,400 g. b.; 58 granulocitos  $\times$  100; 80% de hemoglobina.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué: el segundo día de 3.75; el cuarto día de 2.04; el sexto día de 2.19; y el octavo día de 2.24.

El segundo tratamiento comenzó el 15 de octubre. La dosificación adoptada fué de 3.25 gramos durante cinco días; 1.25 gramos durante tres días y 75 centigramos por dos días. La dosis total administrada fué de 20 gramos. Al segundo día de instituido el tratamiento, la supuración cesó por completo y la fístula cerró al cuarto día; pero se terminó el tratamiento para evitar la recaída.

El resultado se consideró satisfactorio.

En el segundo tratamiento no presentó ninguna manifestación tóxica.

Un examen de sangre practicado el 10 de octubre dió 3.900,000 g. r. y 14,450 g. b. Otro del 22 de octubre dió: 4.350,000 g. r.; 8,250 g. b., con 86 neutrofilos  $\times$  100.

La concentración sanguínea fué el segundo día de 1.77 por 100 c.c.; el sexto día de 3.40 por 100 c.c., y el décimo día de 1.45 por 100 c.c.

— — —  
Caso N° 22.—Cirugía de Niñas.—*Osteitis aguda.*

J. C.; 7 años; peso, 40 libras.

Ingresó al Hospital el 11 de noviembre de 1941 por un traumatismo infectado en el índice derecho. La radiografía demostraba la existencia de osteítis de la primera falange del dedo correspondiente.

Se instituyó la sulfamidoterapia el 11 de noviembre, calculando aproximadamente 1 gramo por cada 15 libras. La paciente

tomó como dosis inicial 1 gramo de sulfatiazol y en los dos días siguientes 2.50 gramos diarios; durante tres días más 2 gramos diarios y finalmente se disminuyó progresivamente hasta suspender por completo el décimo día. El total fué de 16.50 gramos en diez días.

El resultado fué poco satisfactorio; la supuración disminuyó pero no desapareció por completo; la lesión ósea continuó progresando, por lo que se convino en practicar más tarde una intervención quirúrgica, considerando negativo el resultado del sulfatiazol.

No hubo ninguna evidencia de intoxicación.

*Exámenes de sangre.*—Numeración globular, el 12 de noviembre: 5.000,000 g. r.; 8,500 g. b.; 46 granulocitos  $\times$  100.

El 25 de noviembre: 4.900,000 g. r.; 6,450 g. b.; 44 granulocitos  $\times$  100.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué: el segundo día de tratamiento de 3.84; el cuarto día de 1.77; y el sexto día de 1.43.

*Examen de Rayos X.*—Informe del 12 de noviembre: "Hay osteítis marcada de la primera falange del índice".

— — —  
Caso N° 23.—Cirugía de Niños.—*Osteomielitis crónica.*

D. E.; 13 años; con peso de 75 libras y media.

Se encontraba en el Hospital desde hacía más de un año por padecer de osteomielitis crónica del fémur izquierdo y del húmero derecho. A pesar de los tratamientos ensayados, las lesiones estaban en evolución, como lo demostró el examen radiológico (8 de agosto).

Se decidió instituir la sulfamidoterapia el 27 de agosto de 1941, con sulfatiazol (tiadil), a razón de 50 miligramos por libra aproximadamente en 24 horas. Se prescribió la administración durante diez días: cinco días con 3.50 gramos diarios; dos días con 3 gramos diarios; dos días con 1 gramo diario; y uno con 50 centigramos. La dosis inicial fué de 2.50 gramos.

El resultado obtenido fué mediocre; al final del tratamiento la lesión del fémur estaba aparentemente cerrada, la supuración había desaparecido; pero en cambio persistía en el húmero.

*Complicaciones.*—El primer día el enfermo tuvo náusea y mareos, con ligero dolor de cabeza, pero desaparecieron espontáneamente. En vista del resultado efectivo aparente en el fémur y de la mejoría radiológica en el húmero, se decidió preparar al

enfermo para un nuevo tratamiento de sulfatiazol. Se le administró protoxalato de hierro e inyecciones de hígado.

Los exámenes de laboratorio practicados en este tiempo dieron los datos siguientes: 20 de agosto, 4.700,000 g. r.; 8,850 g. b.; 60 granulocitos  $\times$  100; 90% hemoglobina. 10 de septiembre: 3.720,000 g. r.; 8,850 g. b.; 53 granulocitos  $\times$  100; 90% hemoglobina.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. a las 24 horas del principio de la terapia fué de 2.17; el cuarto día de 2.79; el décimo día de 1.49.

*Examen de Rayos X.*—Informe de agosto 8: "La alteración ósea del húmero tiene la misma extensión que en los exámenes anteriores, con los bordes más lisos".

Informe del 8 de septiembre: "El examen muestra más consolidación, sin otras alteraciones".

El nuevo tratamiento se inició el 10 de octubre y tardó también diez días. El primer día tomó además de la dosis diaria de 3.75 gramos, la dosis inicial de 2 gramos. El segundo y tercer días 3.75 gramos. El cuarto, quinto y sexto, 2.50 gramos. El séptimo y octavo, 1.25 y en los dos últimos días, 0.75 gramos. La dosis total fué de 24 gramos.

El efecto obtenido con este segundo tratamiento tampoco fué satisfactorio; la lesión del húmero persistió con el mismo aspecto clínico y radiológico, en tanto que la del fémur, que estaba aparentemente curada, comenzó a supurar aún antes de suspenderlo. Unos días más tarde (29 de octubre), el señor Jefe del servicio practicó un raspado del húmero, con resultados halagadores: la supuración disminuyó mucho y el examen radiológico indicó principios de reparación.

En el segundo tratamiento no presentó manifestaciones tóxicas.

*Exámenes de sangre.*—30 de septiembre, numeración globular: 4.700,000 g. r.; 10,200 g. b.; 63 granulocitos  $\times$  100; 90% hemoglobina.

14 de octubre: 4.870,000 g. r.; 9,300 g. b.; 57 granulocitos  $\times$  100.

22 de octubre: 4.500,000 g. r.; 8.700 g. b.; 58 granulocitos  $\times$  100.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. en el segundo día del nuevo tratamiento, fué de 3.07; el cuarto día de 1.45; el sexto día de 1.33; el décimo día de 1.40.

El informe de Rayos X del 25 de octubre decía: "La lesión

del húmero ha empeorado, se nota una destrucción marcada; ¿operación?".

— — —

Caso N° 24.—Cirugía de Niños.—*Osteomielitis crónica.*

J. J.; 12 años; con peso de 62 libras.

Se encuentra en el servicio por osteomielitis crónica de la extremidad superior de la tibia izquierda. En los primeros días del mes de noviembre de 1941 presentó un brote agudo. El examen radiológico demostró la gravedad del proceso. La supuración por las fístulas era abundante.

Se instituyó la terapia el 11 de noviembre y se calculó: 50 miligramos por libra de peso en 24 horas, durante tres días; 2.50 gramos diarios, durante tres días; 1.25 gramos diarios, dos días; 0.75 gramos, por otros dos días. El total en diez días fué de 21 gramos.

El efecto favorable sobre las lesiones agudas fué rápido: en 24 horas dolor, edema y enrojecimiento desaparecieron; la supuración disminuyó notablemente pero no llegó a desaparecer. El aspecto radiológico mejoró también.

No hubo síntomas de toxicidad.

*Exámenes de sangre.*—Numeración globular, 11 de noviembre: 4.300,000 g. r.; 8,850 g. b.; 59 granulocitos  $\times$  100; 90% hemoglobina.

28 de noviembre: 4.070,000 g. r.; 7,450 g. b.; 69 granulocitos  $\times$  100; 80% hemoglobina.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué el segundo día de 1.77; el cuarto día de 2.07; el octavo día de 1.62.

La cantidad de orina fué normal.

*Exámenes de Rayos X.*—Informe de noviembre 8: "Marcada destrucción de la extremidad superior de la tibia, osteomielitis. No existen secuestros".

Informe de diciembre 3: "El aspecto es igual al del examen anterior".

— — —

Caso N° 25.—Cirugía de Niños.—*Osteomielitis crónica.*

B. S.; 12 años; con peso de 52 libras.

Se encontraba en el Hospital por osteomielitis crónica del fémur derecho. Había sido sometido a diversos tratamientos, in-

cluso intervención quirúrgica, sin lograr que la supuración desapareciera.

El 17 de septiembre de 1941, se instituyó la terapia por sulfatiazol (tiadil) calculando 1 gramo por cada quince libras. La dosis diaria de 3.50 gramos fué administrada durante 5 días, y luego durante 3 días, 1.50 gramos y finalmente, 2 días, 0.75 gramos. La dosis inicial fué de 1.25 gramos y la dosis total de 24 gramos.

El resultado de la terapia no fué satisfactorio; la supuración disminuyó pero no desapareció completamente y el aspecto radiológico no demostró mejoría.

No se observó ninguna manifestación tóxica.

*Exámenes de sangre.*—7 de septiembre, numeración globular: 5.790,000 g. r.; 13,400 g. b.; 49 granulocitos  $\times$  100; 90% hemoglobina.

El 1º de octubre: 5.840,000 g. r.; 9,950 g. b.; 39 granulocitos  $\times$  100; 90% hemoglobina.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué, el segundo día de la terapia 3.13; el cuarto día de 3.10; el séptimo día 1.56; y el décimo día 1.31.

No disminuyó la cantidad de orina.

El examen radiológico del 27 de agosto: "La lesión ósea no muestra diferencia del cuadro anterior (destrucción marcada)".

Del 3 de octubre.—"No se ha modificado el aspecto del cuadro anterior."

— — —

Caso N° 26.—Cirugía de Niños.—*Osteomielitis crónica.*

R. E.; 8 años; con peso de 38 libras.

Otro caso de osteomielitis crónica de la extremidad inferior del fémur derecho. Le ha sido practicada la canalización y presenta varias fístulas que supuran.

Se empezó el tratamiento con sulfatiazol (tiadil), el 17 de septiembre de 1941, calculando 1 gramo por cada 15 libras, en 24 horas, durante cinco días; 1.50 gramos durante tres días, y 0.75 gramos dos días. La dosis inicial fué de 1.50 gramos. La cantidad total de 19 gramos.

El resultado fué mediocre: la supuración disminuyó y cerró una fístula, pero el aspecto radiológico no fué modificado. Sin embargo, se decide instituir posteriormente un segundo tratamiento.

No hubo complicaciones.

*Exámenes de sangre.*—8 de septiembre, numeración globular: 5.790,000 g. r.; 9,900 g. b.; 62 granulocitos  $\times$  100; 90% hemoglobina.

1º de octubre: 4.680,000 g. r.; 10,800 g. b.; 66 granulocitos  $\times$  100; 80% hemoglobina.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué: el segundo día de 2.17; el cuarto día de 1.83; el sexto día de 1.56; y el décimo día de 1.30.

El informe radiológico del 2 de septiembre dice: "Hay marcada destrucción en la extremidad distal del fémur; el aspecto ha empeorado ligeramente desde la última vez".

El del 15 de octubre: "El mismo aspecto del examen anterior".

En los primeros días del mes de noviembre el niño tuvo un brote agudo, la rodilla se encontraba tumefacta, dolorosa, enrojecida y la supuración aumentó notablemente. Por esto se administró un segundo tratamiento de sulfatiazol (tiadil), que empezó el 11 de noviembre, calculando las dosis como antes. Se administraron tres días, 2.50 gramos; tres días 1.85 gramos; tres días 1.25 gramos; y dos días 0.75 centigramos. Dosis inicial de 2 gramos. Cantidad total, 19 gramos.

El resultado sobre el brote agudo fué inmediato: los síntomas inflamatorios desaparecieron en 24 horas, la tumefacción de la rodilla se redujo y la supuración volvió al estado anterior. Al final del tratamiento sólo quedó una fístula permeable que supuraba.

Ninguna manifestación de toxicidad, ni alteración de la cantidad de orina.

*Exámenes de sangre.*—6 de noviembre, numeración globular: 5.900,000 g. r.; 11,450 g. b.; 74 granulocitos  $\times$  100. El 25 de noviembre, ninguna modificación importante.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué: el segundo día de 1; el cuarto día de 1.43; el quinto día de 1.48; y el décimo día de 1.

*Examen de Rayos X.*—Noviembre 30: "El aspecto radiológico no ha mejorado, destrucción un poco más marcada".

— — —

Caso N° 27.—Medicina de Niños.—*Sarna infectada.*

M. Ch.; 10 años; peso, 60 libras.

El tratamiento fué instituido por sarna infectada, las lesiones piógenas eran visibles sobre todo el cuerpo, particularmente en el

tórax y las regiones inguinales. En la oreja derecha presentaba un aspecto eczematoide. Se había tratado por diversos métodos, incluso con sulfamidil, dos meses antes, sin lograr la curación.

El 8 de agosto de 1941 se inicia la administración de tiadil (sulfatiazol). La dosis calculada fué de 1 gramo por cada 15 libras, aproximadamente 65 miligramos por libra de peso. La dosis inicial fué de 3 gramos 50 centigramos. Durante tres días ingirió 4 gramos diarios; notando mejoría evidente, se redujo hasta 2 gramos el quinto día; pero como reaparecieran algunas lesiones en los dedos se elevaron nuevamente las dosis. La cantidad total administrada en quince días fué de 25 gramos.

*Resultado del tratamiento.*—El segundo día se notó marcada mejoría que fué acentuándose hasta la desaparición de las pústulas; al noveno día reaparecieron algunas lesiones en los dedos y pliegues interdigitales que desaparecieron por completo al final del tratamiento. La sarna no fué modificada por la terapia.

*Complicaciones.*—Desde el décimoquinto día se observó ligera elevación febril que se acentuó en los días siguientes; se atribuyó a la medicación y ésta fué suspendida; posteriormente se descubrió un foco tuberculoso del pulmón izquierdo, probable causa de la fiebre.

*Exámenes de laboratorio.*—7 de agosto, numeración globular: 4.250,00 g. r.; 11,750 g. b.; y 80% de hemoglobina. La fórmula diferencial mostró 62 granulocitos  $\times$  100. Los exámenes del 11 y 27 de agosto demostraron ligero descenso de glóbulos rojos y ninguna alteración de los otros elementos.

La concentración sanguínea fué la siguiente, en miligramos por 100 c.c.: primer día, 6.68; segundo día, 6.42; tercero, 3.61; quinto, 2.72; sexto, 6.17; y en los días siguientes, el promedio fué de 3.

*Exámenes de orina.*—Los exámenes de orina fueron normales, tanto antes como en el curso y después de la terapia.

— — —

Caso N° 28.—Medicina de Niños.—*Piodermatitis.*

A. R.; 5 años; 39 libras y media.

El niño es recibido en el Hospital el 11 de octubre de 1941, con una piodermatitis localizada preferentemente en la región anterior del cuello y en la cara; lesiones aisladas en el cuero cabelludo y en la nuca. Hay adenitis cervical. Además tiene trastornos digestivos crónicos.

Se resuelve tratarlo con sulfatiazol (tiadil), calculando un gramo por cada 15 libras para la dosis diaria. Recibió durante tres días 2.50 gramos en cada veinticuatro horas. La dosis inicial fué de 1.50 gramos. En los días siguientes las dosis fueron progresivamente disminuidas y se suspendió al séptimo día. La cantidad total ingerida fué de 13 gramos.

La mejoría fué inmediata; a las cuarenta y ocho horas las lesiones pustulosas estaban en vía de franca curación; el cuarto día habían desaparecido, lo mismo que la adenitis. Se continuó el tratamiento unos días más, para evitar recaídas.

No hubo complicaciones:

*Exámenes de laboratorio.*—El 13 de octubre, numeración globular: 4.740,000 g. r.; 23,400 g. b.; 80% hemoglobina. Fórmula: 76 granulocitos  $\times$  100.

El 21 de octubre, numeración: 3.860,000 g. r.; 9,750 g. b.; 80% hemoglobina. Fórmula: 45 granulocitos  $\times$  100.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué: el segundo día de 2.47; el tercer día 1.45; el quinto día de 1.31; y el sexto día de 1.33.

*Exámenes de orina.*—La cantidad de orina total no disminuyó durante la administración de la medicación (de 800 a 1,000 c.c. por día).

— — —

Caso N° 29.—Cirugía de Niñas.—*Piodermitis.*

M. E. M.; 3 años; peso, 27 libras.

El 5 de septiembre, presentaba lesiones pustulosas en las extremidades inferiores, en las regiones glúteas y en el dorso; había comenzado un mes antes.

Se instituyó la sulfamidoterapia con sulfatiazol (Cibazol), el 5 de septiembre; se calculó una dosis diaria de 1 gramo por cada 15 libras; tomó durante tres días 1.50 gramos diarios y por dos días 0.75 gramos diarios. La dosis inicial fué de 1 gramo. El total de 7 gramos.

Los resultados fueron inmediatos: las pústulas empezaron a secar a las 24 horas y todo indicio de infección había desaparecido el quinto día, por lo que se suspendió la terapia.

Ninguna manifestación tóxica se presentó.

Las numeraciones globulares no fueron practicadas.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. a las veinticuatro horas, fué de 2.24; y el cuarto día de 2.16.

— — —  
Caso N° 30.—Cirugía de Niñas.—*Piodermatitis*.

M. H.; 10 años; peso, 50 libras.

Ingresó al Hospital el 11 de octubre, por *piodermitis* localizada en la cara y las regiones glúteas. Las lesiones impetiginosas de elementos aislados estaban complicadas con lesiones de rascado. En la cara se observaban costras.

Se administró sulfatiazol (Cibazol) y se calculó una dosis de 1 gramo por cada 15 libras en veinticuatro horas. La dosis inicial fué de 2.50 gramos y se mantuvo la dosis de 3 gramos diarios durante tres días; después 2 gramos diarios dos días y finalmente 1.25 gramos por dos días más. El total fué de 19 gramos en ocho días.

El resultado fué satisfactorio: el segundo día las pústulas empezaron a secar y al cuarto las lesiones de la cara estaban cicatrizadas; en los glúteos persistieron elementos pustulosos, hasta que al séptimo día estaban también cicatrizados; se suspendió la terapia al octavo día. Es de notar que la suspensión fué quizá prematura, como parece demostrarlo la recaída sufrida.

*Exámenes de sangre*.—14 de octubre: 3.750,000 g. r.; 10,100 g. b.; 67 granulocitos  $\times$  100; 80% hemoglobina.

23 de octubre: 4.150,000 g. r.; 4,900 g. b.; 64 granulocitos  $\times$  100; 80% hemoglobina.

La concentración sanguínea el segundo día en miligramos por 100 c.c. fué de 1.77; al tercer día de 1.82; y al quinto día de 1.53.

El 11 de noviembre la enferma regresó porque habían reaparecido las lesiones de la región glútea; y se administró nuevamente sulfatiazol.

El 12 de noviembre un nuevo tratamiento fué comenzado, que se calculó de diez días, para evitar nuevas recaídas, con la misma dosificación anterior; el total ingerido fué de 17.50 gramos.

A las 48 horas desaparecieron las pústulas de la región glútea; la cicatrización era perfecta al final de los diez días de nuevo tratamiento.

Es de notar que aunque se administraron cantidades relativamente grandes de sulfatiazol en las dos oportunidades, no se presentó ninguna alteración tóxica.

Numeración globular del 26 de noviembre: 4.850,000 g. r.; 7,750 g. b.; 52 granulocitos  $\times$  100; 80% hemoglobina.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué al segundo día 1.77; al cuarto día de 1.61; y el octavo día de 0.62.

— — —  
Caso N° 31.—Particular, Doctor Cofiño.—*Pénfigo*.

Y. A.; 7 meses; peso, 15 libras.

Fué examinada el 18 de septiembre de 1941, se observaban lesiones flictenulares en la cara anterior del tórax y en el abdomen; se diagnosticó *pénfigo* vulgar y se tomó la secreción para identificar el germen; pero no se consiguió el cultivo.

Se instituyó el tratamiento con sulfatiazol, calculando 1 gramo por 15 libras. La dosis inicial fué de 0.50 gramos y la dosis diaria de 1 gramo durante tres días; después tomó por otros tres días 37.50 centigramos diarios. El total fué de 4.50 gramos en seis días. Se recomendó a la madre no interrumpir la lactancia materna y administrarle cantidades suplementarias de agua azucarada.

Al examinar a la niña el tercer día se observó que las lesiones estaban secas; pequeñas zonas de descamación se encontraban en el lugar de las flictenas. El estado general era bueno. El quinto día la cicatrización era completa, lo que indujo a suspender el tratamiento.

Ninguna manifestación tóxica se presentó, a pesar de la edad de la paciente.

La concentración sanguínea no se averiguó.

— — —  
Caso N° 32.—Cirugía de Niñas.—*Vulvo-vaginitis y oftalmía gonocócicas*.

C. C.; 4 años; peso, 27 libras.

Se presentó al servicio el 19 de septiembre de 1941, por conjuntivitis del ojo derecho y flujo vaginal, francamente purulento. La vulva aparecía enrojecida y edematosa. No había evidencia de uretritis.

