

## Sulfamidoterapia en medicina Humana

### 2. Consideraciones sobre el tratamiento de las infecciones estreptocóccicas por los Sulfonamídicos. (o)

Por el Dr. M. DAO h.

La infección estreptocócica pueda manifestarse en el elemento humano bajo variadísimos aspectos y desde luego se comprende que no hay una respuesta uniforme a la administración de medicamentos del grupo sulfonamida. El clínico debe considerar ante todo las diversas manifestaciones de la infección estreptocócica y tratar de agruparlas de modo que pueda asentar algún criterio acerca del valor relativo de la nueva quimioterapia en los grupos diversos. Ello puede hacerse, aun cuando la variación individual es grande en el sentido de la inmunidad natural y adquirida y en el sentido de la tolerancia a las sulfonamidas. Se puede determinar de una manera general cuáles tipos de infecciones estreptocócicas son capaces de producir resultados terapéuticos satisfactorios cuando se administran estos medicamentos. Hay que recordar que el descubrimiento de la acción terapéutica de las sulfonamidas fue hecho en el laboratorio por experimentos practicados en pequeños animales y que muchos de los conocimientos así adquiridos no pueden ser aplicados todavía a los seres humanos. El bacteriólogo, sin embargo, presta una ayuda considerable en lo que respecta al modo de acción de los estreptococos. OKELL estableció que por lo menos, son tres los factores incluidos en la acción de los estreptococos más virulentos, tal como el tipo B hemolítico:

- a) La producción de una toxina hemolítica capaz de originar una destrucción de hematíes tanto en el tubo de ensayo como en el organismo, con anemia consiguiente;

---

(o) Véase la primera comunicación «SULFAMIDOTERAPIA EN MEDICINA HUMANA— Consideraciones sobre el tratamiento de las afecciones genocócicas por los Sulfonamídicos». REV. Pol. VALENCIA, No. 3.—Enero 1942.

---

tancias que son indispensables para el médico, el cirujano, el oculista, el laringólogo y el dentista, y que han librado de sus terrores a las enfermedades más dolorosas y a las operaciones más graves.

LIGA DE SOCIEDADES DE LA CRUZ ROJA  
6, rue de l'Athénée  
Ginebra.

- b) Un factor eritrogénico responsable por los "gras" de la piel, como en las celulitis, erisipela o escarlatina;
- c) La propiedad de invadir los tejidos, concepto invasor, que cuando se sostiene llega a la destrucción tisular, formación de pus o en los casos severos al estado septicémico.

Estos tres factores, por su variada combinación, dan lugar a los cuadros clínicos de las afecciones diversas originadas por el estreptococo. La quimioterapia moderna es valiosa para combatir el factor invasor y de un valor restringido cuando los dos restantes predominan. Las infecciones estreptocócicas que afectan al hombre pueden ser tabuladas y pueden ser graduados los resultados esperados por la actuación de estos medicamentos sobre ellas; se verá entonces que los mejores resultados se obtienen cuando la "invasión" es el principal factor. Es digno de notarse que en aquellas condiciones en las cuales el beneficio terapéutico es menos marcado es porque se está actuando sobre infecciones localizadas de cavidades cerradas naturalmente, como un empiema, un absceso localizado o casos con un predominante factor eritrógeno.

EFECTO QUIMIOTERAPEUTICO ESPERADO DE LAS SULFONAMIDAS	
<i>Bueno.</i>	<i>Variable o restringido.</i>
Celulitis.	Empiema. Absceso amigdalino.
Erisipela.	Osteomielitis. Escarlatina.
Amigdalitis aguda.	Otitis media.
Meningitis.	Mastoiditis.
Peritonitis.	Pneumonía.
Septicemia puerperal.	Cistitis.
Septicemia.	Pielitis.

En todos los casos debe comenarle el empleo de las sulfonamidas lo más temprano posible. El uso de la medicación puede prevenir rápidamente la multiplicación estreptocócica, a tal extremo intensa, que puede llegar al dominio de las defensas orgánicas con terminación fatal subsiguiente. Lo mismo puede decirse respecto a la formación de pus en las cavidades naturales del cuerpo o en cavidades preformadas: las colecciones purulentas se previenen en un alto porcentaje con la pronta aplicación de la quimioterapia.

