

## ACTUALIDAD PEDIATRICA

### Los sulfonamidos (1).

Por el Dr. OSCAR CORREA BORQUEZ  
Casa Nacional del Niño.

Los primeros conocimientos sobre sulfonamidos datan del año 1908, en que Gelmo sintetiza la para-amino-benceno-sulfonamida, cuerpo base de esta terapéutica. Un año más tarde, Hörlein, Dressel y Kothe logran preparar colorantes azoicos con grupos sulfonamidos, productos que emplean con éxito como mordientes en tintorería. En 1917, Jacobs y Heiddelberger, de Nueva York, obtienen nuevos compuestos azosulfonamidos que demuestran "in vitro" gran acción bactericida. En los años siguientes, hasta 1932, ningún progreso importante se registra en este sentido. Ese año, los químicos Mietzsch y Klarer, de la Casa Bayer, consiguen la síntesis del clorhidrato de 4 sulfonamido-2-4-diamino-azobenzol, polvo rojo, cristalino, que patentan con el nombre de Prontosil Rojo, cuerpo que en manos de Domagk y colaboradores, en Frankfurt del Maine, abre una nueva era quimioterápica, al demostrarse en experiencias en ratones su gran eficacia contra las infecciones estreptocócicas. Un año después, aparecen las sulfonamidas crisoidínicas, también de la serie roja, que introducidas en la clínica prueban ser efectivas contra el estreptococo beta hemolítico, meningococo y gonococo.

Mientras el interés se concentraba en la aplicación práctica de estas adquisiciones. Trefouël, Nitti y Bovet descubren en 1935, al analizar detalladamente la química de estos compuestos, que su actividad descansa en el radical para-amino-fenil o para-amino-benceno-sulfonamida o sulfanilamida, cuerpo blanco, poco soluble en agua, no desempeñando el radical azoico ningún rol fundamental en la terapia. Esta comprobación inaugura la etapa de los compuestos blancos, cuyo primer representante es el Prontosil Blanco.

Precisando aún más las características del núcleo sulfanilamida, Fourneau demuestra que existe una estrecha relación

---

(1) Revisión bibliográfica.

entre constitución química y acción farmacológica. Así, para que este cuerpo sea activo, es necesario que el grupo aminado se halle en posición para con respecto al grupo sulfonamido, careciendo de todo efecto terapéutico aquellos compuestos en que la posición es orto o meta.

Como hasta entonces ninguna de las drogas conocidas, debido a su escasa solubilidad, eran apropiadas para suministrar por vía parenteral, se trabaja en este sentido y no tarda en aparecer el Prontosil Soluble, cuerpo que junto al radical básico sulfanilamídico, posee un radical naftalénico.

Vienen, a continuación, una serie de nuevos cuerpos, entre los que sobresalen el Ulirón, el Neoulirón, el Ulirón C., etc., entre los productos alemanes, y el Rubiazol, la Septazine y Soluseptazine, entre los franceses. La mayoría de estos cuerpos, especialmente el Ulirón, introducidos como agentes antiestreptocócicos, han sido empleados posteriormente en el tratamiento de la gonorrea.

Pero dentro de estas nuevas síntesis y otras que de cerca siguen, ninguna más transcendental que la realizada en 1937 por los químicos ingleses Ewins y Phillips, de la Casa May and Baker, quienes obtienen, mediante el reemplazo de un H de la sulfanilamida corriente por el núcleo piridínico, la sulfapiridina, cuerpo que ellos denominan 693 y que es el 2 para-amino-benceno-sulfonamida-piridina. Esta droga demostró poseer una gran acción antineumocócica en la infección experimental de las lauchas, propiedad que muy luego fué comprobada en clínica.

Su empleo, en un principio exclusivamente limitado a las infecciones neumocócicas, sobre todo neumonía, se ha ido paulatinamente extendiendo, en forma tal, que en varias afecciones su acción es hoy insustituible.

Entre nosotros, los productos que más corrientemente se expenden en el comercio, son los siguientes, dependiendo el nombre del laboratorio que los prepara: Dagenan (Specia), Piridene (Le Petit), Sulfapyridine (Lederle), (Merck and Co. EE. UU.), (Merrell) y Piraseptil (Sanitas). No llegan al país: M. and B. 693 (May and Baker), Eubasin (Nordmark-Werke), etc.

No obstante la gran actividad de la sulfapiridina, las experiencias para mejorar la sulfanilamida no se detuvieron. Fruto de estos trabajos fué el Albucid sintetizado en 1938 por Dohrn y Dietrich de los laboratorios Schering, quienes, basándose en el hecho de que el organismo consigue la desintoxicación de la sulfanilamida mediante un proceso de ace-

tilación, trataron de reproducir químicamente este fenómeno y obtuvieron en una primera tentativa un cuerpo muy poco tóxico, pero desgraciadamente inactivo, para descubrir luego el Albucid por ubicación del radical acetyl en otro lugar de la molécula. Este medicamento es el para-amino-fenil-sulfacetil-amida, que ha alcanzado cierta difusión, especialmente en urología.

En este propósito de obtener drogas cada vez más activas, se ha llegado a los derivados thiazólicos y metilthiazólicos de la sulfanilamida, dados a conocer el año recién pasado por Perrin H. Long, el primero de los cuales se conoce con el nombre de Sulfathiazol. Es el 2 para-amino-benceno-sulfonamido-thiazol.

En nuestro medio, los preparados más conocidos son los siguientes: Sulfathiazole (Lederle), (Squibb), (Maltbie), (Abbot), Cibazol (Ciba) y Thioseptil (Sanitas).

Por último, debemos referirnos a dos nuevos cuerpos aparecidos muy recientemente: la sulfanilguanidina y la sulfadiazina. Con la primera, Marshall y colaboradores, practica en el Johns Hopkins Hospital ensayos en la disentería bacilar que, a juzgar por su primera comunicación, constituiría el medicamento de mayor eficacia hasta ahora conocido contra este tipo de infecciones.

En cuanto a la sulfadiazina, sintetizada por Roblin y colegas, que es la 2 sulfanilamido-pirimidina o sulfapirimidina, según trabajos experimentales y clínicos de Flippin, Rose y Domm y Finland y colegas, publicados últimamente, aventajaría en tolerancia y acción al sulfathiazol.

#### Acciones "in vitro" e "in vivo".

Según algunos autores, Mayer, Jeanneney, MacLeod, etc., la sulfanilamida para actuar necesita sufrir ciertas transformaciones previas. Aunque la naturaleza exacta de estos procesos no se conoce, Mayer sugiere, basado en estudios personales, que el radical sulfanilamídico se transformaría mediante oxidaciones sucesivas en hidroxilamina, cuerpo oxidante, en el cual hace descansar toda la actividad de los compuestos de esta serie. La hidroxilamina, fuera de la acción propia sobre los gérmenes, actuaría también como catalizador, favoreciendo la reacción antígeno-hapteno, según la concepción de Landteiner y McIntosh. A continuación, la hidroxilamina reconstituiría el cuerpo base.