Se inició la terapia el 19 de septiembre con sulfatiazol, calculando aproximadamente 1 gramo por cada 15 libras, como dosis diaria. La dosis inicial fué de 1.25 gramos y se mantuvo la dosis calculada durante cinco días; luego durante tres días más se administraron 0.75 gramos diarios.

El resultado fué muy notable: a las veinticuatro horas la

secreción purulenta del ojo había desaparecido, la conjuntivitis era moderada; el flujo vaginal disminuyó, la inflamación de la vulva se redujo. Al tercer día la lesión de los ojos estaba curada. El octavo día estaba aparentemente curada de la vulvovaginitis, por lo que se retiró del Hospital. Es de notar que las bacterioscopias fueron positivas para el Diplococo de Neisser los dos primeros días de tratamiento y negativas el cuarto y séptimo días. No se pudo establecer la curación por exámenes posteriores como corresponde.

*Exámenes de sangre.*—19 de septiembre: 4.070,000 g. r.; 13,000 g. b.; 55 granulocitos  $\times$  100; 80% hemoglobina.

26 de septiembre: 3.570,000 g. r.; 9,000 g. b.; 43 granulocitos  $\times$  100; 80% hemoglobina.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué el segundo día de 4.23; al cuarto día de 3.37; y el sexto día de 1.56.

*Exámenes del flujo vaginal.*—19 de septiembre: positivo de Diplococo de Neisser.

20 de septiembre: positivo de Diplococo de Neisser.

22 de septiembre: negativo de gonococo.

25 de septiembre: negativo de gonococo.

— — —

Caso N° 33.—Cirugía de Niñas.—*Vaginitis y lesiones sífilíticas de la vulva.*

E. A. M.; 3 años; peso, 25 libras.

Ingresó al Servicio el 26 de agosto de 1941. Presentaba ulceraciones de la vulva, con apariencia de placas mucosas, profundamente infectadas; la supuración era abundante y había flujo vaginal, que se sospechó fuera gonocócico; pero la bacterioscopia fué negativa en dos oportunidades.

Se instituyó el tratamiento con sulfatiazol (Cibazol), el 26 de agosto, calculando aproximadamente 1 gramo por cada 15 libras durante cinco días, después se disminuyó progresivamente hasta suspender por completo al octavo día.

El resultado de la sulfamidoterapia fué la supresión del flujo y la desinfección de las úlceras, que cicatrizaron por completo hasta el octavo día; sospechando lúes se mandó a practicar la reacción de Wassermann que resultó ++++. Es de notar que a pesar del carácter específico de las ulceraciones, éstas cicatrizaron pronto.

*Exámenes de sangre.*—Numeraciones globulares; 26 de agosto: 3.800,000 g. r.; 9,050 g. b.; 33 granulocitos  $\times$  100; 80% hemoglo-

bina. 1° de septiembre: 3.850,000 g. r.; 7,400 g. b.; 20 granulocitos  $\times$  100; 90% hemoglobina. 10 de septiembre: 3.760,000 g. r.; 8,900 g. b.; 45 granulocitos  $\times$  100; 80% hemoglobina.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué el primer día de 2.50; el segundo día de 2.72; el cuarto día de 4.45; el quinto día de 2.59; y el octavo día de 2.22.

*Exámenes del pus vaginal.*—Agosto 28: negativo de gonococo. Bacilos Gram, positivo en regular número; cocos Gram, positivos, abundantes.

Agosto 29: el mismo resultado.

Agosto 30: negativo de gonococos, escasos bacilos Gram positivos; abundantes células epiteliales; mucus en escasa cantidad.

— — —

Caso N° 34.—Cirugía de Niñas.—*Vulvo-vaginitis gonocócica.*  
M. A. G.; 12 años; 48 libras.

Ingresó al Hospital el 7 de octubre, por vulvo-vaginitis con uretritis; el examen bacterioscópico demostró la presencia del diplococo de Neisser.

Se instituyó la terapia con sulfatiazol el día 8 de octubre, pero con dosis muy bajas, por lo cual se decidió establecer la dosificación adecuada el día 11, calculando 50 miligramos por libra, diarios. La dosis inicial fué de 2 gramos y se administraron 2.50 gramos durante cinco días y 1.75 gramos durante tres días. El total fué de 20 gramos en once días.

El resultado fué satisfactorio: la secreción purulenta disminuyó el segundo día y desapareció al quinto día de dosificación adecuada; el sexto y séptimo días de tratamiento, el examen bacterioscópico fué negativo; y se repitió el examen el 24 de octubre con el mismo resultado.

*Exámenes de sangre.*—12 de octubre: 4.290,000 g. r.; 9,050 g. b.; 49 granulocitos  $\times$  100; 90% hemoglobina.

24 de octubre: 5.040,000 g. r.; 5,800 g. b.; 51 granulocitos  $\times$  100.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué el 12 de octubre, cuarto día, 2.07; y el octavo día de 1.33.

*Exámenes de flujo uretral.*—10 de octubre: gonococos intra y extracelulares, cocos Gram negativos.

16 de octubre: negativo de gonococos. Abundantes cocos Gram positivos y bacilos Gram negativos.

17 de octubre: Igual al anterior.

24 de octubre: negativo de gonococos. Células epiteliales. Mucus en escasa cantidad.

— — —

Caso N° 35.—Cirugía de Niñas.—*Vulvo-vaginitis gonocócica*.

A. D.; 3 años; peso, 20 libras.

Ingresó el 8 de octubre de 1941, por vulvo-vaginitis con uretritis; el examen de laboratorio demostró el origen gonocócico. Las lesiones inflamatorias de la vulva eran muy marcadas.

Se instituyó la sulfamidoterapia con sulfatiazol, el 11 de octubre, calculando 1 gramo por cada 15 libras; se administraron durante cinco días 1.25 gramos diarios y luego 1 gramo por dos días y 0.75 gramos diarios por dos días más. La dosis inicial fué de 0.25 gramos y el total de 10.75 gramos.

Los resultados fueron satisfactorios: la supuración disminuyó en las primeras veinticuatro horas y desapareció por completo al cuarto día. El examen de la secreción fué negativo el sexto y séptimo días. No se hicieron posteriores exámenes, pero al marcharse, la curación era aparente.

*Exámenes de sangre*.—11 de octubre: 3.270,000 g. r.; 4,800 g. b.; 60 granulocitos  $\times$  100 80% hemoglobina.

20 de octubre: 3.340,000 g. r.; 10,350 g. b.; 62 granulocitos  $\times$  100.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué el segundo día de 1.30; el cuarto día de 1.45 y el sexto día de 1.43.

*Exámenes de flujo vaginal*.—10 de octubre: positivo de diplococo de Neisser.

16 de octubre: negativo de gonococo. Bacilos Gram positivos abundantes.

17 de octubre: negativo de gonococo. Abundantes cocos Gram positivos. Y cocos Gram negativos.

— — —

Caso N° 36.—Cirugía de Niños.—*Uretritis aguda*.

H. de L.; 13 años; peso, 70 libras.

Ingresó al servicio el 19 de noviembre de 1941, por uretritis gonocócica (noción de contagio); el examen de la secreción del 20 de noviembre fué negativo de gonococo. Presentaba supuración escasa con edema marcado del prepucio.

Se instituyó la terapia con sulfatiazol el 20 de noviembre, calculando 50 miligramos por libra. Se administraron 3.25 gramos durante tres días; 2.50 gramos durante tres días y por cuatro días 1.25 gramos. La dosis inicial fué de 2 gramos. El total de 22.50 gramos.

El resultado de la terapia fué la disminución de los síntomas inflamatorios, el edema desapareció al tercer día, persistiendo la secreción uretral aunque en menor cantidad; el gonococo no fué encontrado. Al final del tratamiento la supuración había desaparecido; pero el enfermo dejó el servicio, y no se le pudo observar lo suficiente para determinar la curación.

*Exámenes de sangre*.—El 20 de noviembre: 5.550,000 g. r.; 13,000 g. b.; 70 granulocitos  $\times$  100.

El 28 de noviembre: 5.410,000 g. r.; 12,550 g. b.; 68 granulocitos  $\times$  100.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué el segundo día 1.71; el tercero 3.55; el quinto 2.36; y el octavo 1.33.

*Exámenes bacteriológicos*.—Noviembre 20: examen del pus uretral, negativo de gonococos. Bacilos Gram positivos y bacilos largos Gram, negativos. Abundantes leucocitos.

Noviembre 22: negativo de gonococos, positivo de bacilos Gram positivos.

Noviembre 24: igual al anterior.

Diciembre 1°: células epiteliales abundantes.

— — —

Caso N° 37.—Particular, Doctor Cofiño.—*Colitis muco-sanguinolenta*.

R. M.; 1 año; peso, 16 libras.

Fué examinado el 3 de septiembre de 1941. Niño lactado al seno sin antecedentes patológicos. Tenía desde hacía tres días asientos mucosos con sangre; la temperatura había sido de 39° a 39° 7' C. El niño estaba anoréxico y postrado. Se observó un estado hipotrófico; los asientos producían dolor; la temperatura rectal era de 40° C. El examen de las materias fecales demostró la presencia de regular cantidad de sangre siendo negativo de amibas. Sospechando una disentería bacilar, aunque no se consiguió hacer el cultivo de los asientos, se administró sulfaguandina.

Se calcularon 10 centigramos por kilo de peso o sean 46 centigramos por libra como dosis inicial y cinco centigramos por

kilo o 23 centigramos por libra cada cuatro horas, como dosis de mantenimiento. La dosis inicial fué de 75 centigramos y se administraron cada cuatro horas 37.5 centigramos durante 72 horas.

El resultado fué mediano; la temperatura descendió a 38° C. y los asientos disminuyeron en número, pero no cambiaron de aspecto a las veinticuatro horas de instituido el tratamiento. Se administraron en este momento líquidos abundantes por la vía parenteral y se practicó una transfusión sanguínea de 250 c.c. El aspecto general del niño mejoró lentamente; a los tres días se disminuyó la dosis de sulfaguanidina. Los asientos eran siempre numerosos en el día, pero no se observaba ya la presencia de sangre. La fiebre se mantuvo entre 37° 5' y 38° C. Se observaron ulceraciones de la mucosa rectal, por lo que se aconsejaron enemas de linaza. A los seis días se suspendió la sulfaguanidina y el niño mejoró lentamente con nuevas transfusiones y dieta adecuada. Este caso no puede considerarse como de un resultado satisfactorio, ya que en los positivos, la curación se presenta en cuatro días o menos.

*Exámenes de laboratorio.*—Examen de materias fecales, septiembre 4: positivo de sangre, regular cantidad. No se aprecia pus. No se encuentran formas vegetativas ni quistes de ameba disenterica. Se encuentra bilirrubina.

— — —  
Caso N° 38.—Particular, Doctor Cofiño.—*Colitis muco-sanguinolenta.*

(Observación en colaboración con el Bachiller N. Flores.)

M. L. S.; 7 meses; peso, 15 libras y media.

La niña fué examinada el 1° de octubre, presentando numerosos asientos de color verdoso, con estrías sanguinolentas y mucus abundante. La temperatura era de 39° 5' C. Había sido lactada al seno y no tenía antecedentes patológicos. Se sospechó disenteria amibiana, pero los exámenes de laboratorio fueron negativos. Se decidió ensayar la sulfaguanidina.

Se calculó la dosis inicial de 46 miligramos por libra, y 23 miligramos por libra cada cuatro horas como dosis de mantenimiento. Esta fórmula se mantuvo durante cuarenta y ocho horas y luego se disminuyó progresivamente hasta suspender por completo al cuarto día. A las veinticuatro horas persistía la fiebre (39° 7' C.), pero el estado de los asientos había mejorado; no contenían ya

sangre ni mucus, eran menos fétidos y en menor número. Al cuarto día se suspendieron los asientos y la temperatura bajó definitivamente.

No se puede considerar el resultado como exclusivo de la sulfamidoterapia, dado que no se demostró la naturaleza infecciosa de los asientos y que las medidas dietéticas fueron rigurosas, pero por lo menos fué un coadyuvante efectivo.

No se hicieron exámenes de sangre.

Examen de materias fecales, 2 octubre, 1942: negativo de amiba histolítica.

— — —  
Caso N° 39.—Medicina de Niños.—*Colitis muco-sanguinolenta.* (¿Disenteria bacilar?)

B. C.; 6 años; peso, 33 libras 8 onzas.

Ingresó al servicio el 25 de noviembre de 1941 por trastornos de la nutrición. Presentaba asientos, edema generalizado y lesiones de la piel y el cabello. Fué sometido a un régimen adecuado; y el 3 de diciembre tuvo mucha tos, y fiebre intermitente hasta de 40° y 40° 5' C.; al otro día tuvo asientos numerosos, muco-purulentos, con estrías sanguinolentas. Semejaba una disenteria bacilar, o lo que el Doctor Aguilar de México describe como "colitis muco-sanguinolentas", en el curso de trastornos de las vías respiratorias.

Se decidió instituir el tratamiento con sulfaguanidina; y se principió el 6 de diciembre, con una dosis inicial de 46 miligramos por libra (aproximadamente, 1.50 gramos). Después se le administraron 23 miligramos por libra cada seis horas, hasta un total de 2.80 gramos; luego se rebajó a 1.50 gramos diarios durante dos días y finalmente 1 gramo diario por seis días más. El total fué de 10.30 gramos. Las medidas dietéticas coadyuvantes fueron instituidas y se practicaron dos transfusiones.

El resultado fué satisfactorio, los trastornos disenteriformes desaparecieron a las veinticuatro horas de terapia; los asientos mejoraron y a las setenta y dos horas se encontraban de aspecto casi normal, tres o cuatro al día; la fiebre descendió a las treinta y seis horas. El 23 de diciembre se consideró curado de su brote agudo de colitis muco-sanguinolenta.

*Exámenes de sangre.*—Diciembre 5: 4.000,000 g. r.; 85% hemoglobina; 5,050 g. b.; 43 granulocitos × 100.

Diciembre 16: 4.310,000 g. r.; 85% hemoglobina; 6,000 g. b.; 62 granulocitos × 100.

No se hizo dosificación en la sangre, ni cultivo de asientos.

— — —

Caso N° 40.—Particular, Doctor Cofiño.—*Toxinfección aguda de origen intestinal.*

(Observación en colaboración con el Bachiller O. Juárez A.)

R. G. P.; 11 meses; peso, 20 libras 3 onzas.

Fué examinado el 21 de octubre de 1941. Una semana antes tuvo abundantes deposiciones diarreicas, de color café, con moco y muy fétidas; temperatura de 38° a 39° C. Ha sido lactado al seno y no tenía antecedentes patológicos; al momento del examen tenía 40° 5' C. de temperatura. Abundantes asientos grumosos de color verde. Estado general muy malo, el niño lloraba y se agitaba continuamente. Se diagnosticó toxinfección de origen intestinal y se prescribió sulfaguanidina.

Se inició el tratamiento: 1 gramo diario en dosis fraccionadas cada cuatro horas. Se introdujo por sonda nasal junto con el alimento (dextromalto 10 c.c. cada media hora, día y noche). Y se administraron 250 c.c. de suero Ringer por vía intraperitoneal y 125 de solución glucosada subcutánea. El mismo plan fué seguido durante tres días; el cuarto, quinto y sexto se mantuvo el régimen de alimentación suspendiendo los líquidos parenterales. El 26 se le hizo una transfusión de 100 c.c. Desde el segundo día la temperatura descendió a 38° y el sexto alcanzó la normal. Los asientos disminuyeron en número y tomaron aspecto casi normal. El 28 se suprimió la sulfaguanidina porque el niño se consideraba curado.

Dada la gravedad del caso, el resultado debe tenerse como muy satisfactorio.

— — —

Caso N° 41.—Medicina de Niños.—*Paludismo.*

D. A.; 3 años; 25 libras 8 onzas.

Este es el primero de un grupo de seis pacientes a los que se administró sulfanilamida (sulfamidil) en casos de paludismo, comprobando diariamente la marcha de la afección con investigación de hematozoarios en la sangre. En este caso, el parásito causal era el *Plasmodium Vivax*. La temperatura, con oscilaciones intermitentes de veinticuatro horas, subía hasta 38° C.

El tratamiento se inició el 10 de noviembre. La dosis diaria calculada fué aproximadamente de 1 gramo por cada 15 libras y se administró durante seis días seguidos; en dos días más se redujo

a la mitad. La dosis inicial fué de 1.30 gramos. La dosis total de 10.40 gramos.

La fiebre bajó al tercer día de tratamiento, pero la investigación de hematozoario fué positiva hasta el quinto. El sexto día se encontró negativo el examen, por lo cual se suprimió el tratamiento dos días más tarde. Una nueva investigación de hematozoarios, cuatro días más tarde, demostró la reaparición del parásito por lo que se instituyó el tratamiento habitual de quinina.

*Exámenes de laboratorio.*—Noviembre 8, numeración globular: 3.480,000 g. r.; 14,400 g. b. Fórmula: 65 granulocitos  $\times$  100.

Positivo de hematozoario, *Plasmodium Vivax*.

Noviembre 14, numeración: 2.560,000 g. r.; 19,050 g. b. Fórmula: 67 granulocitos  $\times$  100.

Positivo de hematozoario, *Plasmodium Vivax*.

Noviembre 16: negativo de hematozoarios.

Noviembre 20: positivo de *Plasmodium Vivax*.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué al segundo día de administración de 0.23; al cuarto de 0.90 y al sexto 0.80.

No se presentó alteración en la cantidad de orina excretada ni ninguna complicación tóxica.

— — —

Caso N° 42.—Medicina de Niños.—*Paludismo.*

J. R.; 4 años; 30 libras y media.

Paludismo por *Plasmodium Vivax*. Fiebre intermitente de 38° 8' C. a 39° 5' C.

El tratamiento se inició el 13 de noviembre de 1941, con sulfanilamida (sulfamidil). La misma dosificación del caso anterior. La cantidad total ingerida fué aproximadamente de 11 gramos.

Resultado: clínicamente mejoró; la temperatura fué normal al cuarto día de terapia; la investigación de hematozoarios fué positiva hasta el quinto día. El examen fué negativo al sexto día de tratamiento y se mantuvo así durante una semana; el examen practicado el 27 de noviembre demostró la reaparición del *Plasmodium*. El resultado de la terapia se consideró negativo.

*Exámenes de sangre.*—El 13 de noviembre: 2.320,000 g. r.; 6,000 g. b. Fórmula: 51 granulocitos  $\times$  100.

Positivo de hematozoario: *Plasmodium Vivax*, esquizontes.

25 de noviembre: 3.350,000 g. r.; 8,750 g. b. Fórmula: 44 granulocitos  $\times$  100.

Negativo de hematozoario.

Noviembre 27: investigación de hematozoario positivo, de Plasmodium Vivax.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué a las veinticuatro horas de tratamiento de 1.40; al tercer día de 1.25; y al sexto día de 0.98.

Durante el curso de la terapia no se presentó ninguna complicación y la cantidad de orina no disminuyó.

— — —

Caso N° 43.—Medicina de Niños.—*Paludismo.*

A. L.; 9 años; 53 libras 1 onza.

Se hizo el diagnóstico de paludismo agudo, y se confirmó la presencia en la sangre de Plasmodium Falciparum. La fiebre era de 40° C. y el estado general bastante malo.

Se inició el tratamiento por sulfanilamida (sulfamidil), el 13 de septiembre de 1941, calculando la dosis diaria aproximadamente de 46 miligramos por libra, o sean 10 centigramos por kilo. La dosis inicial fué de 2 gramos 60 centigramos y durante dos días tomó 2 gramos 60 centigramos por cada veinticuatro horas. La dosis total fué de 5.85 gramos en cincuenta y seis horas. El estado de gravedad del enfermo no se modificó en absoluto y se suspendió la sulfanilamida, administrando quinina que dió una mejoría inmediata.

El resultado de la sulfamidoterapia se consideró negativo. No hubo manifestaciones tóxicas ni alteración de la cantidad de orina.

*Exámenes de laboratorio.*—El examen de sangre hecho el 15 de noviembre mostró 3.170,000 g. r.; 8,350 g. b.; y 63 granulocitos  $\times$  100.

Positivo de Plasmodium Falciparum.

La concentración en la sangre en miligramos por 100 c.c. al segundo día fué de 0.36; a pesar de que había recibido ya más de 4 gramos del medicamento.

— — —

Caso N° 44.—Medicina de Niños.—*Paludismo.*

P. G.; 8 años; 45 libras.

Se principió el tratamiento el 10 de septiembre de 1941.

Diagnóstico de paludismo agudo, confirmada la presencia de Plasmodium Vivax. La fiebre oscilaba entre 38° 5' y 39° C.

Se calculó la dosis diaria aproximadamente de 50 miligramos por libra y se prescribieron 2.25 gramos diarios durante diez días. La dosis fué de 2.25 gramos. La dosis total fué de 22.75 gramos.