La respuesta del tratamiento de aquellas enfermedades, enumerados como "variables" no puede ser pronosticada por adelantado. La mayoría de los pacientes con cistitis y pielitis, por ejemplo, responden extremadamente bien al tratamiento y parecen curados en corto tiempo; en la minoría la enfermedad sigue un curso largo de infección subaguda. Por otra parte, en casos de empiemas, por ejem-

pío, es común encontrar este largo período de enfermedad subaguda: las sulfonamidas fueron capaces de llevar a cabo una atenuación de la severidad de la infección. Tratando de explicar esta variabilidad en la respuesta, se sugiere que ello puede depender del grado de suministro local de sangre intacta y de la presencia o ausencia de cambios trombóticos locales en los vasos, los cuales en cambio determinarán la cantidad de sulfonamida capaz de alcanzar el organismo en el sitio de la infección.

#### MEDICAMENTOS DISPONIBLES

##### *Sulfonamidas.*

Prontosil rubrum	Ulirón	Proseptasine.
Prontosil soluble	Sulfanilamicla.	Soluseptasine. M & B 693
:Rubiazol.		
	Prontosil álbum.	
	Sulfonamida-P.	
	Colsulanida.	
	Prontilin.	
	Streptocide.	
	Sulfamidyl.	
	■Sulfanilamide.	
	Etc., Etc.	

Estas preparaciones no pueden ser miradas como equivalentes en su efecto antiestreptocóccias, pero es difícil decir en qué consiste la diferencia. Puede ser que las tasas de absorción y de excreción y la toxicidad las expliquen: quizás los medicamentos varíen específicamente en su acción. Son escasos los estudios comparativos bien controlados de las estreptocóccias, con la gran excepción del caso de las erisipelas. La mayoría de los trabajos se refiere a un número limitado de casos y desde luego sus conclusiones generales no tienen gran valor; en cambio cuando el número de casos es considerable no se han hecho estudios comparativos acerca de la eficacia de los diferentes componentes del grupo sulfonamida en las mismas series controladas y, es tonto e ignorante comparar dos grupos independientes. La opinión que debe establecerse acerca de la eficacia relativa de los diversos medicamentos, debe ser mirada como un intento más a sumar en la vasta y algún tanto optimista literatura sulfonamídica.

ULIRON es de poco valor si la infección es estreptococia. PROSEPTASINE, y SOLUSEPTASINE, derivados de la sulfanilamida, no se consideran tan eficaces como la sulfanilamida. Los componentes más activos de este grupo en las infecciones estreptocóccias, son el PRONTOSIL RUBRUM, RUBIAZOL y SULFANI-

LAMIDA. Sólo se utiliza el PRONTOSIL SOLUBLE cuando el estacó del paciente imposibilite la -deglución. M & B 693 (2-sulfanilamino-piridina) es indudablemente activo en estreptococcias, pero no se han hecho extensos estudios comparativos entre ella y la simple sulfanilamida y hasta el presente no se ha establecido que el anillo piridina haga al M & B 693 de mayor valor que la sulfanilamida en el tratamiento de las infecciones estreptococcicas comprobadas. De esta consideración resulta que Prontosil rubrum, rubiazol y sulfanilamida pueden en el presente ser considerados los medicamentos de elección. Finalmente todavía no se ha asentado por este o aquel modo, que Prontosil rubrum tenga otra manera de acción que aquélla a través de su porción sulfanilamida y como en efectos tóxicos es comparable a ella, se sugiere que el medicamento de elección a escoger puede ser muy bien de una vez, la sulfanilamida. El punto dosificación será considerado más tarde.

Es lamentable la cantidad de nombres con que aparece en el comercio la Sulfanilamida. Hay que señalar que "Prontosil álbum" es la preparación alemana de sulfanilamida y que fue llevada al mercado después que los químicos francés-es llamaron la atención sobre este medicamento como una porción activa del original "prontosil rubrum." Rubiazol, ampliamente usado en Francia es prontosil

■rubrum (sulfamidocrisoidina) con la adición de un grupo carboxyl (COOH). Esta adición disminuye en grande escala los efectos tóxicos de la droga y puede ser administrado aun en los casos de marcada cianosis. Por otra parte, aunque se utilice o haya utilizado ampliamente en Francia, el "rubiazol" no ha sido sujeto en otros países al mismo número de pruebas críticas, como se ha hecho con sulfanilamida. No son raras las ocasiones en que efectos tóxicos tales como sulfhemoglobinemia o anemia, claman por el cese de la administración de sulfanilamida, en un período en que las condiciones clínicas sugieren que son grandes los beneficios que pueden esperarse del grupo sulfonamídico. En tales casos el Rubiazol puede ser utilizado, pero siempre teniendo presente, que una u otra, sulfhemoglobinemia o anemia, requieren la inmediata detención de todos los medicamentos de estas series.

