

Estado actual del Estudio de la Sulfanilamida

Por el Dr. MARIO PORRO VÁRELA

La Para-Amino-Benzol-Sulfonamida fue obtenida por primera vez, por el Químico Gelmo que se dedicaba a la obtención de sustancias colorantes, haciendo la primera comunicación en el año 1908, pero sin investigar sus propiedades Terapéuticas. En 1919, Heideberg y Jacobs, del Instituto Rockefeller probaron en sus investigaciones que la Sulfona Azoica posee propiedades específicas sobre las bacterias y especialmente sobre los Estreptococos Hemolíticos. Domegk en Alemania hizo experiencias en animales de Laboratorio a los que infectó con Estreptococos Hemolíticos virulentos obtenidos en grandes éxitos- y titulando comercialmente el producto con el nombre de Prontosil.

En el año 1936 dos médicos ingleses, Colebrook y Kenny hicieron sus experimentos en 38 pacientes Púerperas infectadas en las eme aislaron por cultivo el Estreptococo y lograron 35 curaciones y solamente 3 casos de muerte.

La demostración de que el pro-

ducto no actúa por su acción colorante se debe a Trefouel y Nití, que demostraron con buen número de casos tratados que el no colorante era muy superior al colorante Prontosil, que —para actuar necesitaba desdoblarse en el Organismo actuando solamente de manera específica la porción no colorante y la llamaron desde entonces: Sulfanilamida.

Marshall y Colebrook demostraron en sus investigaciones que la Sulfanilamida administrada por las vías Oral o Parenteral, se absorbe rápidamente y se disemina uniformemente por los tejidos y líquidos del cuerpo, excretándose por los riñones, la mayor parte sin perder su verdadera constitución Química. Asimismo demostraron que se obtenía una cifra en la sangre de manera constante siempre que se administrara a dosis suficientes y repetidas.

H. A. Reimann, en su trabajo sobre Sulfanilamida publicado en la Revista Arch. Int. Med. 60. 337, 1937 dice que el efecto sobre el organismo infectado de-

ciendo constantemente recaídas. Al comparar el efecto de la plata con el de la irrigación de lanet, los autores dan preferencia a la plata. En oposición de 3CHREUS, sólo en casos muy excepcionales se hará uso de las irrigaciones (Ag-tanino) de una manera muy suave; en la tercera semana, se aplica cada 2 a 3

días la vacuna antigonocócica, siguiendo por último el primer golpe de Ulirón. En caso de recaída, se practica por 3 semanas una cura enérgica de Albargina (o de Ag-tanino), pasando rápidamente de 0,25% a 1% de Albargina. Después, a la cuarta semana, se hace uso de la vacuna antigonocócica y de Ulirón.

be ser atribuido a una de estas tres posibilidades:

- 1.—Acción específica de estímulo sobre el Sistema-Endotelial.
- 2.—Acción de inhibición sobre la formación de toxinas bacterianas.
- 3.—Alteraciones en la cápsula de los gérmenes actuantes.

Pero las investigaciones practicadas posteriormente en los Laboratorios de Investigaciones de las Universidades de Pensilvania y Harvard por los doctores Ohamps Lyons y Lockwood echan por tierra una gran parte de las Teorías de Reimann y tratan de demostrar la acción específicamente bactericida de la Sulfanilamida. Para sus experimentos utilizan tubos conteniendo sangre fresca recientemente obtenida y desfibrinada a la que añadieron diez centigramos de Sulfanilamida por cada cien centímetros cúbicos de sangre y tubos testigos sin Sulfanilamida. En ambos se sembraron Estreptococos Hemolíticos virulentos y los tubos fueron colocados en incubadoras a la temperatura necesaria. En los tubos contenedores de Estreptococos y Sulfanilamida observaron muerte

de los gérmenes en un lapso de tiempo que fluctuaba entre cuatro y veinte horas y en los tubos testigos multiplicación de los Estreptococos y acción Hemolítica.

Estos investigadores en su experimento antes citado demuestran claramente que la acción de la Sulfanilamida no se produce por estímulo específico sobre el Sistema Retículo-Endotelial, dado que el experimento fuera del Organismo lo demuestra así, pero no niegan la actuación y aumento de los fagocitos de manera secundaria y producida por la gradual disminución de la virulencia de los Estreptococos hasta llegar a su total destrucción por la Droga.