El resultado fué negativo. Los exámenes de laboratorio demostraron la presencia de Plasmodium Vivax durante todo el tratamiento y aún después, por lo que se instituyó la medicación por la quinina.

*Exámenes de sangre.*—Noviembre 10: 3.050,000 g. r.; 9,500 g. b.; y 74 granulocitos  $\times$  100.

Positivo de Plasmodium Vivax.

Noviembre 20: 3.200,000 g. r.; 7,800 g. b. Fórmula: 63 granulocitos  $\times$  100.

Positivo de Plasmodium Vivax.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. al tercer día de tratamiento fué de 2.84 y al quinto y séptimo días de 2.

No hubo alteración en la orina, ni ninguna manifestación tóxica.

— — —

Caso N° 45.—Medicina de Niños.—*Paludismo.*

E. P.; 9 años; 49 libras 12 onzas.

Diagnóstico de paludismo agudo, confirmado con el hallazgo de Plasmodium Vivax y Falciparum en la sangre.

El 10 de septiembre de 1941 se empezó el tratamiento con sulfanilamida (sulfamidil). Calculando la dosis como el anterior. Tomó 2.27 gramos diarios durante diez días. La dosis inicial fué 2.27 gramos. La dosis total fué de 23.25 gramos.

La fiebre descendió a la normal al cuarto día del tratamiento, pero el Plasmodium no desapareció de la sangre, ni aún después de terminado el período de terapia. Consideramos el resultado negativo.

Ninguna alteración de la orina ni manifestaciones tóxicas.

*Exámenes de sangre.*—Noviembre 14: 2.920,000 g. r.; 8,750 g. b. Fórmula 65 granulocitos  $\times$  100.

Positivo de Plasmodium Vivax y de Plasmodium Falciparum, gametos y esquizontes.

Noviembre 25: 2.800,000 g. r.; 8,700 g. b. Fórmula: 65 granulocitos  $\times$  100.

Positivo de Plasmodium Vivax y Falciparum.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué al segundo día de la terapia de 1.40; al cuarto día 1.27 y al sexto 0.98.

- - -

Caso N° 46.—Medicina de Niños.—*Paludismo*.

A. R.; 3 años; 26 libras.

Paludismo crónico, con ataque agudo, causado por Plasmodium Vivax. Temperatura media de 38° C.

El tratamiento por sulfanilamida (sulfamidil) se inicia el 10 de septiembre calculando 46 miligramos por libra de peso en veinticuatro horas. Tomó 1.30 gramos diarios y en total, 13 gramos. La dosis inicial fué de 1.30 gramos.

La clínica y el laboratorio demostraron la ineficacia del tratamiento. El hematozoario se halló todos los días que duró éste y aún a los dos días de interrumpido.

La cantidad de orina se mantuvo normal. No hubo ninguna alteración de origen tóxico.

*Exámenes de laboratorio*.—El examen de sangre practicado el 14 de noviembre dió: 2.220,000 g. r.; 8,800 g. b.; y la fórmula 47 granulocitos  $\times$  100.

El 22 de noviembre el examen mostró: 2.500,000 g. r.; 7,900 g. b. Fórmula: 51 granulocitos  $\times$  100.

Las investigaciones de hematozoario fueron positivas de Plasmodium Vivax desde el 13 hasta el 24 de noviembre.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. fué al segundo día de la terapia de 0.69; al cuarto día 1.20; y al sexto 0.97.

- - -

Caso N° 47.—Medicina de Niños.—*Corea*.

J. L. T.; 10 años; 50 libras.

Sufre de corea y se decide ensayar el tratamiento por la sulfamida y se principió el 6 de octubre de 1941, con sulfamidil.

Se calculó la dosis diaria de 1 gramo por cada 15 libras que se administró durante tres días, después se redujo a 2 gramos diarios por tres días más y luego 1 gramo por otros tres días. La dosis inicial fué de 2 gramos.

No se observó ningún efecto sobre las crisis coréicas, por lo que se ensayó un tratamiento diferente.

No hubo complicaciones.

*Exámenes de laboratorio*.—No se hicieron numeración ni fórmula antes del tratamiento; el 11 de octubre, 4.530,000 g. r.; 5,250 g. b.; 80% hemoglobina y la fórmula leucocitaria 51 granulocitos  $\times$  100, y el 24 de octubre las cifras eran normales.

La concentración sanguínea en miligramos por 100 c.c. a las veinte horas de iniciado el tratamiento fué de 1.68; en los días siguientes de 1.76, el sexto día fué de 0.90, y el último día de tratamiento de 0.95.

- - -

Caso N° 48.—Medicina de Niños.—*Tifoidea*.

J. A.; 11 años; 49 libras. (Observación tomada por el Bachiller A. Jiménez.)

Ingresa al Hospital el 15 de febrero de 1940.

Después de los exámenes clínicos y de laboratorio, se establece el diagnóstico de tifoidea y a título experimental se instituye la terapia por la sulfapiridina (Dagenán), el 22 de febrero; se administran las pastillas durante doce días, en una cantidad total de 37 gramos.

No se notó ninguna acción sobre el curso de la tifoidea; pero en cambio el paciente presentó en los últimos días de la terapia una dermatitis, caracterizada por lesiones máculopapulares generalizadas, que en pocos días evolucionó hacia una dermatitis exfoliatriz. Atribuyéndola a intoxicación por el medicamento, se suspendió la terapia el 8 de marzo, y se administraron líquidos en cantidades suficientes; la cantidad de orina no había disminuido sensiblemente en los días anteriores.

Los exámenes de sangre practicados por esta época dieron resultados muy demostrativos.

7 de marzo de 1940: 2.000,000 g. r.; 3,900 g. b. Fórmula: 19 neutrófilos  $\times$  100 y 78 linfocitos  $\times$  100.

12 de marzo de 1940: 2.100,000 g. r.; 2,000 g. b. Fórmula: 5 neutrófilos  $\times$  100 y 95 linfocitos  $\times$  100.

El 18 de marzo: 36 neutrófilos  $\times$  100 y 53 linfocitos  $\times$  100; con la terapéutica señalada, se logró el restablecimiento del niño y el examen de sangre practicado el 3 de abril de 1940, demostró: 2.510,000 g. r.; 6,350 g. b.; 52% hemoglobina. Fórmula: 65 granulocitos  $\times$  100.

El cuadro es característico de la neutropenia severa asociada con anemia intensa y dermatitis exfoliatriz, que producen las sul-

fonamidas en casos excepcionales, sobre todo si no se observan las precauciones necesarias. Es de señalar que a pesar de la gravedad del pronóstico, el niño logró recuperarse completamente y abandonó el servicio, curado.

— — —

Caso N° 49.—Medicina de Niños.—*Tifoidea*.

M. S.; 12 años. (Observación tomada por el Bachiller A. Jiménez.)

Ingresa al servicio el 4 de abril de 1940.

Se hace el diagnóstico de tifoidea que es comprobado por hemocultivo. También se le administra sulfapiridina (Dagenán).

Se inició el tratamiento con tres pastillas diarias de 50 centigramos y luego se subió a cuatro, cinco y seis pastillas diarias, respectivamente, hasta dar un total de cuarenta y seis pastillas desde el 11 hasta el 21 de abril; 23 gramos por todo.

La marcha de la tifoidea no fué alterada; en cambio, se presentó el 20 de abril una dermatitis caracterizada por lesiones escamosas de la piel, sobre todo en la parte anterior del tórax, y en los miembros superiores; considerada la posible intoxicación por el compuesto, se suspendió éste el 21 de abril, instituyéndose un tratamiento adecuado para la eliminación rápida: líquidos por vía parenteral y abundantes bebidas. La dermatitis evolucionó hacia la descamación en grandes fragmentos.

Es de notar que en este caso, las modificaciones de la sangre no fueron tan marcadas como en el caso anterior.

*Exámenes de sangre*.—10 de abril de 1940: 3.220,000 g. r.; 7,200 g. b.; 72% hemoglobina. Fórmula: 64 granulocitos  $\times$  100.

20 de abril de 1940: 3.410,000 g. r.; 5,350 g. b.; 70% hemoglobina. Fórmula: 58 granulocitos  $\times$  100.

Con las medidas instituidas el niño mejoró rápidamente de la dermatitis, aunque continuó en el Hospital por trastornos de índole diferente.

Salió curado el 31 de mayo de 1940.

— — —

Caso N° 50.—Medicina de Niños.—*Tuberculosis y enfermedad de Hodgkin*.

M. P.; 8 años; 41 libras.

Ingresa al servicio en enero de 1942. Su estado era grave; tenía fiebre de 39°, edemas, esplenomegalia, hepatomegalia y palidez marcada.

Se hizo al principio el diagnóstico de paludismo con anemia secundaria y se sospechó tuberculosis; pero el estado de la fiebre y la imposibilidad de comprobar el paludismo hizo pensar en una septicemia de origen estreptocócico; por lo que se indicó la sulfamidoterapia.

Se empezó el 21 de enero de 1942 con sulfanilamida (sulfamidil). Se calculó 1 gramo por cada 12 libras de peso, 3.25 gramos diarios. Tomó el primer día, como dosis inicial, 2.17 gramos y en el resto de las veinticuatro horas 2.17 gramos en dosis fraccionadas. El 2°, 3° y 4° días tomó 3.25 gramos diarios; el 5° día se suspendió la terapia habiendo tomado en total 14.30 gramos.

La condición del niño no había mejorado; pero se suprimió la medicación por el aparecimiento brusco de marcada ictericia y aumento de la hepatomegalia que se atribuyó a anemia hemolítica aguda causada por el sulfamidil. Lo que confirmaron los exámenes de laboratorio.

Se aumentaron los líquidos y se le administraron soluciones glucosadas por vía parenteral y se le practicó una transfusión de 250 c.c. La ictericia progresó y el enfermo entró en estado comatoso hasta la muerte que ocurrió el 11 de febrero de 1942.

En la autopsia se encontraron lesiones de tuberculosis pulmonar; ascitis, bazo deformado con nódulos y granulaciones amarillas; hígado muy grande con numerosísimas granulaciones. Los ganglios mesentéricos formaban un verdadero plastrón y estaban hipertrofiados. Se hizo el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y enfermedad de Hodgkin.

Es difícil determinar cuál fué en este caso la causa de la muerte, pero puede suponerse, dado el aparecimiento brusco de la ictericia y la caída de los glóbulos rojos, consecutivas a la ingestión de sulfanilamida, que ésta determinó la anemia e ictericia hemolíticas agudas que aceleraron el desenlace.

*Exámenes de sangre*.—Numeración globular: enero 7/42, 4.440,000 g. r.; 8,750 g. b.; 59 granulocitos  $\times$  100; 80% hemoglobina.

Enero 23/42: 2.000,000 g. r.; 3,750 g. b.; 65 granulocitos  $\times$  100; 40% hemoglobina.

Enero 23/42: concentración de sulfanilamida (Doctor Vasaux): 6.6 miligramos por 100 c.c.

Informe de anatomía patológica: tuberculosis pulmonar aguda, miliar, exudativa, caseosa, de tipo bronquial. Esclerosis del bazo con zonas de necrosis. Ganglios mesentéricos con lesiones típicas de enfermedad de Hodgkin.

Todas las observaciones que figuran en esta tesis son auténticas.

f) E. Cofiño U.      f) M. Zecaña M.      f) N. Gálvez S.

## Resumen de las observaciones hechas

Se hace la relación de 50 casos en los cuales fué usada la sulfamidoterapia; el cuadro resume los resultados obtenidos. En él encontramos que las enfermedades que mejor cedieron a ella fueron las infecciones agudas causadas por gérmenes piógenos banales: heridas infectadas, flemones, estomatitis y piodermitis; afecciones de las vías respiratorias, infecciones por gonococo. Un caso de pénfigo y uno de erisipela, también fueron curados rápidamente.

Los resultados menos satisfactorios se encontraron en las lesiones crónicas de los huesos: osteomielitis y mastoiditis y completamente negativo en la tifoidea, el paludismo y la corea.

La sulfaguanidina pareció efectiva en los casos calificados de colitis mucosanguinolenta, aunque lamentamos no haber podido practicar el cultivo de las heces fecales.

— — —

Si examinamos la proporción de manifestaciones tóxicas, encontramos que el número es muy reducido, a pesar de la dosificación a veces elevada.

Malestar general, zumbidos de oídos y vértigos fueron encontrados únicamente en tres casos (observaciones números 20, 21 y 23), y sólo en las primeras veinticuatro horas, desapareciendo con el reposo. Debe notarse que la edad de los enfermos que a ellas corresponden eran, respectivamente, 12, 13 y 11 años; lo que confirma que son más frecuentes estos síntomas en los niños mayores. Observando la concentración sanguínea se encuentran cifras relativamente bajas 1.70 miligramos por 100 en uno; 1.47 en el otro, y 2.54 en el tercero; en los tres casos se había usado sulfatiazol.

En un solo caso se presentaron vómitos con la administración de sulfapiridina a un niño de 3 años (observación N° 3). Comenzaron cuando sólo había ingerido 75 centigramos del medicamento y la concentración sanguínea era de 3.65 miligramos por 100 c.c.

Dermatitis morbiliforme fué observada en un caso (observación N° 20), a los nueve días de tratamiento, cuando había tomado 27 gramos de sulfatiazol; la concentración sanguínea era en este tiempo de 1.55 miligramos por 100 c.c.

Dos casos de dermatitis exfoliativa severa se observaron por administración de sulfapiridina (Dagenán) (observaciones Nos. 38

y 39). La edad era, respectivamente, de 11 y 12 años y las cantidades totales ingeridas de 37 y 23 gramos, respectivamente.

En los tres casos se observa la ingestión de cantidades elevadas y la edad por arriba de 10 años. Todos curaron.

En cuanto a las alteraciones sanguíneas que pudiéramos considerar tóxicas, sólo encontramos un caso de granulocitos asociada a la dermatitis exfoliativa en el caso de la observación N° 38, los granulocitos cayeron a 5%.

Un caso de anemia hemolítica, el de la observación N° 8, en que los glóbulos rojos descendieron a 760,000 y la hemoglobina a 25% con 23.30 gramos de sulfanilamida en diez días. Hay que tener en cuenta en este caso que el enfermo padecía de una lesión cardíaca. También se logró su restablecimiento.

Un caso mortal de ictericia y anemia hemolítica agudas (observación N° 50) apareció con 12 gramos de sulfanilamida, la concentración sanguínea era de 6.6 miligramos por 100 c.c.; hay que tener en cuenta la gravedad de la enfermedad causal: tuberculosis pulmonar y enfermedad de Hodgkin, para estimar la participación de la sulfanilamida en la muerte.

Considerando las alteraciones de carácter benigno observadas en el cuadro sanguíneo, tenemos que de 33 niños en los que se hacen exámenes con este objeto, al principio y al fin del tratamiento, en 18 no se encuentra descenso ni de los glóbulos rojos ni de los glóbulos blancos y por el contrario se notan algunos casos de aumento de glóbulos rojos, que en nuestra opinión deben atribuirse a las condiciones de los exámenes de que se habla. Aunque hay que recordar que algunos autores señalan que los sulfamidos ejercen poco efecto nocivo sobre los hematíes, salvo en los casos de anemia hemolítica aguda (Campbell, Bigler y Britton).

De los 15 restantes, en 6 se observó descenso de los glóbulos rojos y la hemoglobina.

En 7 anemia con leucopenia y neutropenia moderadas.

En 2 anemia con leucopenia sin neutropenia.

TABLA NUMERO 4  
RESUMEN DE LOS CASOS OBSERVADOS

ENFERMEDADES TRATADAS	NUMERO DE CASOS	CURAS	MEJORIAS	FRACASOS
Erisipela.....	1	1		
Escarlatina .....	1	1		
Neumonía .....	1	1		
Bronquitis aguda.....	1	1		
Congestión pulmonar.....	1	1		
Estomatitis.....	4	4		
Flemón.....	2	2		
Flemón dentario.....	4	4		
Herida infectada.....	2	2		
Otitis aguda.....	1			1
Mastoiditis.....	2	1		1
Osteítis.....	2	1		1
Osteomielitis crónica.....	4		1	3
Sarna infectada.....	1	1		
Piodermitis.....	3	3		
Pénfigo.....	1	1		
Oftalmía purulenta.....	1	1		
Vulvo-vaginitis.....	3	3		
Uretritis.....	1	1		
Colitis mucosanguinolenta.....	3	1	2	
Toxicosis aguda.....	1	1		
Paludismo.....	6			6
Corea.....	1			1
Tifoidea.....	2			2
Tuberculosis y enfermedades de Hodgkin	1			1
Total.....	50	31	3	16

## CUARTA PARTE

### DETERMINACION DE LA CONCENTRACION DE LA SANGRE

Como dijimos en el capítulo correspondiente, la dosificación de la concentración de los sulfonamidos en la sangre, es uno de los mejores medios para determinar la absorción de los medicamentos y el único que permite averiguar las cantidades efectivas de éstos que en un momento dado se encuentran en el organismo.

Con el fin de determinar la cantidad, tanto de los medicamentos libres como de sus compuestos acetilados, se han creado varios métodos. El más usado es el de Marshall y las modificaciones que de éste se han hecho. La reacción depende de la diazotización de la sulfanilamida y de la combinación del compuesto diazoado resultante con la N (1-naftil) etileno diamina, diclorhidrato, para formar un compuesto rojo púrpura que puede ser determinado por métodos colorimétricos.

Las mismas reacciones pueden ser hechas en la orina, la leche humana u otros líquidos del cuerpo. Recientemente se han aprovechado también para la dosificación de la sulfaguanidina en las heces.

#### METODO DE MARSHALL

##### *Reactivos:*

- 1º—Solución de ácido tricloracético, conteniendo 15 gramos disueltos en agua y diluida hasta 100 c.c.
- 2º—Solución al 0.1% de nitrito de sodio (solución fresca preparada semanalmente).
- 3º—Solución acuosa de bicloruro de etileno diamina N (1-

naftílica) 100 miligramos por 100 c.c. de agua. (Conservar en frasco obscuro.)

4º—Solución de saponina a 0.5 gramos por litro.

5º—Acido clorhídrico 4 N.

6º—Solución de sulfamato de amonio a 0.5 gramos por 100 c.c.

7º—Solución "Stock" de sulfanilamida en agua, 200 miligramos por litro. Se prepara disolviendo la cantidad de sulfanilamida cristalina medida, en agua caliente y diluyendo al volumen apropiado. Con esta solución se preparan las soluciones "Standard", las más convenientes son a 1, a 0.5 y a 0.2 miligramos por ciento. Para preparar éstas se toman 5, 2, 5 y 1 c.c. respectivamente de la solución "Stock" más 18 c.c. de la solución al 15% de ácido tricloracético y se diluyen hasta 100 c.c.

#### Procedimiento para la sangre

##### *Filtrado:*

2 c.c. de sangre oxalatada se diluyen en un frasco con 30 c.c. de la solución de saponina y después de uno o dos minutos se precipitan con 8 c.c. de la solución de ácido tricloracético, agitando. Así se obtiene una solución al 1/20. Se deja reposar unos minutos y se filtra.

##### *Determinación de la sulfanilamida libre:*

1 c.c. de la solución de nitrito de sodio se añade a 10 c.c. del filtrado. Después de tres minutos de reposo se añade 1 c.c. de la solución de sulfamato y después de dos minutos, se añade 1 c.c. de la solución de bicloruro de etileno diamina N (1-naftílica). La muestra se compara con el "standard" que ha sido tratado como se indicó antes.

##### *Determinación de la sulfanilamida total:*

A 10 c.c. del filtrado se añade 0.5 c.c. de ácido clorhídrico 4 N, calentando en baño de agua hirviendo una hora y enfriando, se completa entonces el volumen a 10 c.c. Es preferible usar tubos pyrex aforados a 10 c.c. El procedimiento subsecuente es el mismo indicado arriba.

## Procedimientos para la orina

La orina se diluye hasta contener 1 a 2 miligramos por ciento de sulfanilamida, y 50 c.c. de la orina diluida más 5 c.c. del ácido clorhídrico 4 N, se diluyen a 100 c.c.—10 c.c. de esta segunda dilución son tratados como un filtrado de sangre para la determinación de la droga libre; y para la determinación de la droga total se calientan 10 c.c. sin añadir ya más ácido clorhídrico.

— — —

*Advertencia.*—Si se esperan concentraciones sanguíneas de 5 miligramos por ciento o menos, una dilución al 1/10 de sangre, puede ser usada. Es conveniente usar diluciones al 1/50 ó 1/100 si se emplea el colorímetro fotoeléctrico. Con concentraciones sanguíneas mayores de 5 miligramos por ciento, la corrección al 10% debe aplicarse si se emplea la dilución de sangre al 1/20, ya descrita. Con concentraciones menores de 5 miligramos por ciento la reposición es cuantitativa y la corrección no es necesaria. Cuando la dilución de sangre empleada es de 1/50 o de 1/100 la reposición es cuantitativa también. Para obtener diluciones mayores se agregan las cantidades adicionales de la solución de saponina. Este método puede ser usado también para la sulfapiridina y el sulfatiazol.