Mayer, quien mantiene esta explicación como hipótesis de trabajo, asegura que en esta forma quedaría también es-

clarecido el período de latencia que presentan todos los sulfonamidos.

Recientemente, C. Fox, basado en numerosos hechos, defiende igualmente la oxidación de la sulfanilamida. Apoya su punto de vista en las siguientes comprobaciones: la escasez inicial de oxígeno perturba la bacteriostasis; el empleo de un oxidante preformado derivado de la sulfanilamida, la 4-hidroxilamina sulfonamida, elimina el período de multiplicación microbiana observado antes de la aparición de la bacteriostasis, la que, además, en este caso, es más prolongada; la reducción de oxígeno en un medio con abundantes gérmenes, trae una disminución rápida de su potencial que detiene la acción bacteriostática, aun cuando halla exceso de sulfanilamida; la producción de metahemoglobina y finalmente el hallazgo de un producto oxidado de la sulfanilamida en la orina de los tratados.

Pero estas afirmaciones no bastan, porque también las hay en contra, para resolver acerca de la transformación de los sulfonamidos, problema que siempre subsiste y en torno al cual puede decirse que hasta hoy sólo hay opiniones y hechos contrapuestos.

Wolff y Julius han demostrado que los sulfonamidos no tienen acción antiséptica. Con este objeto colocan estreptococos en soluciones de sulfanilamida al 1 x 1,000 durante 48 horas, y a continuación, los llevan a gelosa sangre, donde se desarrollan perfectamente. Otro hecho interesante dado a conocer por Colebrook y colaboradores es el observado al mezclar sulfanilamida con sangre de caballo y estreptococos hemolíticos, pudiéndose comprobar, cuando los gérmenes no son muy numerosos, su destrucción, fenómeno que no se presenta si son abundantes.

La principal acción de los sulfonamidos es la de inhibir la reproducción bacteriana, hecho que se observa a concentraciones de 1 x 10,000 a 1 x 25,000 y en casos extremos, como han podido comprobarlo Osgood y Brownlee en cultivos infectados de médula ósea humana, hasta en diluciones al 1 x 100,000. Al lado de esta acción llamada bacteriostática, en que los gérmenes no son destruidos sino sólo quedan paralizados y sin capacidad de multiplicación, se describe un efecto estimulante de estas drogas sobre la fagocitosis y poder bactericida del plasma, comprobable tanto "in vitro" como "in vivo", donde alcanza mucho mayor importancia. Así, si en un medio en que hay leucocitos, gérmenes y sulfonamidos, los primeros son lavados con suero fisiológico, la fagocitosis se

pierde, pero basta agregar pequeñas cantidades de plasma o suero sanguíneo para que reaparezca, acción que es mucho más intensa, según experiencias de Birkeland, en plena circulación.

Bliss y Long, en estudios sobre fagocitosis con exudado peritoneal con y sin empleo de sulfonamidos, han visto que la destrucción de gérmenes es muy superior cuando se administra medicamento. En el primer momento hay una disminución seguida de una detención de la reproducción bacteriana, acción bacteriostática, y luego, una destrucción con desaparición total de los gérmenes, acción bactericida.

Levaditi y su escuela han explicado la acción de los sulfonamidos por la decapsulación que la droga ejercería sobre los bacterios. Mientras éstos poseen su cápsula, no se dejan fagocitar y si llegan a serlo, no mueren, pero si por el contrario, como suponen estos autores, la cápsula desaparece, los bacterios son fagocitados y destruidos inmediatamente. Esta explicación ha sido rebatida por Fleming, quien en experiencias con sulfapiridina sobre el neumococo, ha demostrado que no tan sólo la cápsula no desaparece, sino que tampoco se evita la encapsulación de los gérmenes que no la poseen.

Locke supone que la sulfapiridina podría actuar por un fenómeno anticatalásico resultante de la acumulación de peróxido de hidrógeno, el que entorpecería la multiplicación bacteriana. Estudios minuciosos sobre el particular han hecho desechar esta hipótesis al demostrarse que la acción de la sulfapiridina es idéntica en medios con catalasa o sin ella.

Los sulfonamidos, según Campbell, tendrían cierta acción estimulante sobre la médula ósea, apreciable por el aumento de los reticulocitos circulantes, que de acuerdo con sus comprobaciones, oscilaría entre 2 a 4.6 %.

Sobre la posibilidad de algunos gérmenes o cepas de adquirir resistencia frente a los sulfonamidos hay experiencias de Long, Fleming y otros autores que así lo demuestran, lo que vendría a hacer más perentoria la indicación de administrar la droga en dosis altas y continuadas.

Por último, uno de los hechos más característicos en la acción de los sulfonamidos es la existencia de un período de latencia en forma tal que no comienzan a ejercer su acción sino después de cierto tiempo de permanecer en contacto con los gérmenes.

### Acción sobre los distintos agentes.

Los productos sulfanilamídicos usados en la primera época en forma exclusiva en las estreptococias, han ido poco a poco ensanchando su campo de aplicación. Otro tanto puede decirse de la sulfapiridina y sulfathiazol.

Actualmente, frenados los entusiasmos excesivos, con un período de observación ya considerable y un material de trabajo enorme, se puede, con cierta precisión, establecer un cuadro con la actividad real de cada uno de estos tres compuestos.

**Sulfanilamida:** Actúa, entre otros gérmenes, sobre los estreptococos, intensamente (+++) sobre el estreptococo hemolítico A en toda clase de infecciones, estreptococo hemolítico B en las infecciones urinarias y estreptococo viridans en toda clase de procesos con excepción de la endocarditis lenta. En forma débil (+), actúa sobre el estreptococo hemolítico B en las infecciones no urinarias y estreptococo hemolítico C. No tiene acción alguna (—) sobre los estreptococos anaerobios y estreptococos no hemolíticos. Ya sobre otros gérmenes, ataca también fuertemente (+++) al meningococo, bacilo perfringens, bacilo proteus y colibacilo en las infecciones urinarias, bacilo del chancro blando, virus del linfogranuloma benigno y del tracoma; débilmente (+) contra la brucela melitensis y aborto, el bacilo de Pfeifer en la meningitis, agente de la actinomycosis, lupus eritematoso, pénfigo y colitis ulcerosa, sobre el gonococo, neumococo y colibacilo en infecciones no urinarias; no actúa (—) sobre los bacilos disintéricos, bacilo de Eberth y paratíficos, bacilo de Koch, estafilococos, virus de la gripe, reumatismo poliarticular agudo y agente del tifus exantemático.