Blis y Long hacen suya la segunda teoría de Reimann diciendo que la acción de la Droga, eminentemente Bactericida y Bacteriostática llevan los Estreptococos a tal grado de disminución de virulencia que los inhiben en la producción de toxinas y Osgood y Browlee han observado en sus experiencias que los Estreptococos que crecen en un medio de Sulfanilamida producen mucho menos de la cantidad normal de Hemolisinas declarando que la Droga inhibe la acción toxigénica de los Estreptococos He-

gando a convertirse en medio contenido de Sulfanilamida en Saprofitos indiferentes. Otros investigadores no encuentran suficientes las pruebas y teorías aducidas para justificar la acción de la Droga sobre los Estreptococos.

La hipótesis de que la acción de la Sulfanilamida es debida a su actuación sobre la cápsula de los Estreptococos, deformándola, es sostenida por Levaditi y Vaisman en su trabajo publicado en la revista de 'la Sociedad de-Biología. 119,946,1937. Ellos dicen haber encontrado Estreptococos con la cápsula deformada en cavidades Peritoneales infectadas y tratadas por la Sulfanilamida, obteniendo también idénticos resultados en gérmenes de medios de cultivo con Sulfanilamida. Observaron también que los gérmenes de cavidades Peritoneales tratadas con sulfanilamida fueron más rápidamente fagocitados que los testigos que no contenían tñicha Droga lo que demuestra la acción de disminución de virulencia de los gérmenes ya que es conocido de todos que el Estreptococo. Hemoiítico virulento es encapsulado y extremadamente resistente a los fagocitos mientras que variedades de atenuada virulencia y capsulados también son menos resistentes a la acción fagocitaria.

Los investigadores de Harward y Pensilvania hacen también suya la teoría de las alteraciones en las cápsulas de los Estreptococos Hemolíticos demostrando en sus experimentos en sangre humana que efectivamente se producen alteraciones Físico-Químicas en las estructuras de los gérmenes que están en un

medio adecuado de Sulfanilamida y para destruir los trabajos practicados por otros, demuestran que no es posible llegar a conclusiones practicando las experiencias en animales de Laboratorio, puesto Que han observado que existen variedades de Estreptococos Hemolíticos, como ocurre con la variedad "F," que no tiene apenas virulencia para el Curiel y sin embargo es en grado sumo para la especie humana.

Bliss, Long y Feinstone, publican en The Southern Medical Journal de Marzo de 1933, un artículo que demuestra el interés de los investigadores respecto de la Sulfanilamida no solamente desde el punto de vista Clínico-Teraoético sino también Bacteriológico en el estudio de los Estreptococos Hemolíticos que hasta no hace mucho sólo conocíamos dos variedades: Hemolítico y Viridans. clasificándoles DGR la zona de coloración que producían en los cultivos en Agar. Las nuevas clasificaciones han sido basada sen las actividades de dichos gérmenes, cuya actuación ha sido cuidadosamente estudiada encontrando diferencias más precisas y aislando tres variedades principales: Alfa, Beta y Gamma.

Los de la variedad Alfa, incluyen la mayor parte de los que se conocían como Viridans, y son los que se observan con más frecuencia, formando un grupo que comprende una variedad inmensa de razas y frecuentemente se encuentra en la Boca, en las Heces, así como en la garganta y se encuentran presentes en la mayor parte de las infecciones de los Senos Para-Nasales y del

oído, siendo los que con mayor frecuencia han sido aislados en cultivos, de pacientes sufriendo de Endo-Carditis Bacteriana. En la variedad Alfa, es precisamente en la que el producto Sulfanilamida, sufre los mayores fracasos pero no es posible todavía sentar conclusiones definitivas porque los investigadores han tropezado con el inconveniente de que el Estreptococo Alfa es precisamente casi nada patógeno para los animales de Laboratorio y han sido pocas las experiencias obtenidas en la Especie Humana. Dos pacientes de Jhon Hopkins Hospital que padecían alteraciones de los tejidos suaves de vida a Estreptococos Alfa mejoraron notablemente cuando fueron tratados con Sufanilamida.