— — —

El método primitivo de Marshall ha sufrido muchas modificaciones. Los trabajos prácticos realizados por nosotros han sido hechos con la modificación siguiente, bajo la dirección del Doctor Carlos Vassaux.

### Modificación del método Marshall

Los reactivos son los del método de Marshall, con excepción del ácido tricloracético, que se substituye por ácido paratoluensulfónico, y el reactivo colorante que es en este caso la dimetil-naftilamina.

La solución de ácido paratoluensulfónico es al 20%.

La solución de la dimetil-a-naftilamina se prepara disolviendo 1 c.c. en 250 de alcohol etílico a 95°.

## Procedimiento

### a) Filtrado:

- 1.—Poner 15.5 c.c. de solución de saponina en un pequeño frasco o balón.
- 2.—Añadir 0.5 c.c. de sangre oxalatada, mezclar y esperar dos minutos.
- 3.—Agregar, agitando, 4 c.c. de solución de ácido paratoluensulfónico, esperar cinco minutos y filtrar.

### b) Reacción:

- 4.—Poner 5 c.c. del filtrado en un tubo de ensayo, del colorímetro, si se usa colorímetro; fotoeléctrico; agregar 0.5 de la solución fresca de nitrito de sodio. Esperar 3 minutos.
- 5.—Agregar 0.5 c.c. de solución de sulfamato de amonio, agitando, y esperar 2 minutos.
- 6.—Añadir 2.5 c.c. de la solución de a-dimetil-naftil-amina, mezclar invirtiendo el tubo y esperar 10 minutos.
- 7.—Comparar con la escala colorimétrica o colocar inmediatamente en el colorímetro fotoeléctrico usando el filtro 54 verde.

Cuando se emplea el colorímetro foto-eléctrico los resultados leídos en la escala deben ser multiplicados por el factor de los colorantes, que se determina previamente. El resultado da la concentración de sulfanilamida libre en miligramos por 100 c.c.

Se puede determinar los valores de los derivados de la sulfanilamida (sulfapiridina, sulfatiazol, sulfaguanidina), comparando con "standards" de sulfanilamida siempre que se usen los factores de conversión apropiados.

Estos factores están basados en los pesos moleculares, que son los siguientes:

Sulfanilamida .....	172
Sulfapiridina .....	249
Sulfatiazol .....	255
Sulfaguanidina .....	214

Por ejemplo: cuando se desea determinar la sulfaguanidina, comparando con el standard de sulfanilamida, se multiplica lo que ha resultado por 214/172.

Usando el colorímetro fotoeléctrico se obtiene el máximo de exactitud en los cálculos; el error es de diezmilésimos de miligramo; pero naturalmente no está al alcance de todos los prácticos. Por su interés para quienes no posean un colorímetro ni tengan tiempo de preparar continuamente los "standards" para las pruebas, copiamos el método siguiente que tiene los tubos testigos preparados con rojo fenol que pueden conservarse por mucho tiempo.

*Procedimiento "a la cabecera de la cama" para la sulfapiridina (Ratish y Bullova)*

*Reactivos:*

1º—Eter. 2º—Solución al 15 por ciento de ácido tricloracético. 3º—Solución al 0.1% de nitrito de sodio. 4º—Solución de urea al 1%. 5º—Solución de a-dimetil-naftil-amina, 1 c.c. en 250 c.c. de alcohol al 95% (mantenerla en frasco obscuro).

*Aparatos:*

1º—Una jeringa y una aguja. 2º—Un tubo de ensayo de 20 c.c. de fondo redondo y tapón de corcho, marcado a 1 y a 6 c.c.; un tubo de centrifugación de cono largo, marcado en décimos de c.c., de 15 c.c. de capacidad, provisto de tapón de hule; y 3º—5 frascos goteros para reactivos.

Un soporte de 2½ por 4½ pulgadas con cuatro aberturas, para sostener tubos de ensayo de 100 x 12 milímetros y el color standard.

*Método:*

1º—Sacar con la jeringa 1½ c.c. de sangre; con la aguja puesta, inviértase y échese gota a gota en el tubo de ensayo hasta la marca de 1 c.c.

2º—Del otro frasco cuentagotas, añadir éter hasta 6 c.c.; tápese y agítase vigorosamente por dos minutos. Los líquidos se separan en dos capas, el extracto etéreo de

sulfapiridina en la parte superior; destápese lenta y cuidadosamente, decántese el extracto etéreo en el tubo de centrifugación hasta la marca de 0.5 c.c. (apártese el tubo de extracción para duplicados).

- 3º—Con cuentagotas añádase la solución al 15% de ácido tricloracético hasta la marca de 5 c.c.; colóquese el tapón de hule y agítase vigorosamente de 10 a 20 segundos.
- 4º—Añádase 0.5 c.c. de la solución al 0.1% de nitrito de sodio (7 a 8 gotas del frasco), llegando hasta la marca de 5.5 c.c.; agítase vigorosamente 20 segundos y añádase 0.50 c.c. de la solución de urea al 1% en gotas.
- 5º—Finalmente, añádase la a-dimetil-naftil-amina hasta la marca de 8.5 c.c.; tápese con tapón de hule e inviértase una o dos veces.
- 6º—La opalescencia blanca se vuelve rojo púrpura a los cinco minutos y se compara con los standards en el block.

Todos los valores de este método radican entre el 75 a 95% de los obtenidos con el método de Marshall con fotocolorímetro.

Se ha demostrado que el sulfamato de amonio puede ser reemplazado por la urea para destruir el exceso de nitrito de sodio, y que el ácido tricloracético puede substituir al ácido paratoluen-sulfónico.

Para la preparación de los colores standard se usa el rojo fenol y los valores por ellos indicados, representan la cantidad de sulfanilamida contenida en la sangre.

*Preparación:*

- a) Disolver 0.0075 gramos, de rojo fenol en 100 c.c. de agua destilada;
- b) A una serie de 5 tubos, de 12 x 100 milímetros, añádase a cada uno 3.9 c.c. de una solución de 1/15 molecular de (KH<sup>2</sup> PO<sup>4</sup>) y 6.1 c.c. de una solución de 1/15 molecular de (Na<sup>2</sup>H PO<sup>4</sup>); luego agréguese 2 décimos de c.c. de solución de soda normal;
- c) A cada tubo póngase rojo fenol de la solución "a" en las cantidades siguientes:

Nº 1: 0.22 c.c. de solución de rojo fenol, equivalente hasta 4 miligramos de sulfanilamida x 100 c.c.;

Nº 2: 0.30 c.c. de solución de rojo fenol, equivalente hasta 7 miligramos de sulfanilamida  $\times$  100 c.c.;

Nº 3: 0.46 c.c. de solución de rojo fenol, equivalente hasta 10 miligramos de sulfanilamida  $\times$  100 c.c.;

Nº 4: 0.72 c.c. de solución de rojo fenol, equivalente hasta 5 miligramos de sulfanilamida  $\times$  100 c.c.;

Nº 5: 0.86 c.c. de solución de rojo fenol, equivalente hasta 15 miligramos de sulfanilamida  $\times$  100 c.c.;

d) Sellar los tubos.

Cada tubo debe llevar su marca bien visible. Los tubos coloreados standard no deben someterse a la luz directa del sol y serán renovados cada seis meses.

### Método de Sheftel

Más recientemente se han ensayado colorímetros fijos con prismas de "Lucite"; por las circunstancias actuales, nos fué imposible obtener el aparato descrito por el Doctor Sheftel, quien tuvo la gentileza de indicarnos que eran preparados por la casa "Abbott".

La descripción que él da, es la siguiente: "Un colorímetro especial ha sido creado para esta prueba, el cual es pequeño, sólido, exacto y puede ser llevado en una bolsa o en la valija. Consiste en una cuña de "Lucite" montada en un marco. Unida al marco hay una ventana corrediza con soporte accesorio para sostener el tubo que contiene la substancia que va a examinarse. Una escala unida al marco indica la concentración de sulfanilamida, sulfapiridina y sulfatiazol. La ventaja del prisma de "Lucite" consiste en su absoluta estabilidad de color, además es irrompible y puede ser hecho en cualquier matiz para igualar un color determinado, a pequeño costo.

Para la prueba misma las proteínas son precipitadas; y la acidez adecuada se obtiene por medio de una tableta conteniendo ácidos sulfosalicílico y tartárico. Las sulfonamidas son transformadas en el compuesto diazoado con una tableta que contiene nitrito y cloruro de sodio. A diferencia de la solución de nitrito de sodio usada en la reacción, que no es estable, este reactivo no se deteriora por un período de más de 2 años. El exceso de nitrito de sodio se quita con una tableta que contiene ácido sulfámico y tartárico. Esta combinación es superior a la solución de sulfamato de

amonio, porque se conserva indefinidamente en forma seca y también trabaja con más rapidez. El compuesto diazoico es finalmente convertido en un compuesto coloreado con una tableta que contiene clorhidrato de etileno diamina-a-naftílica, que es más estable en la forma seca, gracias a la adición de ácido tartárico. Las tabletas son preparadas conforme a la tabla siguiente:

#### Tableta Nº 1

Acido sulfosalicílico .....	50 mg.
Acido tartárico .....	50 mg.
Talco .....	100 mg.

#### Tableta Nº 2

Nitrito de sodio .....	0.3 mg.
Cloruro de sodio .....	30 mg.

#### Tableta Nº 3

Acido sulfámico .....	1.5 mg.
Acido tartárico .....	29 mg.

#### Tableta Nº 4

Bicloruro de etileno diamina N(1-naftílica) .....	0.3 mg.
Acido tartárico .....	1.5 mg.
Cloruro de sodio .....	29 mg.

#### Aparatos necesarios:

Una pipeta para obtener la sangre, graduada al 0.1 y 0.2 de c.c.; 2 pequeños tubos de ensayo, de 13 x 100 mm. graduados a 2 c.c. y a 0.95 c.c.; un pequeño embudo de 1 pulgada de diámetro y el colorímetro descrito, comprenden los aparatos que se necesitan para la prueba.

#### Procedimiento:

Llenar el tubo de ensayo con agua hasta la marca superior; añadir 0.1 c.c. de sangre para la prueba de la sulfanilamida y 0.2 c.c. de sangre para la sulfapiridina y el sulfatiazol; agitar el tubo y dejarlo medio minuto en reposo; añadir 1 tableta Nº 1. Agitarlo y

dejarlo reposando por medio minuto. Filtrar en el otro tubo de ensayo hasta que el filtrado llegue a la marca inferior. Añadir 1 tableta N° 2. Agitar el tubo. Medio minuto de reposo. Añadir una tableta N° 3. Agitar el tubo y dejarlo en reposo por medio minuto. Añadir una tableta N° 4. Agitar, insertar el tubo de ensayo en el hueco del colorímetro y deslizar la ventana hasta que el color del líquido contenido en el tubo iguale al prisma de "Lucite" "Standard" y leer, las concentraciones expresadas en miligramos por 100 c.c. de sangre, en la escala.

La sangre puede ser oxalataada o tomada directamente por picadura de la pulpa del dedo o del lóbulo de la oreja."

### Método de Schoeffel

Otro micrométodo descrito por Schoeffel para usar especialmente cuando se carece de laboratorio, es el siguiente.

*Procedimiento para la determinación de los derivados sulfonamidos por el método de manchas en papel filtro, de Marshall.*

a) Colocar una gota del líquido humano para examinar (aproximadamente de 0.01 a 0.05 c.c.), con una pipeta calibrada, del tipo de extracción de sangre, en la celda de una lámina de las que se usan para exámenes en gota suspendida. Si el material debe ser transportado, la substancia seca se cubre con una gota de petrolato líquido U.S.P. y la laminilla se fija con un sello. Se colocan todas las muestras en una toalla blanca, limpia;

b) Añadir 0.02 c.c. de ácido clordhídrico 4 N y 0.02 c.c. de ácido tricloracético al 10% al material colocado en la depresión. Triturarlo y mezclarlo con una varilla de vidrio vigorosamente. Para la sulfanilamida total calentar sobre lámpara de alcohol hasta casi secar y repetir el tiempo b);

c) Añadir 0.3 c.c. de la solución de nitrito de sodio al 0.1% y remover la mezcla activamente por 30 segundos (con cantidades de sulfanilamida libre de más de 20 mg. por 100 c.c., usar 0.05 c.c.), con una varilla de vidrio;

d) Añadir 0.02 de la solución de sulfamato de amonio al 0.1% y remover vivamente la solución (para cantidades más grandes de nitrito de sodio, usar cantidades correspondientes de la solución de sulfamato);

e) Añadir 0.02 c.c. de la solución de clorhidrato de etileno diamina N (naftilica). Agitar la mezcla activamente;

f) Preparar los "standards" (como se describe más abajo), que contienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12.5 y 15 mg. por 100 c.c. Si lo que se investiga es la sulfanilamida, úsese los "standards" de la sulfanilamida; y si la prueba se hace para sulfapiridina o sulfafiazol, usar los "standards" del compuesto respectivo. Cada "standard" dura más o menos una semana, si se coloca en la hielera lejos de la acción directa de la luz. Los "standards" pueden ser convenientemente preparados por una dilución cuidadosa de cantidades mayores;

g) Insertar en la depresión que contiene la solución roja, una tirilla de papel filtro y dejar que el líquido se extienda por acción de la capilaridad sobre un extremo del papel (las proteínas precipitadas del material no interrumpen la prueba). Compare las muestras de prueba con los "standards". El color desarrollado depende del compuesto usado. (Es, por consiguiente, necesario para el técnico conocer qué derivado de los sulfanilamidos ha sido usado. Es importante saber si otros agentes terapéuticos han sido también empleados; porque, especialmente con muestras de orina, una ligera variación de color puede ser causada por varias substancias diazotizables.) El color en el papel filtro palidece lentamente; pero se mantendrá distinto y reconocible por un período de días comparable al que duren los "standards" preparados el mismo día y bajo las mismas condiciones. Cartas con colores permanentes pueden también ser preparadas para facilitar la determinación de la prueba. En general, para facilitar el manejo de la cantidad final del líquido en la depresión, es necesario no exceder las cantidades aproximadas de 0.125 a 0.150 c.c.

### Reactivos y aparatos necesarios:

1.—"Standards" conteniendo los compuestos de los varios grupos, en una proporción progresiva de 0.5 a 15 miligramos por 100 c.c. de líquido, según la exactitud deseada. Cantidades de 2.5, 7.5, 10 y 15 mg. por 100 c.c. son suficientes para establecer las concentraciones de los líquidos humanos. Las soluciones "standard" deben ser preparadas con un pH 5 dado con una solución de ácido tricloracético.

- 2.—Acido clorhídrico 4 N.
- 3.—Solución de ácido tricloracético al 10%.
- 4.—Solución de nitrito de sodio a 0.1%.
- 5.—Solución de sulfamato de amonio a 0.1% (conteniendo 0.1 gr. de sulfamato de amonio por 100 c.c. de agua destilada).
- 6.—El reactivo de Marshall al 0.4% (conteniendo 0.4 gr. de bicloruro de etileno diamina N (1-naftílica) en 100 c.c. de agua destilada).
- 7.—Papel filtro (tiras de papel especial para el método).
- 8.—Láminas cóncavas, con laminillas y material de sellar.
- 9.—Petrolato líquido U.S.P.
- 10.—Varillas de vidrio.
- 11.—Pipetas adecuadas (pipetas para extracción de sangre u otras clases de pipetas estandarizadas que tengan el volumen requerido).
- 12.—Equipo para obtener la sangre del dedo o de la oreja o para extraer el líquido espinal.
- 13.—Lámpara de alcohol.



Para los casos en que no sea posible obtener todos los reactivos anteriores, la reacción por el método siguiente es más cómoda.

*Reactivos necesarios:*

- a) Solución al 20% de ácido toluensulfónico;
  - b) Solución de nitrito de sodio al 0.1%. Frescamente preparada;
  - c) Solución de dimetil-a-naftilamina al 4°/oo en alcohol a 95°;
  - d) Solución de saponina al 0.5°/oo;
  - e) Solución standard de sulfanilamida, a 0.200 gramos °/oo;
  - f) Solución standard diluida. Concentración de 0.4 mgr. %.
- Esta solución se prepara tomando 2 c.c. de la solución e) agregándole 18 c.c. de solución de ácido toluensulfónico y completando a 100 c.c. con agua destilada.

*Técnica:*

- 1°—Tomar 14 c.c. de solución de saponina en un pequeño frasco.

- 2°—Añadir a esta solución 2 c.c. de sangre, medida exactamente.

Agitar y dejar en reposo durante dos o tres minutos.

- 3°—Agregar 4 c.c. de solución de ácido toluensulfónico; agitar, dejar en reposo 10 minutos y filtrar.
  - 4°—Tomar 10 c.c. del filtrado en frasco pequeño, agregar un c.c. de solución de nitrito de sodio. Agitar y dejar en reposo 3 minutos.
  - 5°—Agregar 5 c.c. de dimetil-a-naftilamina (solución).
  - 6°—Tratar 10 c.c. del standard diluido, exactamente lo mismo que han sido tratados los 10 c.c. de filtrado.
- Comparar las dos soluciones en el colorímetro y hacer los cálculos.

## RESULTADOS OBTENIDOS

La dosificación de los sulfonamidos en la sangre, por el método señalado anteriormente, fué practicada por mí en el laboratorio biológico de la Sanidad Pública, por bondadosa concesión del Doctor Carlos Vassaux y con permiso del señor Director; realicé un total de 149 exámenes en 41 enfermos.

En la mayoría de los casos hice por lo menos 3 investigaciones en el curso del tratamiento. Los resultados obtenidos aparecen detallados en el cuadro adjunto.

Si se examina éste, se observa que en muy pocos la concentración alcanzada fué mayor de 4 miligramos por 100 c.c. de sangre, que las concentraciones encontradas con mayor frecuencia oscilaron entre 1 y 3 miligramos.

Se observa también que los resultados son bastante uniformes.

Esto parece indicar que, a pesar de las variaciones individuales, se pueden esperar cifras de concentración sanguínea más o menos semejantes, cuando se sigue el sistema de dosificar los compuestos conforme al peso del niño.

Por otra parte esta relativa uniformidad puede considerarse como un indicio de que la dosificación en la sangre no es indispensable en los casos corrientes, cuando se adopta el mencionado sistema de dosificación.

Tampoco encontramos acumulación del medicamento en los pocos casos en que se administraron por un tiempo relativamente largo; y en general, las concentraciones mostraron tendencia a disminuir en el curso de la terapia. Esto hace pensar en la necesidad de verificar la investigación de la concentración sanguínea cuando el caso requiere particularmente una acción continuada del medicamento en los tejidos; por ejemplo en casos de meningitis o de septicemias.

También se observaron unos pocos casos en los cuales la dosificación en la sangre dió cifras muy bajas, a pesar de haber empleado la cantidad indicada por el peso. Esto confirma lo que ha sido dicho, de que la única forma de establecer la proporción de los compuestos absorbidos, es medir la cantidad de medicamento contenido en la sangre.

Finalmente, dada la facilidad de la técnica de investigación, y las cantidades de sangre mínimas requeridas para la prueba,

creemos que el examen no presenta dificultades y debe generalizarse en la práctica, sobre todo en las circunstancias que han sido señaladas en el capítulo correspondiente a la técnica de vigilancia del enfermo durante el tratamiento.

En los lactantes y en la clientela privada, representa sin embargo un inconveniente la extracción de la sangre de la vena, para obtener 1 ó 2 c.c. necesarios para la prueba; unas veces por dificultades materiales (como no hallar las venas periféricas practicables), y otras por la alarma que causa a los familiares los preparativos de la extracción.

El empleo de micrométodos, como el que mencionamos anteriormente de Schoeffel, facilita singularmente su uso en los niños. Nosotros no lo empleamos personalmente, por no haberlo conocido a tiempo; pero la técnica es sencilla y según el autor los resultados son muy satisfactorios.

En la práctica tuvimos oportunidad de usar colorímetro fotoeléctrico, lo que simplifica notablemente los cálculos, pero creemos que no hay mayor dificultad en preparar las soluciones "standard" con cada uno de los compuestos usados, siguiendo las explicaciones de Marshall y los otros autores mencionados.

Cada día se trata de perfeccionar los métodos de dosificación para ponerlos más al alcance de los prácticos; por las condiciones actuales, sin embargo, no resulta fácil obtener los últimos aparatos o reactivos ensayados.

TABLA NUMERO 5

RESULTADO DE LA DOSIFICACION EN LA SANGRE —EN MILIGRAMOS POR 100 cc.