**Sulfapiridina:** Actúa sobre los mismos gérmenes que la sulfanilamida y con igual intensidad, salvo algunas preciosas excepciones. Así, sobre el gonococo, neumococo y colibacilo en las infecciones no urinarias que la sulfanilamida ataca en forma débil (+), la sulfapiridina actúa intensamente (+++), lo que también ocurre con el aerobacter aerogens en las infecciones urinarias, para el cual la sulfanilamida no tiene acción. En forma menos intensa (++), pero siempre superior a la sulfanilamida (+), actúa sobre el bacilo de Pfeifer, y para los estafilococos y bacilo de Friedlander, sobre los cuales la sulfanilamida no interviene, la sulfapiridina ejerce sobre los primeros una acción de mediana intensidad (++) y

para el segundo una acción débil (+). Cierta efecto beneficioso, aun no bien precisado, parece tener sobre las infecciones tíficas y paratíficas. Sobre el resto de agentes en contra de los cuales la sulfanilamida no actúa, la sulfapiridina también fracasa.

Sulfathiazol: Demuestra la misma actividad que la sulfapiridina, con excepción de una sola variedad microbiana, los estafilococos, sobre los cuales es mucho más activo (+++).

### Administración, absorción y difusión.

Todas las vías han sido propuestas para la introducción de los sulfonamidos: bucal, intramuscular, intravenosa, intratecal, rectal, etc. La práctica ha demostrado la superioridad de la vía bucal sobre cualquiera otra, ya que, aparte de la comodidad que representa, es la que más se presta para mantener concentraciones sanguíneas constantes. La vía parenteral debe reservarse exclusivamente para los casos con dificultades o imposibilidad en la deglución, como ocurre en enfermos con parálisis o inconscientes, en pacientes graves con infecciones fulminantes, en los que se necesita obtener rápidamente un alto nivel sanguíneo del medicamento y también, finalmente, en todos aquellos casos con vómitos persistentes en que no es posible el tratamiento oral.

La droga se administra con agua natural, mineral o bicarbonatada, leche, jugo de frutas, etc., siendo recomendable deshacer previamente los comprimidos.

Si las circunstancias hacen necesario el uso de otra vía, debe recurrirse a la inyección intramuscular o intravenosa. La inyección intramuscular de sulfanilamida, tipo prontosil soluble (amp. de 5 cc. al 5 %), no obliga a los cuidados de la sulfapiridina o sulfathiazol, cuyas soluciones altamente concentradas (amp. de 3 cc. al 33.33 %) necesitan ser inyectadas profundamente en las masas musculares, para evitar el contacto con el tejido subcutáneo que fácilmente puede ocasionar necrosis. Por vía intravenosa la sulfapiridina y sulfathiazol se emplean al 5 %, lo que se logra disolviendo una ampollita de su sal sódica en 17 cc. de agua destilada esterilizada, cantidad que debe ser colocada muy lentamente, entre 5 a 10 minutos, para evitar cauterizaciones. Actualmente comienza a preconizarse, tanto para la sulfanilamida como para las otras drogas, el método gota a gota que ofrecería ventajas sobre la inyección intramuscular o intravenosa.

En cuanto a la vía intrarraquídea, antes tan recomendada en las meningitis, se ha abandonado después de saberse que todos los sulfonamidos, excepción hecha del sulfathiazol, difunden más o menos rápidamente al líquido céfalo raquídeo, sin considerar que la sal sódica de estas drogas es altamente cáustica.

Suministrada la droga por vía bucal, muy luego empieza a ser absorbida. La rapidez de este proceso es ligeramente distinta para cada tipo de medicamento y se puede establecer el orden siguiente: sulfanilamida, sulfathiazol y sulfapiridina. No todo el medicamento que llega al intestino se aprovecha, en lo que existen diferencias individuales. En general, el porcentaje que de ellas se absorbe, oscila entre 50 a 90 %. La concentración sanguínea máxima, después de la primera dosis, salvo excepciones, se alcanza entre las 3 a 6 horas.

La difusión de los sulfonamidos se realiza rápidamente a todos los tejidos incluso, con excepción del sulfathiazol, al L. C. R., donde muestran concentraciones equivalentes al 60 a 80 % de la tasa sanguínea. El sulfathiazol pasa al L. C. R. con relativa lentitud, razón por la cual se tiende a preferir en el tratamiento de las meningitis la sulfapiridina, aun en las provocadas por el estafilococo, germen contra el cual el sulfathiazol, según ya vimos, es la droga más activa. Por otra parte, administradas estas drogas a la mujer embarazada, se transmiten al feto, donde alcanzan casi igual concentración que en los tejidos maternos.

### Concentración sanguínea y eliminación.

La tasa de droga en la sangre depende, además de la cantidad de ella administrada, de su absorción y eliminación. Salvo diferencias individuales marcadas entre estos dos últimos factores, lo que no es frecuente, la concentración sanguínea de sulfonamidos guarda estrecha relación con la cantidad de droga ingerida.

La concentración sanguínea óptima no es igual para todas las afecciones. Para la neumonía, la mayoría de los autores acepta como nivel eficaz la cantidad de 4 a 6 mlgrs. % de droga libre, tasa que conviene mantener hasta cierto tiempo después de normalizada la temperatura. En el adulto, esta concentración queda en exceso asegurada con dosis de 0,08 a 0,10 gr. de medicamento por kilogramo de peso al día, dosificación que en el lactante y niño pequeño



debe ser mayor, alrededor de 0.15 gr. por kilogramo de peso. La razón de esta mayor cantidad de droga se desprende del hecho que mientras más pequeño es el niño, más elevada es la proporción de líquido que necesita, motivo por el cual, en tal caso, resulta difícil alcanzar en los humores una concentración apropiada de medicamento.

En las infecciones estafilocócicas graves se recomienda una concentración sanguínea de 6 a 10 mlgrs. ‰, y en los casos de septicemias estafilocócicas tasan aún mayores, hasta de 15 mlgrs. ‰.

No obstante la estrecha dependencia en la mayor parte de los casos entre concentración sanguínea y cantidad de droga administrada, resulta siempre útil practicar, de ser posible y para mayor seguridad, la determinación sanguínea de ella, medida que se hace indispensable en todos aquellos pacientes, en los que contrariamente a lo esperado, los resultados terapéuticos son mediocres.

El método más conocido para el dosaje de sulfonamidos en la sangre es el de Marshall. Últimamente está siendo empleado con muy buenos resultados una modificación del procedimiento de Werner, de técnica más sencilla que el anterior.

#### Método de Werner modificado (modif. de Werner y Straus).

Se toma 2 cc. de sangre oxalata y se agregan gota a gota a 8 cc. de ácido tricloroacético al 5 ‰. En esta forma precipitan las proteínas que se extraen por filtración. A continuación, a 4 cc. del filtrado, se agregan 3 cc. de soda,  $\frac{1}{4}$  normal y 1 cc. de reactivo de Ehrlich. Aparece una coloración amarilla que rápidamente alcanza su intensidad máxima. Esta solución se compara en un colorímetro con un etalón preparado por adición de 1 cc. de reactivo de Ehrlich a 7 cc. de una solución standard de sulfanilamida, etalón que también se obtiene, agregando 1.25 cc. del reactivo de Ehrlich a 10 cc. de la solución standard de sulfanilamida. Esta solución standard se prepara disolviendo 0.8 gr. de la droga en 700 cc. de agua, ó 1.143 gr. en 1.000 cc. de agua, soluciones que es necesario diluir al 1 por 100.

