TERAPEUTICA POR LAS SULFAMIDAS

Importancia del estudio de su concentración en el organismo.

Por los Dres. Profesor RAUL CIBILS AGUIRRE, JULIO R. CALCARAMI
y HORACIO M. BERISSO

El conocimiento del balance de las sulfamidas, tan frecuentemente utilizadas en la actualidad, constituye un hecho de gran importancia, no sólo para apreciar su toxicidad, su mecanismo de acción, su valor terapéutico, sino también y ante todo, para la fijación de una posología adecuada. De ahí que diversos investigadores se preocuparan de obtener un método que dosara su concentración en los diversos humores del organismo.

Métodos. — Kellner, en su tesis de París de 1936, encontró y demostró la presencia de sulfanilamida en la orina del hombre, perros y laúchas, a quienes se les había suministrado esta medicación. Posteriormente Fuller, en Inglaterra, en Enero de 1937, fué el primero que dió a conocer un método para su dosaje en la sangre y orina. En Marzo del mismo año, Marshall, Emerson y Cutting, ignorando las investigaciones de Fuller, dieron a conocer el suyo. Este método de los investigadores norteamericanos alcanzó rápidamente gran difusión y sirvió de base a otros publicados posteriormente, como los de Kamlet, Mille. Hamon, etc.

Proom, en 1938 establece una técnica que no es sino la resultante de la combinación de la de Fuller con la de Marshall.

El propio Marshall, en 1937, y posteriormente en colaboración con Litchfield (1938) y luego con Bratton (1939) introduce una serie de modificaciones a su primitivo método, las cuales le han permitido obtener dosificaciones más exactas. En Junio de 1939, los autores franceses, Durel,

Halpern, Dubost y Mlle. Alline, publican sus investigaciones realizadas con la sulfapiridina, llegando a conclusiones muy semejantes a las de los autores precedentemente citados. A estos métodos pueden agregarse el de Nitti, Hynes o Paget al timol, así como los trabajos fundamentales de Werner; Servantie y Démange; Villela, Adair, Kühnaw, Hecht, Kinning, Lultz, Krebs y Franke; Oestergeld y Hug entre nosotros, etc.

Ultimamente, Marshall, Schoeffel y Mac Lachlan, Carey y Butler, describen un micrométodo, que tiene la ventaja de que sólo se necesitan 0,10 cc. de sangre, que pueden extraerse del pulpejo de cualquier dedo.

No entraremos en los detalles técnicos de estos diversos métodos, con sus respectivas modificaciones, porque ello es del resorte casi exclusivo del Laboratorio y escaparía, por lo tanto, a la índole de este trabajo.

Todos están basados en la diazotización en medio ácido de la parte aminada libre con el ácido nítrico y en la copulación subsiguiente del compuesto diazoico, resultante con la dimetilalfanaftilamina, el B) Naftol, el timol o la naftil diclorhidrato de etilenodiamina, lo que da una coloración roja purpúrea fácilmente valorable por colorimetría. Esta reacción es tan sensible que, según Marshall se muestra positiva en diluciones de una parte de sulfonamida en veinte millones de partes de agua.

El dosaje nos da la concentración en mg. % de la sulfamida al estado libre.

Ahora bien, si previamente se hidroliza la sangre, L. C. R. u orina por calentamiento con un ácido o una base, se comprueba al efectuar nuevamente el dosaje, que hay un aumento en la intensidad de la coloración, de donde se infiere que la hidrólisis ha liberado un producto conjugado. La diferencia entre ambos dosajes, antes y después de la hidrólisis, da el tenor de sulfamida al estado conjugado.

Resumiendo:

Sin previa hidrólisis: sulfamida al estado libre.

Prevía hidrólisis: sulfamida total (libre + conjugada).

Sulfamida conjugada: sulfamida total - libre.

Siendo opinión unánime que la sulfamida al estado conjugado (acetilado) es inactiva, todos los autores, al hablar de las concentraciones en los diversos humores, se refieren a la libre, que es la fracción activa y la que interesa, por lo tanto,

prácticamente dosificar. Sin embargo, como veremos más adelante, en ciertos casos es de utilidad el conocimiento de ambas fracciones, ya que explicaría en parte las variaciones individuales observadas para una misma dosis por kilo de peso.