NUMERO OBSERVACION	DOSIS SEGUN EL PESO	DIAS DE TRATAMIENTO										PROMEDIO	RESULTADO	COMPLICACIONES
		1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º			
1	1c/15.....	3.37		1.56								2.47	S	O
3	1c/15.....		3.65	3.58	1.58	1.44			0.12			2.07	S	M
4	1c/15.....		1.58		3.01		1.31					1.96	S	O
5	1c/15.....		1.77	4.98								3.37	S	O
6	1c/15.....	2.04	2.16	2.22	2.22			2.93		1.22		2.13	S	O
7	46 mg.....		3.04		1.02							2.02	S	O
9	1c/15.....			1.45								1.45	S	O
10	46 mg.....		2.72		3.21		4.15		2.81		1.22	2.79	S	O
11	50 mg.....	4.12	3.92									4.02	S	O
12	1c/15.....		4.78	3.40								4.08	S	O
13	1c/15.....		3.72		2.24				2.22			2.72	S	O
14	50 mg.....	2.04			6.14		6.18	4.09	3.27		3.30	4.17	S	O
15	1c/15.....		2.48	2.60		2.54			1.59			2.30	S	O
16	32 cg. 4v. x día..	0.66	1.83		0.96							1.15	S	O
18	1c/15.....		2.60	1.33				1.30				1.74	M	O
19	1c/15.....		1.77		6.46		3.27		1.83			3.33	M	O
20	50 mg.....	2.51	2.72	5.93				3.00		1.55	0.88	2.76	S	M
21	50 mg.....		3.75		2.04		2.19		2.24			2.56	S	L
21-B	50 mg.....		1.77				3.40				1.45	2.20		
22	1c/15.....		3.84		1.77		1.43					2.35	R	O
23	50 mg.....		2.17		2.79						1.49	2.14	R	L
23-B	50 mg.....		3.7		1.45		1.33				1.40	1.96		
24	50 mg.....		1.77		2.07				1.62			1.82	R	O
25	1c/15.....		3.13		3.10			1.56			1.31	2.27	R	O
26	1c/15.....		2.17		1.83		1.56				1.30	1.71		
26-B	1c/15.....		1.00		1.43	1.48					1.00	1.22	R	O
27	1c 15.....	6.68	6.42	3.61		2.72	6.17				3.61	4.86	S	L
28	1c/15.....		2.47	1.45		1.31	1.33					1.64	S	O
29	1c/15.....		2.24		2.16							2.20	S	O
30	1c/15.....		1.77	1.82		1.53						1.71		
30-A	1c/15.....		1.77		1.61				0.62			1.33	S	O
32	1c/15.....		4.23		3.37		1.56					3.04	S	O
33	1c/15.....	2.50	2.72		4.75	2.59			2.22			2.88	S	O
34	50 mg.....		1.50		2.07				1.33			1.62	S	O
35	1c/15.....		1.30		1.45		1.43					1.39	S	O
36	50 mg.....		1.71	3.55		2.35			1.33			2.23	S	O
41	1c/15.....		0.23		0.90		0.80					0.64	M	O
42	1c/15.....		1.40	1.25			0.98					1.21	M	O
43	46 mg.....		0.36									0.36	M	O
44	50 mg.....			2.84		2.00		2.00				2.28	M	O
45	50 mg.....		1.40		1.27		0.98					1.21	M	O
46	46 mg.....		0.69		1.20		0.97					0.95	M	O
47	1c/15.....	1.68	1.76	1.76	1.80	1.80	0.90			0.95		1.52	M	O
50	1c/12.....					6.6						6.6	M	G

EXPLICACION

DOSIS SEGUN EL PESO:	RESULTADO:	ACCIDENTES DE INTOXICACION:
50 mg..... 50 miligramos por libra de peso	S..... Satisfactorio	O..... Ninguno
46 mg..... 46 miligramos por libra de peso	R..... Regular	L..... Ligeros
1c/15..... 1 gramo por cada 15 libras	M..... Malo	M..... Medianos
		G..... Graves

## CONCLUSIONES

- 1ª—La introducción de los sulfonamidos en terapéutica, marca una nueva era en el tratamiento de las infecciones. Entre los innumerables derivados del prontosil, la sulfanilamida, la sulfapiridina, el sulfatiazol, la sulfaguanidina y la sulfadiazina son los más importantes.
- 2ª—No hay completo acuerdo sobre cuál es el grupo químico que determina la acción terapéutica de estos compuestos; mientras que para la mayoría es el grupo sulfamido ( $\text{NO}^2\text{S}$ ), para otros es el grupo amino ( $\text{NH}_2$ ).
- 3ª—Para explicar su modo de acción, se admite generalmente que no poseen efecto bactericida, sino bacteriostático; y se ha sugerido que modificando el medio orgánico lo hacen desfavorable para los procesos nutritivos de las bacterias, de las que retardan la multiplicación y finalmente causan la muerte por agotamiento.
- 4ª—La indicación principal de los sulfonamidos es el tratamiento de las enfermedades infecciosas, en particular las causadas por bacterias piógenas. Siendo éstas frecuentes en el niño, la sulfamidoterapia tiene numerosas aplicaciones en Pediatría.
- 5ª—Los efectos sorprendentes de la sulfamidoterapia, y la propaganda ilimitada, han popularizado su empleo hasta el abuso. La práctica demuestra que no se justifica su utilización en enfermedades que aunque susceptibles a ella, ceden con una terapéutica corriente, desprovista de peligros.
- 6ª—En el niño, se ha demostrado que la efectividad del tratamiento se obtiene manteniendo concentraciones sanguíneas uniformes de 2 a 15 miligramos por 100 c.c. —según la gravedad de la infección— que se consiguen administrando dosis con relación al peso.
- 7ª—Para obtener rápidamente la concentración adecuada, se necesita una dosis inicial alta; y para mantenerla constante, se debe fraccionar las dosis diarias a intervalos de cuatro horas durante el día y la noche.

- 8ª—El niño tolera, proporcionalmente, cantidades más elevadas que el adulto. Las dosis muy pequeñas, insuficientes para dar concentraciones adecuadas, no son recomendables. Los resultados satisfactorios obtenidos con tal método, pueden razonablemente atribuirse a curaciones espontáneas.
- 9ª—La vía oral es la más indicada en el niño. La vía parenteral tiene aplicaciones limitadas.
- 10ª—El peligro de la sulfamidoterapia lo constituyen, las manifestaciones tóxicas debidas a los propios compuestos y las reacciones de idiosincrasia o sensibilización dependientes del sujeto. Las primeras, son evitables con vigilancia adecuada, las segundas son imprevisibles, pero muy poco frecuentes.
- 11ª—En el niño los accidentes tóxicos son más raros que en el adulto, y excepcionales los de carácter grave, como hemos comprobado en nuestras observaciones.
- 12ª—Una vigilancia estrecha por el médico, se impone en los niños, que no pueden advertir por sí mismos los síntomas de intoxicación. La fórmula leucocitaria, la numeración globular, y el análisis de orina, pueden excluirse en los casos corrientes; pero son indispensables si se administran dosis elevadas o por tiempo prolongado.
- 13ª—La dosificación de los compuestos en la sangre es muy fácil en los niños, en especial con micrométodos. Los procedimientos son sencillos y deben incorporarse a la práctica corriente de laboratorio. Se recomienda hacer la dosificación siempre que sea posible y es obligatoria cuando se necesitan concentraciones muy elevadas —único medio de comprobación— o cuando se teme la acumulación del medicamento.
- 14ª—Los resultados en la práctica pediátrica son excelentes, con un grado mínimo de peligro; en nuestros casos no observamos ninguna complicación mortal atribuible exclusivamente a los medicamentos utilizados.
- 15ª—La experiencia demuestra que es un error considerar los sulfonamidos como panacea, y que el éxito depende de la indicación bien hecha y de la correcta administración.

*María Isabel Escobar.*

*Imprimase:*

**Ramiro Gálvez A.,**

*Decano.*

## BIBLIOGRAFIA

### Historia

- P. H. Long y E. A. Bliss.*—El uso clínico y experimental de la sulfanilamida, la sulfapiridina y compuestos similares. Mac.Millan Co. N. Y., 1940.
- P. H. Long.*—Sulfadiacina: La 2-sulfanilamidopirimidina análoga a la sulfanilamida. J. A. M. A. Mayo 24 de 1941.
- T. L. Schulte.*—Historia del desarrollo del sulfamidil. Extracto aparecido en la *Abotterapia* N° 8. Agosto de 1938.
- Dr. F. G. Russo y M. Criado Alonso.*—Blenorragias agudas curadas en cinco días. Buenos Aires, 1940.
- E. K. Marshall, Jr., A. Calvin Bratton, H. J. White y J. T. Litchfield, Jr.*—Sulfanil-il-guanidina: un agente quimioterapéutico para infecciones intestinales. Boletín del Johns Hopkins Hospital. Septiembre de 1940.
- E. K. Marshall, Jr., J. S. Lockwood, R. J. Dubos.*—Quimioterapia. University of Pennsylvania Press. 1941.
- J. A. Bigler.*—Revisión de la Quimioterapia. Proc. of meet. of A. A. of Ped. J. Ped. Noviembre 19 de 1941.

### Reseña Química

- Paul Savy.*—Terapéutica Clínica. Masson, 1940.
- Mead.*—Cirugía Oral. 1940.
- F. G. Russo.*—Blenorragias agudas curadas en cinco días. Buenos Aires, 1940.
- P. H. Long y E. A. Bliss.*—El uso clínico y experimental de la sulfanilamida, la sulfapiridina y compuestos similares. Mac.Millan, 1940.
- P. H. Long.*—Derivados tiazólicos de la sulfanilamida. J. A. M. A. Marzo, 9/40.
- E. K. Marshall, Jr., A. C. Bratton, H. J. White y J. T. Litschfield, Jr.*—Sulfanil-il-guanidina: un agente quimioterapéutico para infecciones intestinales. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital. Septiembre de 1940.
- The 1940 Year Book of Pediatrics edited by Isaac A. Abt. y Arthur F. Abt. American M. A. Chemical Laboratory. (pub.) Sulfatiazol cristalino. J. A. M. A. 25 de enero de 1941.
- Council on Fh. and Ch. A. M. A.—Sulfatiazol. Remedios nuevos y no oficinales. J. A. M. A. Enero 25 de 1941.

## Farmacología

- P. H. Long y E. Bliss.*—El uso clínico y experimental de la sulfanilamida, la la sulfapiridina y compuestos similares. Mac.Millan, 1940.
- P. H. Long.*—Uso clínico de la sulfanilamida, sulfapiridina, sulfatiazol, sulfaguanidina y sulfadiacina en la profilaxis y tratamiento de las infecciones. The Canadian Medical Association Journal. Marzo de 1941.
- P. H. Long.*—Sulfadiacina: la 2-sulfanilamidopirimidina análoga a la sulfanilamida. J. A. M. A. Mayo de 1941.
- P. H. Long.*—Derivados tiazolados de la sulfanilamida. J. A. M. A. Marzo 9 de 1940.
- Mead.*—Cirugía Oral. 1940.
- Paul Savy.*—Terapéutica Clínica. Masson, 1940.
- E. K. Marshall, Jr.*—La farmacología de la sulfanilamida y sus derivados. University of Pennsylvania Press. 1941.
- E. K. Marshall, Jr., A. C. Bratton, H. J. White y J. T. Litschfield, Jr.*—Sulfanilil-guanidina: un agente quimioterapéutico para infecciones intestinales. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital. Septiembre 1940.
- E. K. Marshall, Jr., W. C. Cutting y W. L. Cover.*—Absorción y excreción de algunos derivados de la sulfanilamida. J. H. H. Bull. Noviembre 1938.
- E. K. Marshall, Jr., J. Lietschfield, Jr.*—Algunos aspectos de la farmacología de la sulfapiridina. J. Pharmacol & Exper. Therap. 28 de junio de 1939.
- C. W. Barlow, R. Climencko.*—Farmacología de la sulfapiridina y el sulfatiazol. J. A. M. A. Enero 25 de 1941.
- H. R. Stewart, Jr., H. P. Pratt.*—Excreción de la sulfanilamida en la leche humana y el efecto en los niños alimentados al seno. J. A. M. A. Octubre 15 de 1938.
- Sherman S. Pinto.*—Excreción de sulfanilamida y acetil-sulfanilamida en la leche humana. J. A. M. A. Nov. 19 de 1938.
- F. Adair, H. Close Hesseltine, L. R. Hac.*—Un estudio experimental de la conducta de la sulfanilamida. J. A. M. A. Ag. 27 de 1938.
- Finland, Strauss y Peterson.*—Sulfadiacina: evaluación terapéutica y efectos tóxicos en 446 pacientes. J. A. M. A. Junio 14 de 1941.
- Peterson, Osler L., Strauss, Elias, Taylor, F. H. Laskey y Finland, Maswell.*—Absorción, excreción y distribución de la sulfadiacina. (2-sulfanilamidopirimidina). A. J. of the M. Sc. Marzo 1941.
- Flippin, Harrison F., Rose, S. Brandt, Schwartz, León y Domm, A. H.* con la asistencia técnica de *Doak, Beatrice.*—Sulfadiacina y sulfatiazol en el tratamiento de la neumonía neumocócica; un reporte progresivo de 200 casos. A. J. of the M. Sc. Abril de 1941.
- Plummer, Norman y Ensworth, H. K.*—Absorción y excreción de la sulfadiacina. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicina. Nov. de 1940.
- Feinstone, W. H., Williams, R. D., Wolff, R. T. Huntington, E., y Crossley, M. L.* La toxicidad, absorción y actividad quimioterapéutica de la 2-sulfanilamidopirimidina (sulfadiacina). Bull. of the J. H. Hosp. Diciembre de 1940.

- The 1940 Year Book of General Therapeutics, Edited by O. W. Bethea. Sulfathiazole. Council on Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association. J. A. M. A. Enero 25 de 1941.
- Therapeutic use of sulfathiazole. Editorial of International Medical Digest. Diciembre de 1940.
- Sulfaguanidina: sulfanililguanidina. Editorial of the International Medical Digest. Junio 1941.
- Sulfadiacina. Editorial of the International Medical Digest. Junio de 1941.
- Sulfatiazol. Nuevos y no oficinales remedios. Council on Ph. and Ch. A. M. A. J. A. M. A. Enero 25 de 1941.

## Modo de acción

- E. A. Bliss, P. H. Long.*—Observaciones sobre el modo de acción de la sulfanilamida. J. A. M. A. Noviembre 6 de 1937.
- G. Domagk.*—Estado actual de la quimioterapia en las infecciones bacterianas. Zeitschrift für Klinische Medizin. Berlín, mayo 15 de 1939.
- H. White.*—Relación entre la temperatura y la actividad antiestreptocócica de la sulfanilamida y la sulfapiridina in vitro. J. of Bacteriology. Noviembre, 1939.
- S. M. Rosenthal.*—Quimioterapia con sulfanilamida. J. A. M. A. Noviembre 4 de 1939.
- J. King, A. F. Henschel y B. Green.*—La acción bacterioestática y antitóxica de la sulfanilamida. J. A. M. A. Noviembre 4 de 1939.
- D. R. Coman.*—Efecto del prontosil y compuestos similares, en el quimiotropismo de los leucocitos. J. M. Sc. Agosto, 1938.
- F. J. Moore, R. E. Thomas y A. Hoyt.*—Sensibilidad del neumococo a la sulfapiridina. Una prueba rápida de la evaluación de la resistencia. J. A. M. A. Agosto 9, 1941.
- R. Tunnidiff.*—Efecto de la sulfapiridina en la fagocitosis y disociación. J. Infect. Dis. Marzo y abril, 1940.
- R. R. Mellon, A. P. Locke y Lawrence E. Shinn.*—Naturaleza antienzimática de la acción bacterioestática de la sulfanilamida. A. J. M. Sc. Junio, 1940.
- E. E. Osgood.*—El mecanismo de la quimioterapia. Proc. of meet. J. of Ped. Noviembre 19, 1941.
- E. E. Osgood e I. E. Brownlee.*—Cultivo en médula ósea humana: estudio comparativo de los efectos de la sulfanilamida y el suero antineumocócico en el curso de las infecciones experimentales. Arch. of Int. Med. Agosto, 1938.
- A. Fleming.*—Acción antibacteriana in vitro de la 2 (p. amino-benzono-sulfonamido) piridina sobre los neumococos y estreptococos. Lancet. Julio 9, 1938.
- A. Fleming.*—Poder antibacteriano de la sangre de pacientes que reciben 2 (p. amino-benzono-sulfonamido) piridina. Lancet. Septiembre 3, 1938.
- J. S. Lockwood y H. Lynch.*—Estudio del mecanismo de la acción de la sulfanilamida. J. of Immunology. Septiembre, 1938.

- Modo de acción de la sulfanilamida. Ed. J. A. M. A. Diciembre 17, 1938.
- N. J. Heckel y C. G. Hori.*—Efectos de la sulfanilamida sobre la espermatogénesis en el hombre. A. J. of M. Sc. Sept. de 1939.
- S. M. Rosenthal.*—Quimioterapia experimental con la sulfanilamida y compuestos relacionados. J. A. M. A. Nov. 4 de 1939.
- M. H. Nathanson.*—Difusión de los compuestos sulfanilamidados en el pericardio humano. J. A. M. A. Enero 25 de 1941.
- W. Antopol, D. Lehr, J. Churg, H. Spring.*—Cambios en el tracto urinario y en otros órganos, después de la administración de compuestos sulfamidados. Archives of Pathology. Mayo de 1940.
- M. Strauss y H. Southworth.*—Cambios urinarios debidos a la administración de sulfanilamida. Bull. of the J. H. Hosp. Julio de 1938.
- R. H. Barker.*—El paso de la sulfanilamida por la placenta. New England Jour. of Med. Julio 7 de 1938.
- R. Coman.*—Efectos del prontosil y compuestos similares sobre el quimiotropismo de los leucocitos. A. J. of M. Sc. Agosto de 1938.
- C. C. Lucas.*—Respuesta en el hombre a una dosis simple de sulfanilamida. Canadian Med. A. J. Agosto de 1938.
- M. Vigoni.*—Acción de los derivados de la sulfanilamida en la espermatogénesis. J. Belge d'Urologie. Agosto de 1938.
- C. J. Britton y J. Howkins.*—Acción de la sulfanilamida sobre los leucocitos. Lancet. Septiembre 24 de 1938.
- H. Speert y D. Babbitt.*—El paso de la sulfanilamida a través de la placenta humana. J. H. H. Bull. Noviembre de 1938.
- J. G. Reinshold, H. F. Flippin y L. Schwartz.*—Farmacología y toxicología del sulfatiazol. A. J. M. Sc. Marzo de 1940.
- J. Murray Kinsman, J. Walker Moore y Meyer, M. Harrison.*—Sulfapiridina: estudios sobre su absorción y excreción. J. Lab. & Chem. Med. Septiembre de 1940.
- Glem E. Cullen, A. T. Wilson.*—Niveles de sulfapiridina en la sangre, consecutivos a dosificación por el peso. A. J. of Diseases of Ch. Octubre, 1940.
- M. K. Horwitt y G. R. Cowgill.*—Estudios sobre la excreción de la sulfanilamida por las glándulas digestivas. J. Pharmacol., & Exper. Therap. 28-29 junio de 1939.
- A. J. Clark.*—El destino de la sulfapiridina en el cuerpo. Edimburg Med. J. Abril de 1940.
- Hans W. Kayser.*—Efectos de los sulfonamidos sobre la madre y el niño durante el trabajo. Klinische Wochenschrift. Mayo 17 de 1941.
- Erwin E. Nelson.*—La farmacología de los sulfonamidos. Intern. Med. Digest. Diciembre de 1941.
- S. Williams, B. Splatt y R. Jacobowicz.*—La concentración de sulfanilamida en la saliva, consecutiva a administración oral. M. J. Australia. Enero 27 de 1940.
- F. O. MacCallum y G. M. Findlay.*—Experimentos quimioterapéuticos sobre virus de linfogranuloma inguinal en ratones. Lancet. Julio 16 de 1938.
- E. Brieker y E. Graham.*—El efecto inhibitorio de la sulfanilamida en la curación de las heridas, J. A. M. A. Junio 24 de 1939.

- The 1940 Year Book of Pediatrics edited by Isaac A. Abt. y Arthur F. Abt. Sulfanilamida y bacterioestasis. Current Comment. J. A. M. A. Dbre. 17, 1938.
- J. S. Lockwood, A. F. Coburn, H. Stokinger.*—Estudios sobre el mecanismo de la acción de la sulfanilamida: el papel del carácter de la lesión en la efectividad de la droga. J. A. M. A. Diciembre 17, 1938.
- C. S. Keefer, L. A. Rantz.*—Sulfanilamida. Estudio de sus efectos en el poder bactericida de la sangre completa, sobre el gonococo. Am. J. Syphi. Gonorrhea and Ven. Dis. Noviembre, 1938.
- P. H. Long y E. Bliss.*—El uso clínico y experimental de la sulfanilamida, sulfapiridina y compuestos similares. Mc. Millan Co. N. Y., 1940.
- J. Trefouël, Nitti y Bovet.*—El modo de acción del p-amino fenil sulfamido y de los derivados azoicos en las septicemias estreptocóccicas experimentales. Presse Medicale. 5 junio 1937.
- P. Gley y A. Girard.*—Sobre el mecanismo de la acción antiestreptocócica de la sulfanilamido-crisoidina. Presse Medicale, 11 de septiembre de 1937.
- P. Glay y E. Girard.*—Un nuevo derivado de la sulfamido-crisoidina muy activo. Presse Medicale. Noviembre 11, 1936.