El etalón contiene 0.08 mlgrs. de sulfanilamida por cada 7 cc.

En el colorímetro, las lecturas se hacen en miligramos por ciento de sangre, obteniéndose resultados exactos cuando la concentración no sube de 10 miligramos. Si la concentración de la solución que se investiga es superior a esta cantidad, conviene diluir la solución a la mitad y multiplicar los resultados por 2.

La decoloración de las soluciones es rápida, motivo por el cual las lecturas deben ser hechas en corto tiempo. Para cada serie de determinaciones conviene preparar nuevo etalón.

Cuando se investiga sulfapiridina, el erastón debe ser hecho con una solución standard de esta sustancia, o puede también emplearse la solución de sulfanilamida, en cuyo caso hay necesidad de multiplicar el valor títal por 1.5.

Los sulfonamidos se eliminan por la orina en forma libre y acetilada, en concentración variable, por lo general alta. La acetilación se realiza en los tejidos, en proporción que alcanza al 40 a 80 % de la cantidad ingerida. La rapidez de este proceso varía de un sujeto a otro, lo mismo que su intensidad que, además es diferente para cada tipo de medicamento; la menor conjugación la presenta la sulfanilamida, sigue el sulfathiazol y luego la sulfapiridina. Este conocimiento tiene importancia, porque la droga conjugada es, por lo general, inactiva.

Administradas por vía digestiva las drogas, se encuentran ya a las 2 horas en la orina, tiempo que es muchísimo más breve si se aplican en la vena. El sulfathiazol es excretado más rápidamente que la sulfapiridina y aun que la sulfanilamida, y por lo general, ya a las 12 horas lo ha sido totalmente. Esta eliminación rápida de las drogas es la razón por la cual se hace necesario seguir una administración fraccionada de la dosis diaria, que se da en tomas cada 4 ó 6 horas. En esta forma se evitan fluctuaciones en la concentración sanguínea que podrían hacer ineficaz el tratamiento.

En los casos de tratamiento prolongado, la eliminación de la droga continúa durante algunos días.

Fuera de la orina, los sulfonamidos se eliminan también por la bilis, pero en proporción relativamente baja.

Por último, daremos a conocer los datos que hasta hoy se tienen respecto a la sulfanilguanidina y sulfadiazina.

La sulfanilguanidina se caracteriza por su escasa absorción. Este hecho, en la práctica, permitiría obtener en el intestino un estado de saturación medicamentosa muy eficaz contra los agentes disentéricos. Se usa en dosis iguales al doble de las comúnmente empleadas con las otras drogas. Los fenómenos tóxicos son raros.

La sulfadiazina, comparada con el sulfathiazol, tiene las siguientes propiedades: se absorbe con más rapidez, entre 2 a 4 horas, desaparece más lentamente de la sangre, la acetilación en la sangre es más o menos igual y la eliminación de productos acetilados por la orina es mucho menor. La excreción a las 24 horas es sólo de 2/3 con respecto al sulfathiazol. La penetración a los líquidos pleural, peritoneal y

céfalo-raquídeo es superior al sulfathiazol. Las manifestaciones tóxicas son menores.

### Aplicaciones clínicas.

No obstante la acción igualmente eficaz de la sulfanilamida y sulfapiridina o sulfathiazol sobre un gran número de gérmenes, en la práctica, por lo general, se tiende a preferir para cualquier proceso estas dos últimas drogas, en atención a que por su acción más múltiple y más intensamente activa sobre varios gérmenes corrientes, como estafilococos, neumococos, gonococos, etc., ofrecen mayor seguridad al comienzo de muchas infecciones, cuando todavía la etiología es dudosa, lo mismo que en todos aquellos casos inciertos en que no es posible contar con la ayuda del laboratorio.

Pero esta conducta, que sólo es de orden general y práctico, no es impedimento para que en los centros con atención organizada o según apreciación personal, no pueda ampliarse el uso de la sulfanilamida, siempre de acuerdo con el esquema general de actividad que hemos expuesto.

**Estreptococias:** Puede emplearse cualquiera droga indistintamente, aunque de existir un diagnóstico seguro debe preferirse la sulfanilamida.

En las infecciones graves del adulto se recomienda como dosis inicial, que se administra de una sola vez, 0.10 gr. por kilogramo de peso corporal, y como dosis siguiente por día, una cantidad igual, que se fracciona en 6 partes, dadas cada 4 horas, en forma ininterrumpida, día y noche, por lo menos hasta 4 a 5 días después de normalizada la temperatura. A partir de este momento; se continúa con dosis progresivamente decrecientes.

En el lactante y niño pequeño, tanto la primera toma como la dosis diaria son mayores, equivalentes a 0.15 gr. por kilogramo de peso corporal, ciñéndose la administración a un esquema igual.

En cuadros de mediana gravedad y en los relativamente benignos se disminuye la fuerte dosis inicial y la suspensión del medicamento puede hacerse antes, de acuerdo con la intensidad del proceso.

**Erisipela:** La sintomatología local y la fiebre ceden, por lo general, en corto tiempo. La aplicación de los sulfonamidos ha significado una reducción enorme de la mortalidad, sobre todo en el lactante, donde antes era tan alta. En

el adulto, según Foley y Yasuna, ésta actualmente no sube de 2.5 a 3 %.

**Meningitis estreptocócica:** De acuerdo con Toomey and Kimball, quien ha revisado toda la literatura referente a este cuadro, la mortalidad ha descendido de 95 % a menos de 20 %. Como repetidamente se ha dicho, el uso de la vía intrarraquídea es superfluo y peligroso.

**Septicemia estreptocócica:** Los resultados son igualmente halagadores. El índice letal ha caído de 50 % a 4 y 3 %, según se desprende de estadísticas de Kezfer, Colebrook y Kenny, etc.

**Escarlatina:** La droga no ejerce ninguna influencia sobre la erupción y las manifestaciones tóxicas. Sin embargo, tal como lo ha comprobado Benn en más de 250 observaciones con un número igual de controles y últimamente Silverman y otros, la sulfonamidoterapia disminuye sensiblemente el porcentaje de complicaciones, especialmente reumatismo, endocarditis y otitis media supurada. El tratamiento debe hacerse a pequeñas dosis, 1 gr. y medio a 2 grs. diarios, repartidos en 4 tomas, y continuado durante la primera, segunda y cuarta semana.