Agreguemos que Engelfried, que ha efectuado el estudio comparativo entre estos diversos métodos, dice que los resultados obtenidos fueron similares, ya que las diferencias observadas fueron prácticamente nulas. Sin embargo, agrega el autor citado, deben preferirse aquellos métodos como el de Marshall y Litchfield y el de Bratton y Marshall, que dan colores más estables y cifras más exactas al anular —ya sea utilizando el fosfato sódico dehidrogenado, conteniendo 0,5 % de Sulfanato de amonio o simplemente una solución acuosa al 0,5 % de sulfanato de amonio— el exceso de ácido nítrico formado después de la copulación con el nitrito de sodio.

Importancia. — Puede afirmarse que el dosaje de las sulfamidas en los diversos humores del organismo es de gran importancia:

1.º **En general:** porque gracias a él se ha llegado a conocer su absorción, concentración y eliminación en el organismo humano y, además, porque ha servido para uniformar el criterio de su dosificación, tan discutido, pero de capital importancia.

2.º **En particular:** dependerá, según se efectúe en la sangre, L. C. R. o en orina.

a) **Sangre:** siendo un hecho demostrado que la concentración de las sulfamidas en los tejidos depende de la tasa de la misma en la sangre y que la acción curativa se ejerce, en general, mediante un nivel adecuado y mantenido durante varios días, su dosaje adquiere así una importancia tal, que constituye el mejor índice para la conducción eficaz del tratamiento. En efecto, es valiéndose de él, que se elevará la dosis diaria en aquellos casos con concentraciones bajas, o se descenderá en aquellos otros en que tasas muy altas, nos hagan temer accidentes serios.

Además, el dosaje ha servido para demostrar que el éxito terapéutico depende de la rapidez con que se logre una concentración útil, lo cual ha reportado esta indicación de indiscutible valor práctico: que la dosis inicial de todo tratamiento debe ser la tercera parte o la mitad de la calculada para las 24 horas.

Por último, ha servido para poner de manifiesto que la dosis diaria debe fraccionarse en cuatro, seis u ocho tomas, pues teniendo en cuenta cómo se absorbe y se elimina el me-

dicamento, es ésta la única forma de obtener una impregnación constante del organismo, condición indispensable para ejercer una acción terapéutica eficaz.

Creemos con Hynes: "que para obtener los mejores resultados, la dosis debe ser controlada mediante repetidos dosajes de la concentración de la droga en la sangre".

b) En el líquido céfalo raquídeo: resulta de capital importancia en el tratamiento de las meningitis. En efecto, gracias al dosaje, se ha demostrado que la concentración en L. C. R. es, para una misma dosis, siempre inferior a la sanguínea y que en la mayor parte de las meningitis, sobre todo en el comienzo del tratamiento no se logran en el líquido céfalo-raquídeo concentraciones útiles cuando la medicación es suministrada exclusivamente por vía oral.

Este hecho ha puesto en evidencia la necesidad de alcanzar cuánto antes el nivel óptimo, al par que aportar una indicación de indiscutible valor práctico: el empleo de esta medicación por vía intrarraquídea en el período de iniciación de todo proceso meníngeo. Por otra parte, serán los dosajes sucesivos efectuados en el L. C. R., los que indicarán, de acuerdo a los niveles hallados, la prosecución o suspensión de la medicación por esta vía. Tiene, además, como dice Martín, interés pronóstico, ya que aquellas meningitis en que se obtienen desde el comienzo concentraciones altas, curan más rápidamente que aquellas otras en que éstas permanecen bajas.

c) En la orina: siendo esta medicación eliminada casi totalmente por el riñón, existiendo, además, una relación directa entre los ingesta y los excreta y no produciéndose normalmente su acumulación en el organismo, su dosaje en la orina es de capital importancia para conocer la permeabilidad renal a la droga.

El dosaje ha demostrado que en los enfermos con insuficiencia renal, se elimina mucho más lentamente, de ahí la conveniencia en estos casos de no suministrarla o hacerlo con suma cautela, no sólo por el riñón en sí mismo, sino también para evitar los accidentes derivados de su gran acumulación en el organismo. Además, tiene importancia en el tratamiento de la infección urinaria, ya que de acuerdo a las investigaciones de Long, Helmholtz, etc., que comentaremos más adelante, parece desprenderse que la acción terapéutica de las sulfamidas se ejerce mediante una concentración en la orina que deberá variar de acuerdo al o a los gérmenes responsables del proceso en cuestión.

Concentraciones necesarias.

Valiéndose de estos métodos, diversos investigadores se preocuparon de establecer, mediante repetidos dosajes, las relaciones existentes entre las dosis diarias, las concentraciones sanguíneas y la actividad terapéutica de esta medicación.