### Uso clínico

- Isaac A. Abt. y Arthur F. Abt.*—The 1940 Year Book of Pediatrics.
- B. Carey.*—Uso de la sulfanilamida y compuestos similares en enfermedades de la lactancia y la niñez. J. A. M. A. Septiembre 14 de 1940.
- Opitz.*—La quimioterapia de las enfermedades infecciosas en el campo pediátrico. Deutsche Medizinische Wochenschrift. Febrero de 1940.
- A. von Domarus.*—La quimioterapia de las enfermedades infecciosas. Deutsche Medizinische Wochenschrift. Febrero de 1940.
- J. Yampolsky.*—El uso de la sulfanilamida, la sulfapiridina y el sulfatiazol en la práctica pediátrica. J. of the M. A. of Georgia. Enero de 1940.
- G. Huber.*—Terapia por el prontosil en lactantes y niños. Münchener Medizinische Wochenschrift. Agosto de 1937.
- E. G. Bannick, A. Brown, F. P. Foster.*—Modo de acción de la sulfanilamida y compuestos relacionados. Efectividad terapéutica y toxicidad de la sulfanilamida y algunos compuestos relacionados: nuevas observaciones clínicas. J. A. M. A. Agosto 27 de 1938.
- Paul Savy.*—Tratado de terapéutica clínica. Tomo III. Edición, 1940.
- A. Jaubert y C. Motz.*—Sulfamidoterapia. Comprobaciones clínicas y experimentales. Septiembre 13 de 1939.
- Estado presente de la sulfamidoterapia. Edit. Policlínico. Abril 22 de 1940.
- Snodgrass.*—Uso y abuso de la quimioterapia en las enfermedades estreptocócicas. Practitioner. Enero de 1940.
- W. W. Spink y A. E. Hansen.*—Evaluación clínica del sulfatiazol. J. A. M. A. Septiembre 7 de 1940.
- A. F. Hartmann.*—Quimioterapia de las infecciones agudas. Proc. of meet. Jour. of Ped. Noviembre 19 de 1941.

*Carrol, Grayson; L. Kappel y B. Lewis.*—Tratamiento de las infecciones estafilocócicas con sulfa-metil-tiazol. *Urologic and Cutaneous Review*. Julio de 1940.

Uso terapéutico del sulfatiazol. Editorial del I. M. D. Diciembre de 1940.

*E. Osgood e I. Brownlee.*—La quimioterapia de las infecciones estafilocócicas. *J. of Ped.* Diciembre de 1940.

*W. Spink, Hansen y Paine.*—Tratamiento de la bacteriemia estafilocócica con la sulfapiridina y el sulfatiazol. *Archivos de Medicina interna*. Enero de 1941.

*Carroll, Kappel y Lewis.*—El tratamiento de las infecciones estafilocócicas con sulfatiazol. *J. A. M. A.* Octubre 19 de 1940.

Sulfadiacina. Editorial del *International Medical Digest*. Junio de 1941.

*Wessenhoeft, Conrad.*—Sulfanilamidos en el tratamiento de las estreptococcias agudas, particularmente infecciones escarlatinosas de las vías respiratorias altas. *New England J. of M.* Febrero, 1941.

*P. H. Long.*—Sulfadianina. La 2 sulfamidopirimidina análogo de la sulfanilamida. *J. A. M. A.* Mayo 24 de 1941.

*Finland, Strauss y Peterson.*—Sulfadiacina. Evaluación terapéutica y efectos tóxicos en 446 pacientes. *J. A. M. A.* Junio 14 de 1941.

*Feinstone, W. Harry, Williams, R. D., Wolff, R. T. Huntington, E., y Crossley, M. L.*—La toxicidad, absorción y actividad quimioterapéutica de la 2-sulfanilamidopirimidina (sulfadiacina). *Bull. of the J. H. Hosp.* Diciembre de 1940.

*E. J. Pulaski y W. Deitz.*—Septicemia por bacilo de Morgan. *J. A. M. A.* Septiembre 14 de 1940.

*C. H. Rammelkamp y C. S. Keefer.*—Terapia por el sulfatiazol en una bacteriemia por estafilococo aureus. *New England J. of Med.* Noviembre 28 de 1940.

*S. Goldberg y A. Sachs.*—Sulfapiridina en el tratamiento de las infecciones por estafilococo aureus. *J. A. M. A.* Octubre 28 de 1939.

*W. R. Thrower.*—Bacterias influenciadas por los sulfonamidos. *Lancet*. Enero 18 de 1941.

*G. Melton.*—Sulfatiazol en el tratamiento de las infecciones por estafilococo. *Lancet*. Marzo de 1941.

*B. D. Corner.*—Septicemia por estafilococo aureus, con curación, tratada con M. y B. 693. *Proc. Roy. Soc. Med.* Agosto de 1940.

*W. C. Stirling.*—Sulfatiazol; dos casos de septicemia con curación. *J. A. M. A.* Julio 13 de 1940.

*E. G. Bannick, A. E. Browns y F. P. Foster.*—Efectividad terapéutica y toxicidad de la sulfanilamida. *J. A. M. A.* Agosto 27 de 1938.

*F. Bazan y R. Maggi.*—Sulfanilamida en el tratamiento de la erisipela en niños. *Archivos argentinos de Pediatría*. B. A. Junio, 1940.

*J. A. Toomey.*—Pronóstico y tratamiento de la erisipela. *A. of I. M.* Agosto de 1938.

*W. R. Snodgrass, T. Anderson y J. L. Rennie.*—Sulfamido-crisoidina, sulfanilamida y benzil-sulfanilamida en el tratamiento de la erisipela. *Brit. M. J.* Agosto 20 de 1938.

*Bozalis y Barnett.*—La sulfanilamida en el tratamiento de la fiebre escarlatina. *J. of Missouri St. M. A.* Abril de 1940.

*H. J. Jacobson.*—Tratamiento de la fiebre escarlatina. *South M. J.* Julio de 1940.

*E. C. Benn.*—Sulfanilamida en el tratamiento de la fiebre escarlatina. *Brit. M. J.* Septiembre 23 de 1939.

*J. A. Toomey.*—Tratamiento de la fiebre escarlatina y sus complicaciones. *Pennsylvania M. J.* Marzo de 1940.

*P. M. Hamilton e Y. Togasaki.*—Profilaxia de las complicaciones en la fiebre escarlatina. *J. of Ped.* Mayo de 1939.

*M. Fox y M. Hardgrove.*—Terapia de la fiebre escarlatina. *A. J. of M. Sc.* Abril de 1940.

*H. Rascoff y S. Nusbaum.*—Procedimientos terapéuticos para la fiebre escarlatina. *J. of D. of Ch.* Septiembre de 1940.

*A. C. Silverman.*—Sulfanilamida en el tratamiento de la fiebre escarlatina. *New York State. M. J.* Marzo 1º de 1940.

*B. C. Christensen.*—Investigaciones sobre los efectos de la sulfanilamida en el tratamiento de la erisipela. *Hospitalstidende*. Mayo 13 de 1939.

*T. S. P. Fitch.*—Sulfatiazol en abscesos epidural por estafilococo aureus con septicemia y piemia. *Arch. Pediat.* Febrero de 1940.

*D. Weisman y H. Russel.*—Tratamiento de infección aguda por estafilococo con sulfametiltiazol. *J. Pediat.* Julio de 1940.

*J. A. Foley y E. R. Yasuna.*—Sulfanilamida en el tratamiento de la erisipela. *J. A. M. A.* Octubre 19/40.

*L. E. H. Whitby.*—Septicemia. *Brit. J. Surg.* Julio de 1940.

*J. Fischer.*—Brucelosis. *Minnesota medicine*. Febrero de 1941.

*H. H. Blumgart.*—Curación de un paciente con fiebre ondulante tratado con sulfanilamida. *J. A. M. A.* Agosto 6 de 1938.

*E. F. Traut y C. E. Logan.*—Fiebre ondulante tratada con sulfanilamida. *J. A. M. A.* Septiembre 17 de 1938.

*C. L. Neuman.*—Tratamiento de la fiebre ondulante con prontosil. *Brit. M. J.* Agosto de 1938.

*Mogens Jersild.*—Tratamiento de la fiebre ondulante con sulfanilamida. *Ugesk f. laeger*. Junio 22 de 1939.

*W. L. Curtis.*—Sulfanilamida en el tratamiento de la tularemia. *J. A. M. A.* Julio 22 de 1939.

*W. L. Curtis.*—Sulfanilamida en el tratamiento de la tularemia. *J. M. A. Georgia*. Julio de 1940.

*J. O. Weibaecher, Jr. y E. Mose.*—Tratamiento de la tuleremia con derivados tiazólicos, de la sulfanilamida. *New Orleans. M. & S. J.* Junio de 1940.

*E. B. Freilich, G. C. Coe y N. A. Wien.*—Uso de la sulfanilamida en la tuberculosis pulmonar. *Annals of I. M.* Diciembre de 1939.

*H. C. Hinshaw.*—Psitacosis: posible respuesta a la sulfapiridina. *Proc. Staff Meet Mayo Clin.* Octubre 16 de 1940.

*W. E. Grove.*—Aspectos laringológicos de la mononucleosis infecciosa esporádica. *Archives of Otolaryngology*. Septiembre de 1940.

- H. K. Tenney.*—Tratamiento de las infecciones del tractus respiratorio superior en los niños. Wisconsin M. J. Octubre de 1940.
- P. S. Rhoads y M. L. Afremow.*—Sulfanilamida en el tratamiento de enfermedades de la garganta por estreptococo hemolítico. J. A. M. A. Marzo 16 de 1940.
- R. MacGregor.*—Sulfanilamida y sulfapiridina en el tratamiento de laringotraqueobronquitis aguda. Canadian M. A. J. Enero de 1941.
- H. S. Christian, G. M. Jorgensen y C. Ellis.*—Tratamiento de las infecciones neumocócicas en niños, con sulfapiridina. A. J. of D. of Ch. Enero de 1940.
- C. S. Keefer, L. A. Rantz, C. Ramelkamp.*—Neumonía por estreptococo hemolítico y empiema. Estudio de 55 casos, con especial referencia al tratamiento. Annals of Internal Medicine. Lancaster. Marzo de 1941.
- C. W. Strickler, J., A. P. McGintey, J. B. Pesshan, Jr.*—Uso intravenoso de la sal sódica de sulfapiridina en el tratamiento de la neumonía lobar. Annals of Internal Medicine. Lancaster. Marzo, 1941.
- F. T. Lord, E. S. Robinson y R. Heffron.*—Quimioterapia y seroterapia de la neumonía. N. Y. Common Wealth fund. 1940.
- M. Finland, F. C. Lowell y W. C. Spring, Jr.*—Estudios clínicos y de laboratorio del uso del suero y la sulfapiridina en el tratamiento de la neumonía neumocócica. New England J. Med. Mayo 2 de 1940.
- O. W. Bethea.*—Dirección moderna del tratamiento de la neumonía. Missisipi Doctor. Noviembre de 1939.
- V. Kneeland y B. Mulliken.*—Formación de anticuerpos en casos de neumonía lobar tratados con sulfatiazol. J. Clin. Investigation. Septiembre de 1940.
- M. Cutts, A. M. Burgess, F. H. Chafee.*—Tratamiento de la neumonía lobar con sulfatiazol y sulfapiridina. N. England J. M. Noviembre 7 de 1940.
- A. W. Stoesser y R. Mooney.*—Sulfatiazol en el tratamiento de la neumonía en lactantes y niños. A. J. M. Sc. Mayo de 1941.
- T. Anderson y J. C. Cairns.*—Tratamiento de la neumonía con sulfapiridina y suero. Lancet. Octubre 12 de 1940.
- C. M. Pounders y F. M. King.*—Neumonía en lactantes y niños. South M. J. Enero de 1940.
- L. Zini y F. Arisi.*—Sulfapiridina en el tratamiento de la bronconeumonía en niños. Pediatrics. Agosto de 1939.
- Valor comparativo de la seroterapia y la quimioterapia en neumonía neumocócica. Ed. del J. A. M. A. Febrero 24 de 1940.
- W. A. Mac. Coll.*—Experiencia clínica con sulfapiridina: un reporte de 33 casos. J. Pediatric. Marzo de 1939.
- W. Bang, Wood y P. H. Long.*—Observaciones en el uso experimental y clínico de la sulfapiridina: el mecanismo de curación de la neumonía neumocócica en pacientes tratados con sulfapiridina. Ann. of International Med. Octubre de 1939.
- J. S. Leopold y Sobel.*—Sulfapiridinoterapia en la neumonía de la infancia y la niñez. Arch. Pediat. Septiembre de 1939.
- C. Baker y H. Naumer.*—El tratamiento de la neumonía en lactantes y niños con sulfapiridina. Brooklyn. H. S. Octubre de 1939.

- N. Plummer y H. Ensworth.*—Reporte preliminar del uso de la sulfapiridina en el tratamiento de la neumonía. Bull. N. Y. Acad. Med. Abril de 1939.
- H. F. Flippin.*—Reporte preliminar sobre el uso de la sulfapiridina en el tratamiento de la neumonía. Bull. N. Y. Acad. Med. Abril de 1939.
- H. L. Hodes, W. C. Stifler, Jr., E. Walker, McCarthy y R. Shirley.*—El uso de la sulfapiridina en neumonía neumocócica primaria y en neumonía neumocócica asociada a sarampión. J. Pediatrics. Abril, 1939.
- J. Basman y Cooke.*—El tratamiento de la neumonía con sulfapiridina. W. Virg. M. J. Mayo de 1939.
- J. W. Haviland.*—Neumonía neumocócica de tipo I: estudios clínicos e inmunológicos, con especial referencia a la terapia racional combinada de suero y droga. Bull. J. H. Hosp. Enero de 1941.
- J. A. V. Davies.*—El tratamiento de la neumonía neumocócica en lactantes y niños con sulfapiridina. New England J. M. Noviembre de 1939.
- F. G. Blake.*—El tratamiento de la neumonía neumocócica. N. England J. M. Octubre 24 de 1940.
- M. Finland.*—Tratamiento de la neumonía. N. England. J. M. Sep. 26 de 1940.
- J. L. Kohn, H. J. Rubin y H. M. Hobart.*—Tratamiento de la neumonía durante la tos ferina con sulfapiridina. Arch. Pediat. Junio de 1940.
- C. Hendee Smith y R. L. Nemir.*—Tratamiento de la neumonía con sulfapiridina en niños. J. A. M. A. Noviembre 18 de 1939.
- W. M. Whitehead y C. C. Carter.*—Sulfapiridina y neumonía. J. A. M. A. Junio 24 de 1939.
- J. H. Crawford.*—Neumonía neumocócica complicada con tuberculosis pulmonar tratada con sulfapiridina. J. A. M. A. Junio 24 de 1939.
- N. Plummer, J. Liebmann, S. Solomon, W. Kammerer, M. Kalkstein y H. K. Ensworth.*—Quimioterapia vs. quimioterapia y suero. J. A. M. A. Mayo 24 de 1941.
- L. T. Stoneburner y M. Finland.*—Neumonía neumocócica complicando operaciones y traumatismos. J. A. M. A. Abril 5 de 1941.
- C. K. Friedberg.*—Sulfapiridinoterapia en neumonía lobar asociada con leucopenia. J. A. M. A. 25 de enero de 1941.
- S. C. Wagoner, W. F. Hunting.*—Sulfatiazol y sulfapiridina en el tratamiento de la neumonía en lactantes y niños. J. A. M. A. Enero 25 de 1941.
- J. Ragatz.*—Fórmula de Shilling en la neumonía lobar juvenil tratada con sulfapiridina. J. of D. of Ch. Septiembre de 1940.
- W. L. M. King.*—Evaluación del efecto combinado de la sulfapiridina y los barbituratos en el tratamiento de la neumonía. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. Enero 10 de 1940.
- J. Greengard, W. B. Raycraft y W. G. Motel.*—Efecto de la quimioterapia sobre la neumonía en niños menores de un año. J. D. of Ch. Octubre de 1941.
- C. Friderichsen.*—Diagnóstico y tratamiento de la neumonía aguda en la infancia. Nord. Med. Sept. 9 de 1939.
- P. H. Long.*—Quimioterapia de la neumonía. Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic. Marzo 13 de 1940.
- B. R. Allison.*—Revista de 18 años de Neumonía en el Nassau Hospital. New York State J. Med. Octubre 1º de 1940.

- J. W. Haviland.*—Neumonía neumocócica de tipo I. Bull. J. H. Hosp. Enero de 1941.
- L. E. Whitby.*—Quimioterapia de la neumonía y otras infecciones con la 2 (p-amino-benceno-sulfonamida) piridina. Lancet. Mayo 28 de 1938.
- Dowling, Hartman, Sugar, Samuel J., y Feldman.*—Tratamiento de la neumonía neumocócica con sulfadiacina. J. A. M. A. Septiembre 6 de 1941.
- Menen, Mc.Donald, Bronykowsky.*—Tratamiento de la neumonía con sulfapiridina e hidroxietilapocupreína, dihidroclorida. A. J. of D. of Ch.
- Flippin, Rose, Schwartz, Domm, Doak.*—Sulfadiacina y sulfatiazol en el tratamiento de la neumonía neumocócica. Un reporte progresivo de 200 casos. A. J. M. Sc. Abril de 1941.
- W. Gaisford y W. Whitelaw.*—El sulfatiazol en el tratamiento de la neumonía lobar neumocócica. Lancet. Octubre 12 de 1940.
- Moody y Knouf.*—Neumonía en los niños, tratamiento con sulfapiridina. California and Western Medicine. Septiembre de 1940.
- J. Scott y A. Jones.*—Sulfatiazol en el tratamiento de la neumonía en lactantes y niños. J. of Ped. Octubre de 1940.
- Finland, Lowel y Strauss.*—Algunos aspectos de la quimioterapia de la neumonía. New York State. J. of Med. Julio 15 de 1940.
- C. Fisher y H. A. Agerty.*—Un estudio clínico del sulfatiazol en la neumonía de la infancia y la niñez, con especial referencia al cuadro sanguíneo. Archives of Ped. Febrero de 1941.
- B. Carey.*—Sulfatiazol en la neumonía de los lactantes y los niños. J. of Ped. Febrero de 1941.
- J. Zahorsky.*—El tratamiento de la neumonía en niños. Texas St. J. Med. Octubre de 1939.
- J. Monfort.*—Neumonía en niños tratada con sulfapiridina. New York St. J. of Med. Noviembre 15 de 1940.
- H. Dowling, T. Abernethy.*—Las causas de la fiebre secundaria en la neumonía tratada por sulfapiridina. A. of I. M. Abril, 1941.
- L. Platt.*—Tratamiento de la neumonía en niños con una sola dosis de sulfapiridina. A. J. of D. of Ch. Noviembre de 1940.
- W. W. Fox, R. Rossi y W. Winters.*—El «test» de aglutinación de Sabin como un control del tratamiento por la sulfapiridina en la neumonía. A. J. of M. Sc. Julio de 1940.
- W. J. Auger.*—Sulfapiridina resistencia de los neumococos consecutiva a la sulfapiridinoterapia en lactantes y niños y potencia comparativa de los tres agentes quimioterapéuticos para el neumococo como lo muestra en «test» de laboratorio. J. of Ped. Febrero, 1941.
- J. Peroba.*—Empiema estafilocócico tratado con prontosil. Ped. e Puer. Septiembre de 1939.
- P. S. Rhoads, A. L. Hoyne, B. Levin, R. G. Horswell, W. H. Reals y W. W. Fox.*—Tratamiento de la meningitis neumocócica. J. A. M. A. Sep. 14 de 1940.
- E. S. Sidney y A. Clim Lee.*—Meningitis epidémica entre los indios navajos. J. A. M. A. Septiembre 14 de 1940.
- G. B. Craddock y R. Bowers.*—Meningitis neumocócica recurrente tratada con sulfapiridina. J. A. M. A. Enero 25 de 1941.