Algunas veces, como en el caso de septicemia criptogenética, puede requerirse un tratamiento prolongado por el grupo sulfonamida. Con tal ocasión, no pueden establecerse reglas fijas tan a la ligera, pero como principio general es conveniente variar, de tiempo en tiempo, la preparación empleada. Se sugiere que si la enfermedad es de origen estreptocócico conocido y si una dosificación fuerte de cualquier sulfonamida no produce una mejoría marcada, en una semana de tratamiento, debe intentarse la aplicación de otra preparación similar.

#### ERRORES COMUNES

Es conveniente fijar el uso de estos medicamentos en el tratamiento de las infecciones estreptocócicas, para la discusión de cuatro errores comúnmente vistos en su empleo.

#### 19) LOS PREPARADOS DE SULFONAMIDA SE ADMINISTRAN SIN DISPONER DE SUFICIENTES DATOS CLÍNICOS.

El entusiasmo actual existente en el gremio médico respecto a estos productos es en verdad inmenso, y es rarísimo que cualquier paciente con una garganta dolorosa, o una elevación prolongada de la temperatura o una infección banal, escape a la administración de dos o tres dosis de un sulfamidado, aun cuando el organismo-causal no se haya determinado. Se admite en defensa que tal práctica es relativamente inocua comparada con aquella de dejar libre la pululación estrepto-cócica. Sin duda alguna, los pacientes se exponen a los efectos tóxicos del medicamento y con ello se origina un retardo en las investigaciones encaminadas a determinar los factores etiológicos y algunas veces, el tratamiento realmente apropiado al caso en cuestión, es puesto de lado. La discusión de los datos dirigidos al rápido diagnóstico diferencial de los cuadros estreptocócicos ya enumerados no será formulado en el presente

trabajo, pero ello constituye el PRIMER problema que el práctico debe tomar en cuenta. Las sulfonamidas no deben entrar en acción hasta sacar *da* las evidencias clínicas datos casi precisos o precisos acerca de una infección dada y en tal caso el organismo causal se buscará desde el primer momento por hemocultivos, frotis u otras muestras para exámenes de laboratorio. Vale más esperar un poco.

Se puede permitir el empleo de sulfonamidas en aquellos casos en los cuales persista en la mente del CLÍNICO alguna duda respecto a la posible etiología estreptocócica, pero si se sigue esta conducta no debe escatimarse ningún esfuerzo a fines de lograr en lo posible un diagnóstico seguro de la afección en curso.

Cuando hay que emplear un sulfamidado antes de que el diagnóstico bacteriológico se hubiere verificado, se recomienda el empleo de *M & B 693* (2-sulfanilaminopiridina).

#### 29) LOS PREPARADOS SULFONAMIDICOS SE ADMINISTRAN GENERALMENTE A DOSIS INUFICIENTES Y POR CORTO PERIODO DE TIEMPO.

Este ocurre usualmente por el temor de dar lugar a complicaciones tóxicas. Hay que tener presente que una dosis adecuada con respecto a cantidad y espaciamiento aun no ha sido científicamente establecida. Cualquier esquema de administración puede variar de acuerdo con las diferentes infecciones y los diversos medicamentos. Entre los principios admitidos al presente se tiene que el mantenimiento de una concentración sanguínea adecuada de sulfonamida es importante y como muchos de los componentes de esta serie y en especial sulfanilamida, son de absorción y excreción rápidos, hay que procurar que el medicamento de elección sea administrado a intervalos regulares. Se sugiere para un paciente adulto 1 gramo de sulfanilamida cada 4 horas. Tal modificación puede ser mantenida por 5, 7 y aun 10 días y la tendencia a cesar la administración del medicamento en 48 horas o 72 horas cuando ya han sido controladas las manifestaciones de tipo agudo debe ser "vigilada estrictamente". En tales casos habrá un número considerable de recaídas y recrudescencias debidas a pequeñas colonias de organismos patógenos que escaparon a la destrucción y que al detenerse la administración medicamentosa se reprodujeron originando nuevamente el cuadro infeccioso. Es interesante tener presente que, después que se haya administrado una dosis grande de estos preparados, continuar con pequeñas dosis a 6 horas de intervalo es básico, con el fin de terminar con todo residuo de infección y en ausencia de efectos tóxicos, tal período puede ser de una semana más. Por otra parte, se aconseja generalmente que cuando se han utilizado productos sulfamidados por una quincena debe interrumpirse la administración por corto tiempo (dos días bastan si se trata de sul-

fanilamida) y luego si el caso requiere un tratamiento prolongado, la sulfonamida puede ser administrada nuevamente.