Los Estreptococos Beta, corresponden a la variedad: Hemolíticos y son los que cultivados en Agar prodicen a su alrededor zonas de Hemolisis. Esta variedad es la causal directa de la mayor parte de las infecciones en la Especie Humana. Se encuentran en un 15% de los cultivos de secreciones de la Garganta en individuos normales, pero en pocas cantidades, se les encuentra también en las Heces

y en el conducto genital, pero en éste último en forma de saprofitos. Según la clasificación de Lancefielf se ha diferenciado nueve grupos de Estreptococos Beta, Hemclíticos, y que han sido bautizados con las siguientes letras del alfabeto: A, B, C, D, E, F, G, H, y K. De todos el más importante es el A, que es potencialmente Patógeno para el Hombre y han sido subdivididos por Griffith en 30 razas Serológicas usando las reacciones de Aglutinación.

Los grupos G, H y K no han sido encontrados todavía en la Especie Humana. Los del grupo B, han sido encontrados pocas veces en el hombre correspondiendo a las infecciones de las Glándulas Mamarias del ganado Bovino. El grupo C, contiene las variedades de Estreptococos Patógenos para los animales de Laboratorio. El grupo G, fue aislado del Queso y se le ha encontrado a manera de Saprofito en Vaginas Humanas. El grupo E, ha sido aislado de la Leche y las condencendientes al grupo F, que constituye con gran frecuencia el germen infectante de las infecciones purulentas de las Vías respiratorias.

Los miembros de los grupos G, H y K no se han demostrado hasta el presente que sean Patógenos para el hombre.

En las infecciones de la especie Humana pueden ser considerados cinco grupos Serológicos; A, B, C, D y F, siendo casi siempre las infecciones graves producidas por los del grupo A y las menos virulentas a los demás.

La acción terapéutica de la Sulfanilamida; los correspondientes a los grupos D y F no sufrieron alteración alguna con dicha droga. Los mejores resultados en el tratamiento fueron obtenidos en infecciones correspondientes a gérmenes del grupo A.

El tercero de los grandes grupos, los de la variedad Gamma se han podido aislar de las Vías Respiratorias y Urinarias, considerándose solamente como muy ligeramente Patógenos. Respecto de los gérmenes correspondientes a esta variedad se sabe muy poco y tampoco se conoce ciertamente el efecto de la Sulfanilamida sobre ellos.

La especialidad de la Sulfanilamida, para el Estreptococo, es problema que hace sentirse Optimistas a todos y los investigadores siguen haciendo experiencias de Laboratorio y Clínicas en relación con otros gérmenes, existiendo comunicaciones de éxitos obtenidos: en el St. Bartholomeu Hospital, el Dr. George Discombe hace referencias a los casos tratados por Infecciones a Gonococos y refiere éxitos y trastornos tóxicos ocasionados por la Droga. John E. Dees y J. A. C. Carlton del John Hopkins Hospital reportan casos de Hemorragia atendidos por ellos y trata-

dos con Sulfanilamida y en los que obtuvieron excelentes resultados por la rapidez de la curación. Cada paciente recibió dosis diaria de 4.8 gm. en cuatro dosis, 3.6 gm. por espacio de tres días y 2.4 gm. por espacio de ocho días. No utilizaron ningún otro tratamiento mientras tanto.

F. A. Reuter de Washington, D. C. en la Revista Annals District of Columbia, reporta sus experiencias en 100 casos tratados de Hemorragia en la mujer, por la Sulfanilamida, con 87% de éxitos en el tratamiento.

-En el Journal de la American Medical Ass. 109,254.,1937; Bohman reporta tres casos de Gangrena Gaseosa en los que tuvo éxito con el tratamiento con Sulfanilamida. En uno solo de los casos pudo aislar el Clostridium Welchii pero por los signos clínicos se supuso su existencia en los otros dos. Robb y Spalding en su trabajo publicado en la Revista "Journal" de Laboratorio y Clínica Médica" del mes de Marzo de 1938, publican sus experiencias de la acción de la Sulfanilamida en gérmenes Anaerobios sin que en sus trabajos pudiera haber obtenido los supuestos éxitos de Bohman.