- E. P. Cambell.*—Meningitis meningocócica: un reporte de 27 casos tratados con suero y sulfanilamida. Med. Annals of district of Columbia. Mayo de 1939.
- R. B. Somers.*—Sulfapiridina en la fiebre cerebro-espinal. Relato de 143 casos tratados en el campo. Lancet. Abril 22 de 1939.
- J. A. Toomey y E. R. Kimball.*—Meningitis causada por el estreptococo hemolítico y tratada con sulfanilamida. J. A. M. A. Junio 4 de 1939.
- E. L. Noone y P. J. Kennedy.*—Meningitis por influenza. J. A. M. A. Diciembre 14 de 1940.
- J. W. Lindsay, C. Rice y M. A. Selinger.*—Tratamiento de la meningitis debida al hemofilus influenzae (B. de Pfeiffer). J. Ped. Agosto, 1940.
- M. H. Hurst y P. S. Astrowe.*—Onfalitis, parotiditis y meningitis por estreptococo no hemolítico en un niño prematuro. J. of Ped. Octubre de 1941.
- H. L. Hodes, H. S. Gimbell y G. W. Burnett.*—Tratamiento de meningitis neumocócica con sulfapiridina, y la sal sódica de sulfapiridina. J. A. M. A. Octubre 28 de 1939.
- R. Martin, Panthier, Nouaille y Hamond.*—Administración intrarraquídea de sulfanilamida en meningitis purulenta. P. Med. Enero 21 y febrero 3 de 1940.
- J. J. Waring.*—Meningitis por influenza tratada con sulfapiridina. Relato de dos casos con cura. J. South Carolina M. A. Noviembre de 1939.
- J. H. Grimball y J. F. Robinson.*—Meningitis neumocócica de tipo V complicada con trombosis del seno cavernoso izq. A. J. of D. of Ch. Marzo, 1940.
- A. Leone.*—Nueva evaluación de la acción de la sulfanilamida en la meningitis meningocócica. Med. Inf. Marzo de 1940.
- I. Verroti.*—Meningitis purulenta por B. de Pfeiffer y neumococo de Frankel con cura. Med. Inf. Abril de 1940.
- Y. Besedovsky.*—Meningitis por influenza tratada con sulfanilamida. Rev. Soc. Ped. de Rosario. 1939.
- B. H. Hewell y A. G. Mitchell.*—El tratamiento de la meningitis neumocócica con sulfanilamida. J. A. M. A. Marzo 18, 1939.
- M. Criscitiello, Jr.*—Meningitis debida al micrococcus tetrágeno. New England. J. Med. Septiembre, 1939.
- S. W. Sappington y G. O. Favorite.*—Sulfanilamida y meningitis. Ann. int. Med. Octubre de 1939.
- A. T. Hawthorne.*—Un caso de meningitis estreptocócica de origen otógeno con curación. Virginia M. Monthly. Mayo de 1939.
- G. Gómez del Río y B. Sánchez Santiago.*—Meningitis purulenta en un niño tratada con sulfapiridina. Arch. de Med. Inf. Septiembre de 1939.
- A. W. Jacobsen y E. Neter.*—Meningitis por Hemofilus Influenzae. A. J. Dis. of Ch. Agosto de 1940.
- J. H. Jordan, J. H. Blakelok y W. R. Johnston.*—Tratamiento de fiebre cerebro-espinal con sulfapiridina. Brit. B. J. Junio 22 de 1940.
- H. Janet, O. Dollfus, A. Wimphen y R. Lefebre.*—Meningitis debida a estafilococos aureus, curada siguiendo tratamiento con sulfanilamida. Bull. Soc. Ped. de Paris. Enero, 1940.
- O. Salversen.*—Tratamiento de la meningitis estafilocócica. Tidske f. d. norsk laege fören. Julio 1º de 1939.

- F. Wigers.*—Un caso de meningitis por Pfeiffer en el que ocurrió la curación. Nord med. (Med. rev. Bergen.) Marzo 31 de 1939.
- P. H. McKay y E. F. Hurteau.*—Meningitis neumocócica tratada con sulfapiridina. Canad. M. A. J. Mayo de 1940.
- A. Eldahl.*—Meningitis meningocócica tratada con sulfanilamida. (Streptomide) Ugeskrift for Soeger. Abril 7 de 1938.
- M. Finland, J. W. Brown y A. E. Rauh.*—Tratamiento de meningitis neumocócica. New England J. of M. 23 de junio de 1938.
- J. Neal.*—Tratamiento de infecciones agudas del sistema nervioso central con sulfanilamida. J. A. M. A. Octubre 8 de 1938.
- R. Z. Query.*—Meningitis neumocócica de tipo VII tratada con sulfanilamida y suero específico con curación. J. A. M. A. Octubre 8 de 1938.
- G. M. Retau.*—Inyección intravenosa de la solución salina hipotónica conteniendo sulfanilamida para meningitis estreptocócica. A. J. of D. Ch. Septiembre de 1938.
- L. Tixier.*—Tratamiento de meningitis aguda con sulfanilamida. Arch. de medicine des enfants. Octubre de 1938.
- J. M. Waghelstein.*—Sulfanilamida en el tratamiento de 106 pacientes con infección meníngea. J. A. M. A. Diciembre 19 de 1938.
- D. Paterson.*—Meningitis por Pfeiffer. Proc. Roy Soc. Med. Mayo, 1940.
- N. Silverthome, A. Brown, W. M. Johnstone y A. Walker.*—Meningitis por influenza. J. Ped. Abril de 1940.
- W. Hayes.*—El aspecto clínico y bacteriológico de la meningitis debida al H. Influenzae. Irish J. M. Sc. Junio de 1940.
- J. B. Neal, E. Appelbaum y H. W. Jackson.*—Sulfapiridina y su sal sódica en el tratamiento de la meningitis debida al H. Influenzae y al neumococo. J. A. M. A. Diciembre 14 de 1940.
- Dingle, Thomas y Morton.*—Tratamiento de la meningitis meningocócica y meningococcemia con sulfadiacina. J. A. M. A. Junio 14 de 1941.
- S. Banks.*—Quimioterapia de la meningitis meningocócica. Lancet. Octubre 28 de 1939.
- F. G. Hobson.*—La quimioterapia moderna y las infecciones meningocócicas. Practitioner. 25 de enero de 1940.
- A. J. Aballi.*—Meningitis debida al Hemophilus Influenzae curada con sulfatiazol. Bolétin de la Sociedad Cubana de Pediatría. Agosto de 1940.
- S. Schaefer.*—Sulfapiridinoterapia en una Meningitis Neumocócica complicada por tuberculosis pulmonar, con curación. New Orleans Med. and S. J. Agosto de 1940.
- J. Greengard, W. B. Raycraft y W. G. Mottel.*—Sepsis por estreptococo viridans del neonatorum con meningitis, curado por la sulfapiridina. Arch. of Ped. Diciembre de 1940.
- T. Hoppe.*—El tratamiento de la meningitis epidémica en los niños con administración oral de prontosil. Deutsche Medizinische Wochenschrift. Julio 28 de 1939.
- M. Williams.*—Quimioterapia de la fiebre cerebro-espinal en la infancia. Lancet. Noviembre de 1940.

- C. Katsampes, W. Bradford.*—Meningitis por salmonela Panamá en un niño tratado con sulfapiridina. J. of Ped. Enero de 1940.
- F. H. Coleman.*—Meningitis neumocócica desde la introducción del M. & B. 693 F. Lancet. Noviembre de 1940.
- C. Gernez y Claude.*—Consideraciones sobre el tratamiento por sulfanilamida en la meningitis cerebro-espinal meningocócica. Presse Medical. Enero 8 de 1941.
- H. S. Banks.*—Sulfatiazol en la fiebre cerebro-espinal. Lancet. Junio 25 de 1941.
- Poliomielitis experimental y sulfapiridina.* Current comment. J. A. M. A. Agosto 19 de 1939.
- W. B. Hamby, De Witt, H. Sherman, C. W. Greene, y E. Witebsky.*—Absceso cerebral, otógeno parietal debido al neumococo de tipo III. Curación después de drenaje, suero específico y sulfanilamida. New York St. J. Med. Abril 15 de 1940.
- S. Buchanan.*—Absceso cerebeloso. Chicago Ped. Soc. Trans. Marzo 18 de 1941. (A. J. D. Ch. Sept. 41.)
- P. C. Bucy.*—Sulfanilamida en el tratamiento de absceso cerebral y prevención de la meningitis. J. A. M. A. Octubre 29 de 1938.
- Sulfapiridina en endocarditis bacteriana.* Notes Ed. J. A. M. A. Agosto 19 de 1939.
- S. R. Kelson y P. White.*—Un nuevo método para el tratamiento de la endocarditis subaguda bacterial. J. A. M. A. Noviembre 4 de 1939.
- S. S. Lichtman y W. Bierman.*—Tratamiento de la endocarditis subaguda bacterial. J. A. M. A. Enero 25 de 1941.
- W. Bierman y G. Baehr.*—El uso de la pirexia física inducida y la quimioterapia en el tratamiento de endocarditis bacteriana subaguda. J. A. M. A. Enero 25 de 1941.
- H. H. Steele.*—Efecto de la sulfanilamida en la prolongación de la vida a pacientes con endocarditis bacteriana subaguda. New England. J. of M. Junio 29 de 1940.
- R. H. Major, L. H. Leger.*—Curación de una endocarditis bacteriana subaguda consecutiva a la terapia por el prontosil. J. A. M. A. Nbre. 19 de 1938.
- Duncan y Faulkner.*—Penetración del coágulo sanguíneo por la sulfanilamida, sulfapiridina y sulfatiazol. A. J. M. Sc. Octubre de 1940.
- Fletcher, Palmer, Howard y Scott.*—Cuatro casos de endocarditis gonocócica tratados con sulfanilamida con una curación. Bull. J. H. Hosp. Noviembre de 1939.
- J. Elliot, Levi y A. Willen.*—Tratamiento con sulfaguanidina en los portadores de bacilo tífico. J. A. M. A. Mayo 17 de 1941.
- E. Jones y D. W. Abse.*—Sulfanilamidoterapia en la disentería bacilar. J. of Mental Sc. Noviembre de 1939.
- C. P. Schilike y J. A. Borgen.*—Colitis ulcerosa fulminante. Minnesota Med. Mayo de 1940.
- R. Aguilar.*—El tratamiento de la colitis muco-sanguinolenta por la sulfapiridina. Rev. Med. de Pediatría. Mayo 10 de 1941.
- E. H. Carleton y H. J. Ryan.*—Diarrea infantil. J. of Indiana St. M. A. Agosto de 1941.

Discusión en mesa redonda sobre la diarrea y la disentería; 10ª reunión anual de la A. A. of Ped. Noviembre de 1940. J. of Ped. Octubre de 1941.

T. Grant.—Sulfatiazol-terapia de la diarrea infantil. J. of Ped. Abril de 1941.

E. K. Marshall, Jr., C. Bratton, L. B. Edwards y E. Walker.—Sulfanil-il-guanidina en el tratamiento de la disentería bacilar aguda en niños. Bull. J. H. Hosp. Enero de 1941.

R. Libby y A. Joyner.—La acción del sulfatiazol en el grupo de organismos disentérico colotífico. J. of Infections Dis. Julio y agosto de 1940.

G. Lyon.—La quimioterapia en la disentería bacilar aguda; uso clínico de la sulfaguanidina. West. Virginia. M. J. Febrero de 1941.

E. K. Marshall, Jr., A. C. Bratton, H. J. White y J. T. Litschefield, Jr.—Sulfanil-il-guanidina: un agente quimioterapéutico para infecciones intestinales. Bull. J. H. Hosp. Septiembre de 1940.

R. Mancke, K. Plötner y W. Siede.—Azosulfamida en el tratamiento de la colangitis y su fundamento experimental. Münchener Med. W. Octubre 27 de 1939.

J. S. Lockwood y J. S. Ravdin.—Uso profiláctico de la sulfanilamida en cirugía abdominal. Surgery St. Louis. Julio de 1940.

J. S. Lockwood.—Sulfanilamida en infecciones operatorias, sus posibilidades y limitaciones. J. A. M. A. Octubre 5 de 1940.

J. S. Ravdin, J. S. Lockwood y J. E. Rhoads.—Uso de la sulfanilamida en el tratamiento de las peritonitis de origen apendicular. Pennsylvania Med. J. Mayo de 1940.

J. E. Thompson, J. A. Brabson y J. A. Walker.—La aplicación intra-abdominal de sulfanilamida en las apendicitis agudas. Surg. Gyne & Obst. Abril de 1941.

W. E. Ladd, Th. W. Botsford y E. C. Curnen.—Peritonitis primaria en lactantes y niños. S. A. M. A. Octubre 14 de 1939.

B. Heiberg y B. Vammen.—Tratamiento de la peritonitis neumocócica con suero específico. Ugesk f. laeger. Julio 27 de 1939.

E. R. Schmidt, A. R. Curreri, F. G. Hidde y E. P. Adashek.—Irrigación y quimioterapia en el tratamiento de peritonitis experimental. P. Surg. St. Louis. Junio de 1941.

Uso intraperitoneal de la sulfanilamida. Editorial del International Medical Digest. Julio de 1941.

R. S. Mueller.—Uso de la sulfanilamida cristalina en polvo en cirugía. J. A. M. A. Enero 25 de 1941.

Sulfanilamida en prostatitis crónicas. Nota del J. A. M. A. Julio 22 de 1939.

G. Austen, Jr.—Lavados pélvicos con sulfanilamida para infecciones renales. J. of Urology. Mayo de 1940.

R. O. Mussey y S. B. Lovelady.—Pielitis del embarazo y su tratamiento. W. J. of Surg. Obst. y Gyn. Octubre de 1940.

H. F. Helmholz.—Quimioterapia de las infecciones urinarias. J. of Ped. Noviembre 19 de 1941.

H. W. E. Walther y R. M. Willoughby.—Estado actual de la quimioterapia en Urología. New Orleans, M. & S. J. Enero de 1941.

B. W. Carey.—Infecciones urinarias en lactantes y niños. New England Med. Abril 18 de 1940.

O. S. Culp.—El sulfatiazol en el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias. J. of Urology. Julio de 1940.

H. F. Helmholz y N. Larson.—Concentración de sulfatiazol a la cual la acción bactericida pierde para las bacterias comúnmente presentes en las infecciones urinarias. Proc. of the Staff. Mayo Clinic. Junio 25 de 1941.

E. N. Cook.—Quimioterapia en Urología. J. A. M. A. Diciembre 14 de 1940.

C. J. Gessler y A. Lippens.—Empleo de la sulfanilamida en las infecciones urinarias por colibacilo. Presse Medical. 25 de enero de 1939.

C. Rammelkamp y L. Stoneburner.—Sulfatiazol: un estudio clínico e in vitro de su uso en las infecciones del tracto urinario. New England J. of M. Enero de 1941.

Satterthwaite, Hill y Young.—El uso de la sulfadiacina en infecciones del tracto urinario y la gonorrea como un profiláctico para prevenir infecciones post-operatorias. J. of Ur. Julio de 1941.

B. Meier.—Tratamiento oral de la gonorrea con sulfapiridina. Dermatológica. Basel. Mayo de 1940.

Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades venéreas. Circular N° 18 del subcomité de enfermedades venéreas del Comité de Quimioterapéutica. Enero de 1941.

O. S. Culp.—Tratamiento de la artritis gonorreica. J. of Urology. Mayo de 1940.

Moffett.—Quimioterapia de las infecciones gonocócicas en mujeres y niños. Brit. M. J. Julio 6 de 1940.

B. Carey, Jr.—Infecciones urinarias en lactantes y niños. (Una comparación de métodos terapéuticos.) N. York St. J. Med. Abril 1º de 1939.

O. S. Culp y M. Cobey.—Artritis gonorreica: tratadas con sulfanilamidoterapia. J. Bone & Joint Surg. Enero de 1940.

C. Ferguson, M. Bucklotz y A. Hingson.—Sulfapiridina en el tratamiento de infecciones gonocócicas después de fracaso con sulfanilamida. Am. J. M. Sc. Septiembre de 1940.

G. Santori.—Tratamiento de la blenorragia con preparaciones de sulfamido-piridina. Policlínico. Diciembre 4 de 1939.

Mahoney Jr., R. R. Wolcott y C. J. Van Slyke.—Sulfametiltiazol y sulfatiazol-terapia de las infecciones gonocócicas. Am. J. of Syphilis, Gon. and Ven. D. Septiembre de 1940.

S. Vest y D. Parker.—El uso de los disulfonamidos en la gonorrea. A. J. of S., G., and V. D. Septiembre de 1940.

G. Hörmann.—Relación del tratamiento con sulfanilamida en la gonorrea femenina y la esterilidad. Deutsche Med. Woch. Marzo de 1941.

C. Greig, J. L. Uren y D. R. Mitchell.—Sulfatiazol-terapia de la gonorrea. Canadian Med. Ass. J. Marzo de 1941.

D. Cataneo.—Contribución a la cura de las artritis gonocócicas con sulfapiridina. Prensa Médica argentina. Diciembre 18 de 1940.

E. G. Ballengen, H. P. McDonald y R. C. Coleman.—Sulfatiazol en el tratamiento de la gonorrea. J. South M. J. Septiembre de 1940.

O. S. Culp.—Tratamiento de la gonorrea con sulfatiazol. J. Urol. Sbre. de 1940.

G. Russo y M. S. Criado Alonzo.—Blenorragias agudas curadas en cinco días. Buenos Aires. 1940.

W. W. Spink y C. A. Gaston.—Sulfanilamida en el tratamiento de uretritis gonocócicas agudas. New England J. M. Mayo 8 de 1938.

J. W. Holmes, J. A. Jones y N. Gildersleeve.—Uso de la sulfanilamida en infecciones gonocócicas en niños. J. of Ped. Mayo de 1938.

M. I. Levin, y D. S. Koransky.—Vulvovaginitis gonorreica en las niñas. Urol. and Cut. Rev. Febrero de 1941.

A. J. Cokkinis y G. L. M. Mc.Elligott.—Sulfanilamida en la gonorrea. Análisis de 633 casos. Lancet. Agosto 13 de 1938.

R. Durel.—Tratamiento de uretritis gonorreica en varones. P. M. Octubre 26 de 1938.

M. K. Polano.—Quimioterapia en la gonorrea en varones. Nederladsch Tij. von Gen. Diciembre 9 de 1939.

Latowsky, Baker, Knight, Uhle.—Tratamiento de la uretritis gonorreica en varones con sulfadiazina. Un análisis de 57 casos. J. of Ur. Julio de 1941.

Strohm, Nielsen y Potampa.—Tratamiento de la gonorrea en varones con sulfatiazol. Northwest Medicine. Junio de 1941.

Hibbs, Day, Jung, Brady.—Relato preliminar del uso de la sulfapiridina y el sulfatiazol en gonorrea. J. of Ur. Mayo de 1941.

Stockwell.—Experiencias con el sulfatiazol en el tratamiento de la gonorrea en varones. J. of Ur. Abril de 1941.

Blackstone y Hicks.—El uso del sulfatiazol en las infecciones gonorreicas en varones. Relato preliminar. J. of the Iowa St. Med. Soc. Marzo de 1941.

Mitchell y Cote.—Sulfatiazol sódico en Urología. Canadian Med. Ass. J. Marzo de 1941.

Walther y Willoughby.—Estado presente de la quimioterapia en Urología. Una evaluación clínica. New Orleans Med. and Srg. J. Enero de 1941.

Pelouze.—Gonorrea en varones. Bull. N. York Ac. of Med. Enero de 1941.

E. Luna.—Acción de los derivados de la sulfanilamida en enfermedad de Nicolás y Favre. Prensa Médica Argentina. Junio 19 de 1940.

G. Shropshear.—Sulfanilamida en el tratamiento de las estrecheces del recto causadas por linfogranuloma venéreo. Ill. M. J. Agosto. 1938.

R. Stein.—Observaciones de 35 casos de linfogranuloma venéreo tratado con sulfanilamida. Am. J. of S., G. and V. D. Julio de 1940.

H. H. Young, J. H. Hill y J. H. Semans.—Uso del sulfatiazol antes y después de operaciones urológicas para prevenir o combatir las infecciones. J. Urol. Noviembre de 1940.

S. M. Abelson y H. Leichenger.—Difteria tratada sin éxito con compuestos sulfamidados. J. Ped. Noviembre de 1940.

J. Mackenzie Brown.—El tratamiento de sinusitis aguda y crónica. J. A. M. A. Agosto 17 de 1940.

H. Hickey.—Sulfanilamido-terapia en Otolaringología. Rocky Mountain. M. J. Octubre de 1938.

E. Bilchick, G. Hunter y O. Kane.—Sulfanilamida en las otitis medias en los niños. Laryngoscope. Febrero de 1941.

J. Maybaum, E. R. Snyder, L. Coleman.—El valor de la sulfanilamida en las

infecciones otógenas con especial referencia a sus efectos enmascarantes. J. A. M. A. Junio 24 de 1939.

G. S. Livingston.—Sulfonamido-terapia local en mastoiditis aguda. J. A. M. A. Septiembre 27 de 1941.

D. C. Baker, G. E. Bradford.—Sulfamidoterapia en otitis media aguda y mastoiditis aguda. Arch. Otolaryng. Febrero de 1939.

W. G. Horan y S. G. French.—Prevención de la mastoiditis. Abril 13 de 1940.

W. G. Horan y S. G. French.—Sulfanilamida en el tratamiento de las mastoiditis agudas. Brit. Med. J. Noviembre 5 de 1938.

L. L. Braun y J. A. Bigler.—Sulfanilamida en el tratamiento de las otitis medias agudas en niños. A. J. of D. of Ch. Septiembre de 1941.