**Endocarditis lenta:** Aunque los casos de curación con estas drogas son contados, es indudable la acción benéfica que ejercen. El estado general mejora, la temperatura y el pulso bajan y la bacteremia disminuye o aun desaparece, esto último, desgraciadamente, sólo en forma transitoria, en la mayoría. Friedman, Hamburger y Katz han comunicado buenos resultados con un tratamiento conjunto de sulfapiridina y heparina. Últimamente, H. Solomon da cuenta, con excelente estadística, de un método combinado de sulfapiridina con vacuna antitífica-paratífica endovenosa. Se basa en el hecho experimental que los sulfonamidos demuestran a altas temperaturas una mejor acción sobre los estreptococos, que para el estreptococo hemolítico a 39° sería 100 veces superior.

**Neumococias:** Se emplean la sulfapiridina, sulfathiazol y, desde fecha muy reciente, la sulfadiazina. Para los tres preparados, la dosificación es igual. Si bien tanto la acción experimental como clínica entre las dos primeras drogas es con ligeras diferencias la misma, cada día se tiende a usar más el sulfathiazol en consideración a su mejor tolerancia.

Respecto a la sulfadiazina, aunque la impresión de los que han trabajado con ella es que en todo sentido es superior a cualquier otro sulfonamido, sólo la mencionaremos por no existir todavía una experiencia clínica dilatada.

Para el adulto se indica como dosis inicial de 3 a 4 grs., cantidad que algunos autores repiten a las 4 horas siguientes. A continuación se administra 1 gr. cada 4 horas, día y noche, hasta que la temperatura se mantenga normal por 48 a 72 horas, y desde este momento las dosis comienzan a disminuirse.

En el lactante y niño pequeño, la primera dosis es de 0.15 gr. por kilogramo de peso corporal, y las dosis diarias siguientes, iguales a esta misma cantidad. La punta de administración es idéntica a la seguida en el adulto.

**Neumonía lobar:** Desde el ensayo de Telling y Oliver en pacientes con neumococo tipo 2 y el ya histórico trabajo de Evans y Gaisford se consideran estas drogas como específicas contra la neumonía. La mortalidad ha descendido de 25 a 30 % a 8 y 5 %. Como consecuencia de estos resultados, el uso del suero ha pasado a ser excepcional, y sólo se recurre a él, asociado a la quimioterapia, en las neumonías muy tóxicas o complicadas de bacteremia.

**Meningitis neumocócica:** Se ha obtenido una reducción de la mortalidad de 99 % a 45 y 40 %. Debe preferirse la sulfapiridina al sulfathiazol por su mayor rapidez para atravesar la barrera meníngea. Las dosis deben elevarse en un 50 a 100 % sobre las empleadas en la neumonía. No es necesario la aplicación de suero, aunque los resultados parecen ser mejores. La medicación no debe suspenderse hasta una semana después de apirexia completa. No es aconsejable el uso intrarraquídeo de la droga y en igual forma debe rechazarse el tratamiento por punciones evacuadoras, siendo sólo permitidas las indicadas para aliviar al paciente. El medicamento se suministra por vía intramuscular e intravenosa. Procediendo de acuerdo con todas estas indicaciones, últimamente Coleman y Comb han salvado 18 pacientes sobre 27 tratados.

**Bronconeumonía:** Dado el carácter polimicrobiano de la afección y el debilitamiento orgánico que siempre significa, el resultado no es tan brillante como en la neumonía. En los niños, el mejor efecto se observa en aquellos tipos pseudolobares, donde el neumococo seguramente es el agente principal. En las bronconeumonías consecutivas a enfermedades infectocontagiosas, la acción de estas drogas es mucho menos apreciable.

**Gonococias. Gonorrea:** Puede usarse la sulfapiridina o sulfathiazol. Hay divergencias sobre el método de tratamiento más conveniente. Así, mientras Long no es partidario de

dosis superiores a 2 grs. diarios, salvo el primer día en que aconseja 3 grs., la mayoría de los autores, entre ellos Bachelor y Lees, como también nuestros especialistas, recomiendan dosis mayores. El esquema más seguido comprende 9 días de tratamiento dividido en 3 periodos de 3 días cada uno; el primer período se administra de 4 a 6 grs. diarios, 3 grs. en el segundo y 2 grs. en el tercero. La repetición de la cura depende del resultado de los frotis y de la reactivación. Durante la medicación no se practica tratamiento local y posteriormente sólo en el caso de fracaso de la quimioterapia.

**Artritis gonocócica:** Se consiguen muy buenos resultados. Es necesario dar la droga por un tiempo prolongado, término medio, dos semanas.

**Vulvovaginitis:** Los efectos son variables, en general mediocres.

**Conjuntivitis gonocócica:** Brillantes resultados. Es rápidamente dominada.

**Estafilococias:** Se emplea el sulfathiazol que ha demostrado ser el mejor preparado contra este germen. En la meningitis estafilocócica, no obstante existir buenas estadísticas con el uso del sulfathiazol, la opinión predominante es que debe preferirse la sulfapiridina por su mayor poder de difusión al líquido céfaloraquídeo.

**Neumonía estafilocócica:** Si no se obtiene respuesta satisfactoria con las dosis corrientes, se deben subir éstas en un 25 a 50 %

**Septicemia estafilocócica:** Desde un comienzo, aumentar las dosis en un 50 %, que debe mantenerse hasta 48 horas después de normalizada la temperatura. Para el adulto la dosis inicial es de 4 grs. y las siguientes, hasta obtener el efecto indicado, de 1.5 grs., cada 4 horas. A continuación, seguir con 1 gr. cada 4 horas, durante 14 días y después con 0.50 gr. cada 4 horas por 14 días más (esquema de Long).

**Meningitis estafilocócica:** El tratamiento se sigue como en el caso de la meningitis neumocócica, es decir, con dosis de 50 a 100 % sobre las corrientes.

**Celulitis difusas y linfangitis graves estafilocócicas:** Dosis inicial de 4 grs. y siguientes de 1.5 grs. cada 4 horas, hasta que la infección ha cesado de extenderse. Luego 1 gr. cada 4 horas, durante 7 días (Long). En el lactante y niño pequeño, guardadas las proporciones ya conocidas respecto a peso, la intensidad del tratamiento es igual. Tanto en unos como en otros, debe asociarse, en el momento oportuno, la intervención quirúrgica.

**Estafilococias menores:** Buenos resultados. Combinar la cirugía en los casos necesarios.

#### En otras afecciones.

**Meningococias. Meningitis meningocócica:** Se prefiere la sulfapiridina. Desde la aparición de los sulfonamidos ha disminuido la mortalidad por esta afección, de 80 y 90 % a 10 y 5 %, según se comprueba en un extenso estudio estadístico realizado por Bryan y Fairman. Norma terapéutica como en las demás meningitis.

**Septicemia meningocócica:** Como en todos los cuadros de esta naturaleza, tratamiento intenso y continuado.

**Disenterias bacilares:** Varios preparados han sido empleados con éxito. El tratamiento se basa en los trabajos de Cooper y Keller, de Cincinnati, quienes en la infección experimental con cultivos Shigela, Flexner y Sonne consiguieron buenos resultados con el uso de la sulfapiridina, sulfathiazol y sulfamerilthiazol. En clínica infantil, Taylor y Valdés y Sosa han utilizado, con excelente estadística, el sulfathiazol.