39) CUANDO SE PRESCRIBEN SULFONAMIDICOS, SE DESCUIDAN A MENUDO CIERTAS PRECAUCIONES ELEMENTALES CONTRA LOS EFECTOS TÓXICOS.

Algunas de estas precauciones pueden en los momentos actuales ser asentadas de una manera categórica. La administración de estos medicamentos debería ser precedida siempre de un enema jabonoso. Evitar constipación o diarrea. En la regulación intestinal, se conoce ya en demasía que es peligrosa la administración de laxantes o purgantes a base de azufre. Esto excluye a muchos de los salinos y también el polvo de regaliz. Una purga severa (acuosa) puede producir metahemoglobinemia o sulfohemoglobinemia, por tanto hay que actuar con mucha discreción cuando se interviene sobre la regulación intestinal. Puede recomendarse la parafina líquida, leche de magnesio y productos a base de cáscara de naranja. Evitar las sales de hierro que contengan azufre. Lo mismo para la amidopirina y los barbitúricos.

Muchas veces una cianosis 'más o menos acentuada puede aparecer. Ello es debido a metahemoglobinemia y no es una razón de peso para el cese sulfamídico. Sólo un examen espectroscópico de la sangre asentará el diagnóstico diferencial entre esta condición y la sulfohemoglobinemia, la cual necesita el paro inmediato de toda sulfonamida. En la práctica general no es fácil lograr este ideal y se aconseja, cuando hay aparición de cianosis en el curso del tratamiento sulfamídico, adoptar el siguiente plan: 1) Administración de azul de metileno en forma de píldoras a dosis de 0.05 a 0.30 grs. cada 4 horas; puede utilizarse la inyección endovenosa (1 a 2 miligramos por kilo de peso). 2) Continuar el uso de la preparación sulfonamídica cuando la condición clínica así lo exija, con tal de que el paciente progrese hacia la mejoría. 3) Si la cianosis es intensa pero no hay molestias, utilizar el rubiazol en lugar del sulfamídico previamente empleado. Utilizar dosis de 0.2 o 0.4 grs. cada 4 horas en el caso de un adulto. 4) Toda vez que la cianosis, progrese y náuseas, lasitud; respiración rápida y cefalea hagan su aparición, detener de inmediato la administración del medicamento e insistir en que sea practicado un examen espectroscópico de la sangre.

No revisaremos aquí todas las complicaciones producidas por el uso de sulfonamidas, pero debe mencionarse, antes de seguir adelante, la "fiebre medicamentosa" que generalmente no es apreciada como se debe. Es la manifestación tóxica casi habitual, especialmente entre el 5<sup>o</sup> y el 99 día. Se presenta con diversos tipos clínicos. Cuando ello suceda en una estreptococcia en tratamiento, «1 caso debe revisarse, cuidadosamente y decidir si la fiebre acompaña a otros signos indicadores de una actividad estreptococcica.

En caso contrario el producto se suspenderá por lo menos 5 días o hasta ausencia de fiebre por 48 hs. y &u re administración debe ser gradual.

Es importante no olvidar la anemia o la agranulocitosis que pueden complicar un tratamiento con estos medicamentos. Por el hecho de que para este cuadro patológico raras veces existen signos premonitorios, es aconsejable un examen rutinario de sangre en la 2<sup>a</sup> semana de tratamiento. Cualquier disminución en el número normal de polimorfonucleares o un aumento relativo de los lincitos es señal indicadora de peligro.

4?) CUANDO SE ADMINISTRAN LAS SULFONAMIDAS SE DESCUIDAN A MENUDO OTRAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS.

Esto es curioso pero común, y es irracional esperar que una droga surta aislada, sus efectos, favorables sobre la enfermedad cuando muchas veces se requiere la ayuda de otras indicaciones y medicamentos. El calor local en las lesiones superficiales, transfusiones sanguíneas de 250 cc. en casos de septicemia son de gran valor. Con las pequeñas transfusiones se propende a aumentar el contenido de anticuerpos de la sangre del paciente, en cambio, las cantidades mayores son perjudiciales por cuanto se sobrecarga la circulación del paciente. El suero, todavía es de gran valor en la