C. Leslie Mitchell.—Osteomielitis agudas. Am. J. Surg. Diciembre de 1939.

M. E. Delafield, E. Straker y W. W. C. Topley.—Inhalaciones antisépticas. Brit. J. London. Febrero 1º de 1941.

W. W. Spink y J. R. Paine.—Uso local del sulfatiazol en el tratamiento de las infecciones estafilocócicas. Minnesota Med. Septiembre de 1940.

J. Guyton.—Uso local de la sulfanilamida y sus compuestos en el ojo. A. J. Opht. Marzo de 1941.

O. S. Lee y Rottenstein.—Tratamiento del tracoma con sulfanilamida y sus derivados: sulfapiridina y azosulfanilamida. J. A. M. A. Junio 13 de 1940.

J. R. Kettler y C. W. Rutherford.—Sulfanilamida en un tracoma antiguo. J. Indiana. M. A. Mayo de 1940.

Mogens Thrane.—Un caso de oftalmía gonocócica del recién nacido en cuyo tratamiento la sulfanilamida fué eficaz. Ugesk y Laeger. Octubre 26 de 1939.

H. W. Newman.—Sulfanilamida en la oftalmía purulenta. Texas St. J. M. Diciembre de 1937.

L. K. Sweet.—Conjuntivitis gonocócica en niños. Comparación de los tratamientos con sulfanilamida y sulfapiridina. J. of Ped. Julio de 1941.

S. K. W. Cosgrove.—Uso local de la sulfanilamida en el tracoma. Prel. report. Am. J. of Opht. Agosto de 1940.

A. Weiner.—Tratamiento del lupus eritematoso disseminado. Arch. of Derm. and Syph. Marzo de 1940.

Sezary.—El tratamiento local del chancro blando y de las piodermis cutáneas por el polvo de sulfanilamida. Press Medical. 11 de octubre de 1939.

M. Tramazaygues y M. C. Lascalea.—Tratamiento de las piodermis con los sulfanilamidos. Prensa Med. Argentina. Mayo 15 de 1940.

C. G. Grulee y J. T. Mason.—Nuevo tratamiento de la forunculosis. J. Ped. Mayo de 1940.

A. G. Troup y R. M. White.—Pénfigo neonatorum tratado con sulfapiridina. (M. & B. 693). Lancet. Diciembre 30 de 1939.

L. Beinhauer, A. Knoll y S. Perrin.—Respuesta clínica de algunas enfermedades dermatológicas al sulfatiazol. Arch. of Derm. and Syph. Abril de 1941.

J. Frankel.—Valor de la quimioterapia en las infecciones por cocos en enfermedades quirúrgicas. Klinische Wochenschrift. Mayo 21 de 1938.

J. Mc. Intosh y F. R. Selbie.—Quimioterapia de la gangrena gaseosa. «Lancet». Febrero 22 de 1941.

- F. Hawking*.—Prevención de las infecciones de gangrena gaseosa en las heridas experimentales, por aplicación local de compuestos sulfonamidos y por sueros. *British Med. J.* Febrero 22 de 1941.
- N. J. Bonnin y F. Ferner*.—Implantación local de la sulfanilamida, para prevención y tratamiento de la gangrena gaseosa, en heridas fuertemente infectadas. *Med. J. of Australia.* Febrero 1º de 1941.
- E. Singer*.—Estudios experimentales sobre el tratamiento combinado de sulfanilamida y suero en las infecciones de gangrena gaseosa. *M. J. Australia.* Septiembre 28 de 1940.
- J. A. Key y T. H. Burford*.—Implantación profiláctica de sulfanilamida en heridas operatorias limpias para reducción de las infecciones post-operatorias. *Surg. Gin. and Obst.* Septiembre de 1941.
- J. A. Key y T. H. Burford*.—Implantación local de sulfanilamida en fracturas complicadas. *South M. J.* Mayo de 1940.
- J. A. Key*.—El uso de sulfanilamida y sulfatiazol en cirugía ortopédica. *J. A. M. A.* Agosto 9 de 1941
- J. A. Key, C. J. Frankel y T. H. Burford*.—Uso local de la sulfanilamida en varios tejidos. *J. of Bone and Joint. Sur.* Octubre de 1940.
- C. Campbell y H. Smith*.—Sulfanilamida y fijación interna en el tratamiento de las fracturas expuestas. *J. of Bone and Joint. Sur.* Octubre de 1940.
- F. R. Adams*.—Irrigaciones con solución de sulfanilamida caliente. *Med. Times. N. York.* Noviembre de 1940.
- M. A. Casberg*.—Implantación de sulfanilamida como método de evitar la infección en las heridas operatorias limpias. *J. of Miss. M. A. Nbre.* de 1940.
- L. W. Long y J. G. Dees*.—Uso local de la sulfanilamida. *Surgery. St. Louis.* Junio de 1941.
- Uso local de la sulfanilamida. *Ed. del Inter. Med. Digest.* Diciembre de 1940.
- K. Pickrell*.—Un tratamiento nuevo para quemaduras. *Bull. of the J. Hopkins Hosp.* Agosto de 1941.
- J. R. Veal y G. P. Klepser*.—Tratamiento de las heridas infectadas por piógenos, con aplicaciones tóxicas de sulfanilamida en polvo y ungüento de alantoina y sulfanilamida. *Med. Annals of District of Columbia.* Washington. Febrero de 1941.
- C. W. Mayo y J. M. Miller*.—Solución de sulfanilamida en el tratamiento local de las heridas. *Proc. Staff. Meet. of Mayo Clin.* Septiembre 25 de 1940.
- W. E. Herrel y A. E. Brown*.—Uso local de compuestos sulfamidos en el tratamiento de heridas infectadas. *Proc. Staff. Meet. of the Mayo Clin.* Septiembre 25 de 1940.
- W. B. Hall*.—Sulfanilamida en terciaria palúdica. *J. of Pharm. & Exper. Therap.* Agosto de 1938.
- L. T. Coggeshall, J. Maier y C. A. Best*.—La efectividad de dos nuevos tipos de agentes quimioterapéuticos en el paludismo. *J. A. M. A.* Septiembre 27 de 1941.
- W. A. Gardner y L. Dexter*.—Un caso de paludismo (cuartana) consecutivo a transfusión, tratado con sulfanilamida. *J. A. M. A.* Diciembre 31 de 1938.
- S. Dobson, E. Holman y W. Cutting*.—Sulfanilamida en la terapia de la actinomicosis. *J. A. M. A.* Enero 25 de 1941.

- Wesley Nock*.—Actinomicosis. *A. J. Dis. of Child.* Septiembre de 1941.
- La quimioprofilaxia del reumatismo articular agudo. Editorial del *Inter. Med. Digest.* Septiembre de 1941.
- E. T. Hoare*.—Los casos para profilaxis con sulfanilamida y M. & B. 693 (sulfapiridina). *Lancet.* Enero 14 de 1939.
- A. R. Thompson y C. R. Greenfield*.—Quimioterapia en sarampión y tos ferina. *Lancet.* Octubre 29 de 1938.
- M. Novak*.—Preservación de la sangre almacenada con sulfanilamida. *J. A. M. A.* Diciembre 16 de 1939.
- Hunwicke*.—La sulfanilamida como preservativo de la sangre almacenada. *Brit. Med. J.* Septiembre de 1940.

### Manifestaciones tóxicas

- B. Carey y J. Wilson*.—Metahemoglobinemia consecutiva a la sulfanilamidoterapia y sulfatiazolterapia en lactantes y niños. *J. Ped.* Julio de 1940.
- B. W. Carey*.—Uso de la sulfanilamida y compuestos relacionados en enfermedades de la infancia y la niñez. *J. A. M. A.* Septiembre 14 de 1940.
- H. D. Keston, M. G. Mulinos y L. Pomerantz*.—Lesiones renales debidas al dietilenglicol. *J. A. M. A.* Noviembre 6 de 1937.
- Harold, G. O. Holck*.—Glicerina, etilenglicol, propilenglicol y dietilenglicol. *J. A. M. A.* Noviembre 6 de 1937. Id.
- E. W. Schoeffel, H. R. Kreider y J. B. Peterson*.—Examen químico del elixir de sulfanilamida Massengil. Id.
- Elixir de sulfanilamida Massengil. Artículo especial del *A. M. A. Chemical Laboratory.* Id.
- E. M. K. Geiling, J. M. Coon y E. W. Schoeffel*.—Relato preliminar de los estudios sobre toxicidad en ratas, conejos y perros. Id.
- P. R. Cannon*.—Efectos patológicos consecutivos a la ingestión de dietilenglicol, elixir de sulfanilamida Massengil, elixir sintético de sulfanilamida. Id.
- Homer A. R. y J. A. Nelson*.—Observaciones clínicas y patológicas. Id.
- O. E. Hagebush*.—Necrosis de cuatro pacientes consecutivas a la administración de elixir de sulfanilamida Massengil. Id.
- E. M. K. Geiling, L. R. Cannon*.—Efecto patológico de elixir de sulfanilamida (dietilenglicol) envenenamiento. *J. A. M. A.* Septiembre 3 de 1938.
- H. E. Archer y G. Discombe*.—Sulfahemoglobinemia: su causa y prevención, con especial referencia al tratamiento con sulfanilamida. *Lancet.* Agosto 21 de 1937.
- J. Frank Doughty*.—Cianosis por sulfanilamida, aliviada por ácido nicotínico. *J. A. M. A.* Marzo 2 de 1940.
- R. N. Bieter, B. G. Beaton, J. M. Schaeffer, T. M. Seery*.—Lesión nerviosa producida por sulfanilamida. *J. A. M. A.* Mayo 17 de 1941.
- G. Carroll, J. Shea y G. Pike*.—Anuria completa debida a concreciones cristalinas consecutivas al uso de sulfapiridina en neumonía. *J. A. M. A.* Febrero 3 de 1940.
- J. Snapper, S. H. Liu, H. L. Chung, I. F. Yu, H. M. Sun*.—Hematuria, cólico

renal y formación de cálculos de acetilsulfapiridina en terapia por sulfapiridina. *Chinesse Medical J.* Julio de 1939.

*M. Taffel y S. Harvey.*—Efectos de la sulfanilamida en la curación de heridas. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 1940.

*C. G. La Rocco.*—Sulfapiridinadermatitis. *Arch. Dermat. & Syph. Sbre.* de 1940.

*Y. F. Tsao, M. E. McCracken, J. Chen, P. T. Kuo, C. L. Dale.*—Complicación renal en sulfapiridinoterapia. *J. A. M. A.* Septiembre 30 de 1939.

*P. H. Long.*—Sulfadiacina. El 2 sulfamidopirimidina análogo de la sulfanilamida. *J. A. M. A.* Mayo 24 de 1941.

*P. H. Long, J. W. Haviland y E. A. Bliss.*—Manifestaciones tóxicas de la sulfanilamida y sus derivados. *J. A. M. A.* Agosto 3 de 1940.

*P. H. Long.*—Uso clínico de la sulfanilamida, sulfapiridina, sulfatiazol, sulfaguanidina y sulfadiacina, en la profilaxis y tratamiento de las infecciones. *Can. Med. A. J.* Marzo 1941.

*C. F. Garvin, Jr.*—Complicaciones renales del sulfatiazol. *J. A. M. A.* Enero 25 de 1941.

*C. F. Garvin, Jr.*—Hepatitis tóxica debida a la sulfanilamida. *J. A. M. A.* Diciembre 17 de 1938.

*C. F. Garvin, Jr.*—Complicaciones consecutivas a la administración de sulfanilamida. *J. A. M. A.* Julio 22 de 1939.

Sulfatiazol. Remedio nuevo y no oficial. *Council on Ph. and Ch. A. M. A.* *J. A. M. A.* Enero 25 de 1941.

Neuritis periférica debida a los compuestos de sulfanilamida. Ed. del *J. A. M. A.* Enero 25 de 1941.

*S. Katz.*—Manifestaciones tóxicas de la sulfapiridina. *New York State J. of Med.* Mayo 1º de 1940.

*S. Koletsky.*—Anemia hemolítica fatal consecutiva a la administración de sulfanilamida. Julio 22 de 1939. *J. A. M. A.*

*S. A. Loewenberg, N. G. Sloane, P. Chodoff.*—Cálculos urinarios de sulfatiazol en el riñón, uréteres y vejiga con ausencia de marcados cambios urinarios, consecutivos a la terapia por sulfatiazol. *J. A. M. A.* Diciembre 14 de 1940.

*J. E. Williams.*—Anuria y obstrucción ureteral debidas a la sulfapiridina. *Ohio St. M. J.* Febrero de 1941.

*F. B. Cutts y R. O. Bowman.*—Efectos tóxicos en el hombre de una dosis elevada de sulfapiridina sódica. *N. England. J. of Med.* Septiembre 18 de 1941.

*V. Trippati.*—Una experiencia con sulfanilamida. *Med. Inf.* Septiembre de 1939.

*J. S. Harris y Michel.*—Formación de metahemoglobinemia y sulfahemoglobinemia durante la sulfanilamidoterapia. *J. Clin. Investigation.* Septiembre de 1939.

*O. L. Levin y H. T. Behrman.*—Erupción debida a la sulfamidoterapia. *Urol. & Cutan. Rev.* Febrero de 1940.

*E. Epstein.*—Erupción debida a la sulfamidoterapia. *Arch. Dermat. & Syph.* Enero de 1940.

*Haviland y Long.*—Reacción cutánea, conjuntival y escleral en el curso de la terapia con sulfatiazol. *Bull. of the J. Hopkins Hosp.* Mayo de 1940.

*G. Bicket.*—Accidentes debidos a la sulfamido quimioterapia y sus tratamientos. *Schweiz Med. Wchnschr.* Mayo 25 de 1940.

*G. J. Levy.*—Efectos tóxicos de la sulfanilamida. *South M. J.* Febrero de 1940.

*J. O. French.*—Efecto de la sulfanilamida en la sangre en una fiebre escarlatina. *Lancet.* Julio 15 de 1939.

*W. R. Snodgrass.*—Uso y abuso de la quimioterapia en enfermedades estreptocócicas. *Practitioner.* Enero de 1940.

*N. Plummer y F. McLellan.*—Producción de cálculos renales de sulfapiridina en el hombre consecutivos a la administración de sulfapiridina. *J. A. M. A.* Marzo 16 de 1940.

*B. Pringle y G. C. Dockeray.*—Agranulocitosis consecutiva a la sulfapiridinoterapia. *Brit. M. J.* Febrero 10 de 1940.

*P. S. Pepper y H. M. Horack.*—Concreciones cristalinas en los túbulos renales consecutivas a la terapia por sulfatiazol.

*E. B. Shaw.*—Peligros y desventajas de las drogas sulfamidas. *Proc. of Meet. Acad. of Ped. J. of Ped.* Noviembre 19 de 1941.

Muertes consecutivas al elixir de sulfanilamida Massengill. VII. Ed. *J. A. M. A.* Septiembre de 1938.

*L. C. Chesley.*—Cianosis sin sulfohemoglobinemia o metahemoglobinemia en pacientes que recibieron tratamiento con sulfanilamida. *J. of Cl. Investig.* Julio de 1938.

*R. R. Kracke.*—Relación de la terapia por drogas con los estados neutropénicos. *J. A. M. A.* Octubre 1º de 1938.

*R. S. Wigton y S. H. Johnson III.*—Neuritis consecutiva a la sulfanil-il-sulfanilamida (disulfanilamida). *J. A. M. A.* Octubre 29 de 1938.

*W. Barry Wood, Jr.*—Anemia durante sulfanilamidoterapia. *J. A. M. A.* Noviembre 19 de 1938.

*A. M. Ornstein, W. Furst.*—Neuritis debida a la sulfanilamida. *J. A. M. A.* Diciembre de 1938.

*J. Rost.*—Polineuritis después de la administración de medicamentos conteniendo sulfanilamida. *Monatsschrift. für Psychiatrie und Neurologie.* Septiembre de 1938.

*E. B. Rogers.*—Reacción de sensibilización a la sulfanilamida. *J. A. M. A.* Diciembre 17 de 1938.

*E. W. Cline.*—Atrofia amarilla aguda del hígado, consecutiva a sulfamidoterapia. *J. A. M. A.* Diciembre 24 de 1938.

*A. F. Hartman.*—Estudio de algunos de los efectos fisiológicos de la sulfanilamida: II formación de metahemoglobina y su control. *J. of Clin. Investig.* Noviembre de 1938.

*S. S. Berger y H. S. Applebaum.*—Hepatitis tóxica debida a la sulfanilamida. Relación de un caso fatal. *J. of Lab. and Clin. Med.* Febrero de 1941.

*W. B. Dolgopol y H. M. Hobart.*—Granulocitopenia en sulfapiridinoterapia. *J. A. M. A.* Septiembre 9 de 1939.

*Savy.*—Tratado de terapéutica. Masson. 1940.

*H. E. Bensley.*—Los efectos tóxicos de la sulfanilamida y los compuestos similares. *Canadian Medical Association Journal.* Enero de 1940.

- Markel y Rike.*—Púrpura hemorrágica sintomática consecutiva a la administración de sulfanilamida. Rocky Mountain Medical J. Noviembre de 1939.
- Ravid y Chesner.*—Un caso de anemia hemolítica y uremia nefrótica consecutiva a la administración de sulfapiridina. A. J. of the Med. Sc. Marzo de 1940.
- A. da Silveira.*—Accidentes en el tratamiento con sulfamidil y sus derivados y métodos para su prevención y tratamiento. Brasil Médico. Agosto 31 de 1940.
- Sven Moeschlin.*—Anemia debida al tratamiento por Dagenán (sulfapiridina). Schweizerische Medizinische Wochenschrift. Agosto de 1940.
- H. Russel y R. Page.*—Púrpura Trombocitopénica debida a la sulfapiridina. A. J. of the Med. Sciences. Octubre de 1940.
- P. Plum y S. Thomsen.*—Agranulocitosis causada por la amidopiridina y por las drogas del grupo sulfanilamido. Acta Médica escandinávica. Octubre 16 de 1940.
- H. Lebel, E. Schroeder y M. Simesen.*—Una complicación renal consecutiva al tratamiento con M. & B. 693 (sulfapiridina), con descripción de un caso curado de anuria. Acta médica escandinávica. Noviembre 14 de 1940.
- P. C. Kennedy y M. Finland.*—Agranulocitosis por el sulfatiazol. J. A. M. A. Enero de 1941.
- I. Volini, R. Levitt y H. B. O'Neil.*—Manifestaciones cutáneas y conjuntivales por intoxicaciones por sulfatiazol. J. A. M. A. Marzo de 1941.
- W. W. Beckmann, E. Rossmiel, Pettengill y Bauer.*—Estudio de los efectos de la sulfanilamida sobre el metabolismo ácido-básico. J. of Cl. Inv. Julio de 1940.
- P. Fort y M. Igat.*—Parálisis graves en el curso de la meningitis cerebro-espinal. Peligro de la inyección de M. & B. 693 por vía intrarraquídea. Presse Medical 4/7 septiembre de 1940.

### Administración

- L. Hall, E. Thompson y R. Wyrens.*—Administración intramuscular de sulfapiridina sódica. J. Lab. & Clin. Noviembre de 1940.
- M. Hynes.*—Dosis de sulfanilamidos para niños. Lancet. Febrero 10 de 1940.
- M. Finland, F. C. Lowell, W. C. Spring, Jr. y F. H. Laskey Taylor.*—Sulfapiridina parenteral. Uso intravenoso de la sulfapiridina sódica y relación de las observaciones clínicas y de laboratorio, sobre el uso de la sulfapiridina glucosada. Ann. of Int. Med. Enero de 1940.
- J. W. Haviland y F. Blake.*—Administración parenteral de sulfapiridina. Am. J. of Med. Sc. Marzo de 1940.
- P. H. Long.*—Uso clínico de la sulfanilamida, sulfapiridina, sulfatiazol, sulfaguanidina y sulfadiacina en la profilaxis y tratamiento de las infecciones. Can. M. A. J. Marzo de 1941.
- P. H. Long.*—Uso clínico y experimental de la sulfanilamida, sulfapiridina y compuestos similares. Macmillan. C. N. Y. 1940.
- Sulfanilamida y arsfenamina. Queries and minor note. J. A. M. A. Agosto 19 de 1939.

- W. Meister y W. Hestermann.*—Efectos de los derivados sulfonamidos en los pilotos aviadores. Klinische Wochenschrift. Octubre 19 de 1940.

### Dosificación en la sangre

- A. G. Sheftel.*—Una prueba rápida para la concentración de sulfanilamida, sulfapiridina y sulfatiazol. J. A. M. A. Agosto 9 de 1941.
- E. W. Schoeffel.*—Un micrométodo para la determinación de la concentración de los sulfonamidos en los líquidos del cuerpo. J. A. M. A. Julio 13 de 1941.
- H. D. Ratish y J. M. Bullowa.*—Una prueba rápida para sulfapiridina. J. of Lab. and Cl. M. Marzo de 1940.
- P. H. Long y E. Bliss.*—Uso clínico de la sulfanilamida, sulfapiridina y compuestos similares. MacMillan. 1940.