Estos últimos autores emplean una dosis diaria de 0.20 gr. por kilogramo de peso, que se fracciona en tomas cada 4 horas, cantidad que se disminuye a las 48 horas y es suspendida más o menos a la semana.

No obstante los éxitos de estas experiencias, ningún medicamento parece ser superior en las infecciones disintéricas que la sulfanilguanidina, dada a conocer recientemente por Marshall y colegas del Johns Hopkins Hospital. La dosis inicial es de 0.10 gr. por kilogramo de peso, y a continuación tomas de 0.05 gr. por kilogramo, cada 4 horas, norma que se prolonga hasta conseguir la reducción de las deposiciones a 4 o menos al día, para seguir desde este momento con 0.10 gr. por kilogramo cada 8 horas durante 3 días. La droga se administra, por término medio, durante dos semanas.

**Linfogranulomatosis benigna:** Se usa en forma indiferente la sulfanilamida, sulfapiridina o sulfathiazol. Los resultados son excelentes. Las lesiones regresan rápidamente y las recidivas se hacen muy raras. Las adenopatías disminuyen desde los primeros días y el estado general mejora con aumento rápido de peso y corrección de la anemia.

El tratamiento consiste en administrar 3 a 4 grs. diarios durante dos semanas, divididos en dos curas con una semana de intervalo entre ambas. En pacientes con localización rectal se hace necesario a veces agregar una tercera semana de medicación.

**Chancro blando:** También muy buenos resultados. Se emplean los mismos preparados que para la enfermedad de

Nicolás-Fabre, ya por vía bucal o localmente en pulverización sobre las ulceraciones. Al interior la dosis es de 3 a 4 grs. durante 5 a 7 días.

Tracoma: El porcentaje de curación llega al 90 %. Igual eficacia con cualquiera droga. La posología indicada por Burnet y colaboradores es la siguiente: 3 grs. diarios durante 7 a 8 días seguidos de un descanso de 5 a 6 días, luego repetir la cura y continuar en esta forma, si no aparecen fenómenos tóxicos, hasta cumplir de 3 a 3 ½ meses. A esta medicación se recomienda asociar inyecciones subconjuntivales de la droga en dilución el 1 % en solución isotónica.

Piurias: Por lo general, ceden fácilmente a los sulfonamidos, especialmente al sulfathiazol, que es la droga que debe preferirse. Hay cierto número de casos que son más resistentes, y algunos rebeldes a esta medicación.

Meningitis diversas: Por lo general producidas por el bacilo de la influenza, el bacilo de Pfeifer, etc., responden bien a la sulfapiridina. Tratamiento como en la meningitis neumocócica.

Septicemias diversas: Entre los agentes más corrientes figuran el bacilo perfringens, muy frecuente en las septicemias post aborto, el neumococo, el bacilo de Friedlander, etc. Los resultados del tratamiento son brillantes, tanto con sulfapiridina como con sulfathiazol.

Brucelosis: La sulfonamidoterapia está aquí todavía en estudio. Parece obtenerse cierto resultado.

Fiebre tifoidea: Tal como en la afección anterior, en la fiebre tifoidea tampoco hay nada establecido.

Aun cuando numerosos autores no usan los sulfonamidos en esta enfermedad, salvo complicaciones especiales como, por ejemplo, neumonía, no hay contraindicación alguna a su empleo que más bien parece recomendable. Puede usarse la sulfapiridina o sulfathiazol.

Viruela: Es influenciada favorablemente. La curva térmica cede en intensidad, el estado general mejora y las fases vesiculosas y pustulosas tienen un curso más benigno. Además, las complicaciones se hacen raras. La dosis aconsejada es de 3 grs. diarios durante 5 a 7 días, cura que puede repetirse después de un breve descanso.

Paludismo: Según Niven los sulfonamidos evidencian cierta acción contra los protozoos aunque en proporción muy inferior a la demostrada por la quinina y actuales medicamentos sintéticos como plasmoguina, atebrina, etc. Por tal causa, no se usan.



**Infección reumática:** La sulfonamidoterapia es de acción nula en esta afección, e incluso hay opiniones autorizadas que sostienen que durante las crisis es perjudicial.

**Sulfonamidos en otorinolaringología:** Por su importancia práctica en nuestra especialidad nos ha parecido interesante resumir en líneas separadas las principales recomendaciones que se dan en este sentido.

Si el germen es el estreptococo puede usarse la sulfanilamida, en caso de tratarse de cualquier otro agente, el sulfathiazol. Esta última droga se ha demostrado como la más activa contra las infecciones estafilocócicas y neumocócicas del oído, nariz y garganta comprendiendo especialmente sinusitis, otitis media, mastoiditis y osteomielitis. En todo caso con compromiso óseo debe prolongarse la medicación hasta 10 días después de la curación clínica.

**Uso local de los sulfonamidos:** Los primeros en usar localmente estas drogas fueron Jenson, Johnsrud y Nelson, quienes aplicaron sulfanilamida pulverizada en fracturas expuestas, obteniendo una reducción de las infecciones de 27 % a 5 %. El procedimiento aconsejado por ellos contempla, como primer acto, la limpieza de la herida y excisión de las partes destruidas, y luego, reducción de la fractura con colocación en el sitio de ella de una cantidad variable de sulfanilamida, de 5 a 15 grs. La cantidad menor es para niños y la otra para adultos. En esta forma, según cálculos, la concentración de sulfanilamida en la sangre y tejidos de la zona afectada alcanzarían a 800 miligramos % (por ciento).

Posteriormente, Hewel y Brown, por experiencias de laboratorio y clínicas, han informado del gran beneficio que representa la aplicación local de los sulfonamidos durante el acto quirúrgico de las heridas infectadas, de las heridas debidas a accidente o producidas en la guerra, y que puede apreciarse por el magnífico post operatorio de todos estos casos.

Mayo y Miller usan con éxito soluciones de sulfanilamida preparadas en suero fisiológico hasta saturación, 0.8 % en forma de irrigación durante ciertas operaciones como la resección del recto.

También hay trabajos con resultados excelentes mediante el uso de sulfapiridina o sulfathiazol.

En cuanto en las piodermias, la eficacia de la sulfonamidoterapia local es indiscutible. Desde Schwarzenberg, uno de los primeros en usar esta modalidad de tratamiento, se obtienen buenos resultados en el impétigo, ectima, abscesos y forúncu-

los, infecciones penfigoideas, intertrigo, grietas del pezón, complicaciones infectadas de la dermatitis seborreica, del eczema seborreico y de la neurodermitis, etc. En algunos casos es necesario asociar la medicación por vía bucal, que debe preferirse en infecciones extendidas. La cantidad diaria más adecuada de droga para uso local parece ser de 0.10 gr. por pulgada cuadrada de superficie.