Estos investigadores seleccionaron gérmenes de casos de Gangrena Gaseosa tales como: Cl. Welchii, Cl. Novyi, C. Septicum, Cl. Lentoputrescens, Bifermentans, I. Histoliticum, Cl. Tetani y Botulinum tipo A, los eme fueron cultivados en Agar 24 horas antes del comienzo de la prueba. Dichos gérmenes virulentos y esporulantes fueron colocados en tubos con sangre desfibrinada y con Sulfanilamida obteniendo los siguientes resul-

tados: Obtuvieron acción Bacteriostática sobre: Clostridium Tetani, Clostridium Lintroputrescens, Clostridium Novyi, Clostridium Septicum y Clostridium Histoliticum. En los demás sujetos sometidos a la experiencia no pudieron demostrar acción ninguna de la Sulfanilamida sobre de ellos.

Algunos investigadores han reportado en la Literatura Médica casos de Paludismo tratados con bastante éxito, así como otros en diferentes tipos de infecciones. Perris y Long del Departamento de Medicina del Hospital John Hopkins publican en la Revista Annals of Surgery, 808, Nov. 1938, un trabajo titulado "Toxic Manifestations of Sulfanilamida" en el que describen sus observaciones sobre 335 casos en los que se presentaron manifestaciones tóxicas producidas por la Droga y nos trazan para el diagnóstico y tratamientos:

1.—*Trastornos Cerebrales.* — Constituyen la secuela más amenuda encontrada y se manifiesta por escalofríos, Cefalalgias intensas, trastornos mentales productores de inhibición de las ideas, anorexia, náuseas y vómitos. Estas secuelas se han presentado más frecuentemente en casos ambulatorios y posiblemente el alcohol en algunos casos ha completado el estado tóxico. En este tipo de intoxicación la interrupción de la administración de la Droga ha realizado la supresión del estado tóxico.

2.—*Cianosis.*—Se encuentra en grados variados en pacientes en

tratamiento y bastante frecuente. El mecanismo por el cual se produce es objeto de discusión todavía. Marshall no cree que la formación de Metahemoglobinemia sea siempre la causal de la Cianosis mientras que Wendell dice haber encontrado Metahemoglobinemia en 200 pacientes tratados por él. Ellos encontraron casos de intensa cianosis en pacientes a los que cuatro horas antes se les había administrado 1.5 Gm. de la Droga y opinan que la Cianosis no es una secuela grave que obligue a interrumpir el tratamiento.

3.—*Acidosis.*—La han observado en un 3% de los casos tratados con Sulfanilamida estando la Acidosis asociada a pérdidas de Sodio y Potasio en las Orinas.

No han tenido más de estas complicaciones desde, que usan rutinariamente Bicarbonato de Sodio con cada dosis de Sulfanilamida, debiendo emplearse de la mitad a un tercio de Bicarbonato por cada dosis de la Droga administrada. En los casos de Acidosis que observaron, fueron perfectamente controlados con la administración del Bicarbonato de Sodio o el uso parenteral de una Solución de Lactato de Sodio en la proporción de 18.67 Gm. por mil.

4.—*lotero sin Anemia.*— Se presentó acompañado de disminución de la función de las Células Hepáticas en uno solo de los casos observado. Los trastornos Hepáticos rápidamente desaparecieron, así como el normal funcionamiento de la Célula con tan solo interrumpir el trata-

miento. No creen que la existencia anterior de trastornos funcionales Hepáticos, constituya una contraindicación de la administración de la Droga.

5.—No encontraron en ninguno de los casos tratados evidencias de lesiones o disfunciones renales. Lo que si ocurre en pacientes afectados anteriormente de Enfermedad Renal es que la Sulfanilamida no "se excreta fácilmente y que pueden ocurrir por tal motivo acumulación de la Droga en el torrente circulatorio, lo que se controla dosificando frecuentemente el Nivel de Sulfanilamida sanguíneo.

6.—*Dermatitis*.—Se han encontrado muy rara vez dando un 1% solamente en los casos objetos de la experiencia. El rash observado es idéntico al que se produce en el Sarampión, produciéndose fiebre moderada y han desaparecido con la interrupción del tratamiento.