En el comercio existen para este objeto numerosos productos: entre los principales, los siguientes: Ungüento Sulfana al 5 % (Wander), Ungüento Ulirón al 5 % (Bayer), Pasta Inmunidón al 10 % (Nicolich), Pasta Sanoderm al 10 % (Farm. Germain), Pasta Sulamid al 10 % (Dropa), etc. Todos son a base de sulfanilamida.

**Uso preventivo de los sulfonamidos:** Se señalan muy buenos resultados en el post operatorio de la apendicitis. La mortalidad general se reduce lo mismo que los casos fatales debidos a compromiso peritoneal.

En la infección reumática, según Bedell y colaboradores, administrados después del período agudo evitarían en un alto porcentaje la producción de nuevos ataques. En vista que las recrudescencias son más frecuentes en Invierno y Primavera, ellos empiezan el tratamiento (E. E. U. U.) en Octubre y Noviembre para terminarlo en Junio y Julio. Emplean dosis continuadas de 0.60 gr. cada 12 horas, sin ningún accidente.

Por último, existe la impresión que el uso de estas drogas en los primeros estados de la otitis media durante un período de 48 a 72 horas, seguramente evitaría la fase supurada y sus posibles complicaciones.

#### Accidentes por esta medicación.

Es frecuente la producción de manifestaciones tóxicas durante el tratamiento con los sulfonamidos, que en la mayoría, felizmente, revisten carácter benigno. En su aparición, que no parece influenciada por predisposición de raza, interviene en forma marcada la sensibilidad individual, muy variable de un sujeto a otro.

En la primera era de estas drogas se contraindicaban durante su uso numerosos cuerpos, medida que actualmente se mantiene, sólo en el caso de la sulfanilamida, para el sulfato de sodio y de magnesio, por su tendencia a provocar cianosis. Si en determinados casos las reacciones tóxicas pudieran parecer favorecidas por alguna medicación concomitante como sales de oro, arsenicales y antitérmicos del tipo de la aspirina, antipirina y piramidón, su supresión queda entregada al criterio del tratante. Hay consenso en estimar que ciertas prác-

ticas disminuyen apreciablemente el porcentaje de accidentes, y entre ellas se cuenta el reposo, la administración de alcalinos, de abundante cantidad de líquidos, de extracto hepático y de una alimentación rica en hidratos de carbono.

Se describen varios tipos de accidentes. Su frecuencia es distinta para cada droga.

Por parte del aparato digestivo se presentan náuseas, vómitos, inapetencia y, raras veces, diarrea. Estas manifestaciones son más o menos comunes con la sulfapiridina (náuseas 40 a 60 %, vómitos 20 a 30 %), menos frecuentes con la sulfanilamida y raras durante el uso del sulfathiazol. Las náuseas y los vómitos aparecen casi siempre el primer día, con menos frecuencia después y no requieren por lo general la supresión de la medicación. En la mayoría desaparecen rápida y espontáneamente. Si llegaran a ser intensos debe recurrirse a sedantes del sistema nervioso, como luminal, bromuros, etc., al uso del bicarbonato de sodio, de atropina subcutánea, de ácido nicotínico, de suero glucosado hipertónico intravenoso, etc. En caso de vómitos incoercibles, debe continuarse el tratamiento por otras vías. Si aparece diarrea, tratarle por los métodos usuales.

De parte de la sangre se comprueba en algunos pacientes ligero grado de acidosis, fenómeno que es exclusivo de la sulfanilamida. Cianosis por lo general no muy acentuada puede observarse el primero o segundo día, bastante corriente con la sulfanilamida es rara con las otras drogas. Si es de importancia se combate con azul de metileno o ácido nicotínico.

Se presentan, también, anemia hemolítica aguda y leucopenia con disminución de los granulócitos. La primera, que puede aparecer precoz o tardíamente, obliga a suspender la droga, dar abundantes líquidos y si la anemia es marcada a hacer transfusiones sanguíneas. Es más frecuente con la sulfanilamida que con los otros preparados y su porcentaje no sube de 0.5 a 1 %. En cuanto a la neutropenia, que también puede ser precoz o tardía, por lo general entre el 3 y 10 días, su frecuencia es aún menor, de 0.2 a 0.5 %.

Como última manifestación de este sistema figura la agranulocitosis. Aparece entre el 7 a 14 días o después y corrientemente a continuación del empleo de grandes dosis totales o de curas sucesivas. Su frecuencia es más o menos igual para las tres drogas, de 0.2 a 0.4 %, y muchas veces es rápidamente fatal, en el plazo de 1 a 5 días. Exige la supresión inmediata del medicamento, la inyección de pentanucleotido, transfusiones sanguíneas y extractos de médula ósea.

Para descubrir a tiempo esta complicación debe vigilarse diariamente la boca del paciente y estar alerta al primer dolor de garganta.

De parte del hígado suele comprobarse ictericia por hepatitis tóxica, que es necesario separar de la ictericia producida en los casos de hemólisis aguda. Es rara, alrededor de 0.5 % para la sulfanilamida, siendo aún menor para las otras drogas. El diagnóstico diferencial se hace examinando las escleras y conjuntivas. La presencia de escleras ictericas con conjuntivas pálidas indica la existencia de una intensa hemólisis; si las conjuntivas no están pálidas con gran probabilidad se trata de una lesión hepática. Encontrada la hepatitis tóxica, debe suspenderse el medicamento y suministrar abundantes líquidos e hidratos de carbono, principalmente suero glucosado hipertónico. Hay casos desgraciados en que la hepatitis sigue, con producción de atrofia amarilla aguda.

En algunos pacientes en tratamiento con sulfathiazol se comprueba como reacción tóxica propia de esta droga inyección de las escleras y conjuntivas con escozor. Si estos síntomas alcanzan intensidad se plantea el problema de la supresión del medicamento.

En la piel se señalan erupciones polimorfas, ya de tipo escarlatiniforme, urticarial, rubeoliforme, etc. Son más frecuentes con el sulfathiazol, con el que se presentan en alrededor del 10 % de los casos, que con la sulfanilamida y sulfapiridina, en las que este porcentaje no sube del 2 %. Durante el uso del sulfathiazol estas manifestaciones muy a menudo se combinan con la inyección de las escleras y conjuntivas y con la fiebre de la droga. En general las lesiones cutáneas aparecen entre el 7 a 9 días y obligan a suspender temporalmente la medicación y a suministrar abundantes líquidos. También se citan en la piel, como curiosidad, púrpuras hemorrágicos.

La fiebre de la droga aparece en forma precoz o tardía, en general entre el 5 a 9 día, y puede obligar, según el caso, a suprimir la droga. Se presenta frecuentemente con el sulfathiazol, en el 15 % de los pacientes, y en proporción decreciente con la sulfanilamida y sulfapiridina.