7.—*Fiebre*.—Se ha observado en el 6 % de los casos y lo importante es poder diferenciar la fiebre producida por la infección de la que se produce por la Droga.

8.—*Anemias del tipo Hemolítico*. — Ocurren muy frecuentemente y están caracterizadas por la caída rápida de la cifra de glóbulos rojos. La mayor parte fueron de mediana intensidad y acompañadas de descenso de la cifra de Hemoglobina sanguínea en un 10 o 20%. Este tipo de complicación o secuela se presenta preferentemente en los casos objeto de tratamiento por más de 10 o 12 días. Estas ane-

mias *no* constituyen una contraindicación para seguir el tratamiento si éste se hace acompañar de pequeñas y repetidas transfusiones de sangres completamente homologas.

9.—*Agranulocitosis*.— Ha sido reportada en el curso de tratamientos con Sulfanilamida debiendo ser interrumpido el tratamiento inmediatamente recordando rápidamente de dicha discrasia sanguínea.

La administración de la Sulfanilamida *se* hace por Vía Oral, pero si el paciente está imposibilitado por vómito u otra causa, de ingerir las cápsulas o pastillas puede ser completa por vía Parenteral, pero nunca por vía Intravenosa. La dosis por vía oral será calculada en 1 Gm. por cada 20 libras de peso. La dosis máxima no deberá exceder de 5 Gm. diariamente y deberá ser administrada en dosis fraccionadas y espaciada hasta tomarla seis veces en el día. Para inyección hipodérmica se disuelven 0.8 Gm. en 100 cc. de Solución Salina hirviendo, se enfría hasta 96 grados Fahrenheit y se inyecta muy despacio.

Antes de comenzar todo tratamiento con Sulfanilamida es indispensable hacer un Hemograma, dosificar la Hemoglobina y hacer cultivos para tratar de aislar el germen infectante. Hemogramas diarios se harán para

conocer los primeros indicios de Anemia Hemolítica. o de cualquier otra manifestación de intolerancia.

El paciente no deberá estar tomando a la vez ninguna otra Droga, deberá permanecer en cama con una dieta desprovista en lo absoluto de Alcohol. No deberá exponerse a los Rayos Solares. Deberán evitarse los anestésicos que puedan propender a la Cianosis o aumentarla si la está sufriendo. Disminuir la dosis cuando los riñones eliminan pobremente. Cuando los cultivos de los gérmenes de la sangre sean negativos por dos veces suspender todo tratamiento.

Se debe a Marshall la técnica empleada para la dosificación sanguínea de la Sulfanilamida acumulada y el índice sanguíneo que no deberá exceder ni bajar de 10 centigramos por cada 100 ce. de sangre servirá de índice para administrar la dosis necesaria.

CONCLUSIONES:

Que la Sulfanilamida no actúa directamente sobre el Sistema Rectículo-Endotelial siendo su acción Bacteriostática y Bactericida, disminuyendo la Virulencia de los Gérmenes e inhibiendo la producción de toxinas.

La Droga actúa sobre los Estreptococos ocasionando en ellos

alteraciones Físico-Químicas importantes.

El estudio de la Droga que nos ocupa hizo estudiar mejor los Estreptococos, observando que existen tres variedades principales Alfa, Beta y Gamma, así como gran cantidad de subdivisiones de dichos gérmenes

Se ha demostrado que la Sulfanilamida es más activa en determinadas variedades, grupos y sub-grupos de Estreptococos siéndolo mucho más para la variedad Beta-Hemolítico.

Que el empleo de la Droga no está exenta de accidentes tóxicos, pudiendo ocasionarse con su uso: trastornos cerebrales, Dermatitis, Anemias, Dicrasias Sanguíneas, Cianosis., etc.. etc.

El uso de la Droga deberá siempre ser precedido por exámenes de Laboratorio que se continuarán diariamente para guiados por sus reportes aumentar o disminuir la dosis así como para estar alerta de los accidentes tóxicos que puedan presentarse.

El Gonococo es otro de los Gérmenes en el que su actuación parece ser efectiva y los investigadores siguen haciendo estudios sobre las indicaciones de la Droga en otros tipos de infecciones.

Camagüey, noviembre 23 de 1938.

—Del Boletín del Colegio Médico de Camagüey.—