Por parte del sistema nervioso se registra malestar general, cefalalgias y torpeza intelectual. Estas manifestaciones, especialmente el malestar general, son corrientes con la sulfanilamida, menos frecuentes con la sulfapiridina y raras con el sulfathiazol. También se comprueban, aunque muy rara vez, vértigos, delirios, estomatitis y dolores articulares, con una frecuencia igual para los tres medicamentos. Igualmente se des-

criben neuritis y polineuritis, que pueden ser tempranas o tardías, y las cuales se tratan con vitamina B 1 y electricidad.

En cuanto al aparato génito-urinario, se observa en algunos casos la inhibición de la espermatogénesis, que desaparece rápidamente sin mayores consecuencias. De mayor importancia es la hematuria debido a la precipitación del compuesto acetilado de la droga en las vías urinarias con formación de concreciones que por movilización lesionan la pared de éstas provocando hemorragias y dolor. Su frecuencia es mayor con la sulfapiridina, en que alcanza al 1 ó 2 % de los tratados, que con el sulfathiazol. No se presenta con la sulfanilamida. Por lo general es transitoria y leve. En el caso de adquirir cierta importancia, debe entrar a considerarse la supresión del medicamento.

Ya más raro es la formación de cálculos grandes, que en circunstancias muy excepcionales pueden obstruir las vías de eliminación con producción de anuria y amenaza de muerte. La cateterización puede ser necesaria en tales casos.

Como un medio de evitar o disminuir estos peligros cada día se tiende a dar más importancia a la cantidad de orina emitida después de comprobado que en concentración urinaria aumenta la precipitación de los compuestos acetilados, acetilsulfapiridina y acetilsulfathiazol. El volumen diario de orina en el adulto en los casos de tratamiento con sulfapiridina o sulfathiazol nunca debe ser inferior a 1,000 cc. Por otra parte, en vista que en un medio alcalino la solubilidad del derivado acetilado de estas drogas aumenta, con disminución o supresión de la precipitación, en la práctica resulta recomendable favorecer esta condición, lo que se logra administrando bicarbonato de sodio.

### Bibliografía.

- ALESSANDRI H. y colegas. — Revista Médica de Chile. Mayo de 1940.  
ALESSANDRI H. — Revista Médica de Chile. Junio 1941.  
ANDERSON Th. y CAIRUS J. — The Lancet. Octubre 12, 1940.  
ARMAS R. — Revista Médica de Chile. Mayo 1940.  
BLACKSTONE M. y HICKS W. — Digest of Treatm. Mayo 1941.  
BANKS L. — The Lancet. Enero 25, 1941.  
BARLOW O. y CLIMENKO D. — Journ. Am. Med. Ass. Enero 25, 1941.  
BRATTON A. y MARSHALL E. — Journ. Biol. Chem. 128. 537. 1939.  
BODELL C., FRANCE R. y REICHMAN F. — Journ. Am. Med. Ass. Febrero 15, 1941.  
BOUNIN N. y PENNER F. — Digest of Treatm. Mayo 1941.

- CULLEN G. y WILSON A. — *Am. Journ. D. of Child.* Octubre 1940.
- COLEMAN F. y CAMB M. — *The Lancet.* Noviembre 16, 1940.
- COOPER L. y KELLER H. — *Journ. of Ped.* Abril 1941.
- DOBSON L., HOLMAN E. y CUTLING W. — *Journ. Am. Med. Ass.* Enero 25, 1941.
- EMERSON G. y VAN LIERE E. — *Journ. of Lab. and Cl. Med.* Diciembre 1940.
- FOX C. — *Am. Journ. Med. Soc.* 199. 487. 1940.
- FRIEDBERG C. — *Journ. Am. Med. Ass.* Enero 25, 1941.
- GAISFORD W. y WHITEBLAW W. — *The Lancet.* Octubre 12, 1940.
- FLIPPIN H., ROSE B. y otros. — *Am. Journ. Med. Sc.* 201. 585. 1941.
- HANSA L. — *Journ. of Lab. and Cl. Med.* Abril 1940.
- HALL L., THOMPSON E. y WYRES R. — *Journ. of Lab. and Cl. Med.* Noviembre 1940.
- KEY J. y FRANCKEL Ch. — *Digest of Treatm.* Mayo 1941.
- KEY J., FRANCKEL Ch. y BURFORD T. — *Digest of Treatm.* Enero 1941.
- KINSMAN J., MOORE J. y HARRISON M. — *Journ. of Lab. and Cl. Med.* Septiembre 1940.
- KING E., LUCAS M. y WAKE M. — *Journ. of Lab. and Cl. Med.* Enero 1940.
- KENNEDY P. y FINLAND M. — *Journ. Am. Med. Ass.* Enero 25, 1941.
- LONG PERRIN H. — *Journ. Am. Med. Ass.* Mayo 24, 1941.
- LONG PERRIN H. — *Digest of Treatm.* Junio 1941.
- LOEWEMBERG S. y SLONE N. — *Journ. Am. Med. Ass.* Diciembre 14, 1940.
- LICHTMAN L. y BIERMAN W. — *Journ. Am. Med. Ass.* Enero 25, 1941.
- MARSHALL E., BRATTON C. y otros. — *Digest of Treatm.* Mayo 1941.
- NATHANSON M. — *Journ. Am. Med. Ass.* Enero 25, 1941.
- PLUMMER N., LICHMANN J. y otros. — *Journ. Am. Med. Ass.* Mayo 24, 1941.
- RIGDON R., HAYNES A. y LIPSCOMB A. — *Journ. of Lab. and Cl. Med.* Abril 1941.
- REINHORD J. y FLIPPIN H. — *Am. Journ. Med. Sc.* 201. 115. 1941.
- RHOADS P., HAYNES A. y otros. — *Journ. Am. Med. Ass.* Septiembre 14, 1941.
- SPINK W. y HANSEN A. — *Journ. Am. Med. Ass.* Setiembre 7, 1940.
- SIEBERT W. y LOOSE F. — *Journ. of Lab. and Cl. Med.* Noviembre 1940.
- SPRAGUE A. y MARSHALL I. — *Journ. of Lab. and Cl. Med.* Abril 1941.
- SCHWARZENBERG L. — *Revista Chilena de Pediatría.* Noviembre 1939.
- TAYLOR G. y DURHAM N. — *Journ. of Ped.* Abril 1941.
- THE THERAPEUTICS OF INTERNAL DISEASES. — Edit. por G. Blumer. 1940.

- THOMAS C., FRANCE R. y REICHMAN F. — Journ. Am. Med. Ass. Febrero 15, 1941.
- THROWER W. — The Lancet. Enero 18, 1941.
- VAN SLYKE C., WILCOT R. y MAHONEY J. — Journ. Am. Med. Ass. Enero 25, 1941.
- VELASQUEZ L. — Terapéutica. 1940.
- VALDES J. y SOSA J. — El Día Médico, N.º 8. 1941.
- WAGONER L. y HUNTING W. — Journ. Am. Med. Ass. Enero 25, 1941.
- YEAR BOOK OF PEDIATRICS. — 1940.
- YEAR BOOK OF GENERAL THERAPEUTICS. — 1940.