No entraremos a analizar estas diversas investigaciones, ya que sería alargar innecesariamente este trabajo. Del conjunto de todas ellas se puede afirmar que las concentraciones necesarias en la infancia para obtener una acción terapéutica eficaz, como así mismo las dosis diarias indispensables para alcanzarlos, deben ser, aproximadamente:

SANGRE, L. C. R. Y DIVERSOS TEJIDOS Y HUMORES DEL ORGANISMO

Tipo de infección	Sulfanilamida	Sulfapiridina	Sulfatiazol	Dosis necesarias por kilo de peso y por día
comunes	4 a 10 mg. % Libre	3 a 6 mg. % Libre	3 a 5 mg. % Libre	0,10 a 0,15
graves	10 a 15 mg. % Libre	7 a 12 mg. % Libre	6 a 10 mg. % Libre	0,20 a 0,30

Orina.

50 a 400 mg. % libres.

Material.

Desde hace unos dos años venimos efectuando, en nuestro servicio de Clínica infantil del Hospital Ramos Mejía, el dosaje, ya sea en sangre, líquido céfalo-raquídeo, líquido pleural y orina, según el caso de la mayor parte de los niños que hemos tratado con esta medicación.

También nos han facilitado material, Jefes de otros Servicios: Prof. Elizalde, Beretervide, del Carril y Dres. Gamboa, Von Grolmann, Segers y Caselli. A todos ellos nuestros agradecimientos.

Sobre muchos centenares de enfermos tratados con sulfamidas, en 173 niños y en 14 adultos, hemos podido efectuar ya 590 dosificaciones, según se detalla en el cuadro que sigue a continuación.

	Sangre	L. C. R.	Orina	Líquido pleural	Total
Sulfanilamida	103	81	42	—	226
Sulfapiridina	131	103	45	2	279
Sulfatiazol	59	3	21	2	85
Total	293	187	108	4	590

En nuestras investigaciones se han utilizado varios de los métodos precedentemente citados y a igual que Engelfried hemos obtenido resultados similares con todos ellos, ya que las diferencias observadas han sido tan pequeñas, que pueden considerarse prácticamente nulas.

Ultimamente, hemos adoptado el método de Bratton y Marshall que parece ser el más exacto y que es el recomendado por el Consejo de Farmacia y Química de la Asociación Americana de Medicina.

La dosis diaria ha oscilado, según los casos, entre 0,05 a 0,30 gr. por kilo de peso y por día; sólo en 1 caso se llegó a los 0,50 gr. en un lactante con una meningitis purulenta a estreptococos. La dosis máxima ha sido de 6 grs. diarios.

La dosis total diaria fué administrada en forma continua y fraccionada: 6 tomas, 1 cada 4 horas día y noche. En un número limitado de casos, por motivos diversos (benignidad del proceso, etc.) no fué dada por la noche (interrupción de 8 a 10 horas). Estos casos, para evitar errores, serán analizados por separado.

Los dosajes se efectuaron, en su mayor parte, por la mañana, en una menor proporción por la tarde.

La medicación se dió siempre que fué posible, por boca: cuando se presentaron vómitos, se repitió la dosis y ante la persistencia de los mismos o cuando hubo cualquier otro impedimento para su administración por vía oral, se recurrió a la vía paraentérica o rectal. Sin embargo, conviene dejar constancia que esta eventualidad no se nos ha presentado más que excepcionalmente con la sulfanilamida, raramente con el sulfatiazol, pero sí frecuentemente con la sulfapiridina.

Estos casos serán ampliamente comentados en el curso de este trabajo.

Sangre.

Se puede asegurar que la concentración de las sulfamidas en los tejidos se valora de acuerdo a su concentración en la sangre. El tenor de la misma en la sangre depende, según Marshall, Emerson y Cutting, de los siguientes factores:

- 1.º) De la dosis por unidad de peso corporal; 2.º) De la rapidez de su absorción por parte del aparato digestivo;
- 3.º) De la relación de distribución de la droga en el organismo (monto relativo de los tejidos activos con respecto a los inactivos, como los huesos y la grasa que la absorben poco);
- 4.º) De la cantidad de sustancia presente en el organismo en forma conjugada (inactiva); 5.º) del grado de eliminación renal. De todos estos factores, el 1.º y el 4.º, parecen ser los más importantes a considerar.

Sulfanilamida. — A los trabajos de Füller; Marshall, Emerson y Cutting; Stewart y Pratt; Long y Bliss, etc., debemos los conocimientos fundamentales sobre la absorción, distribución y excreción de la sulfanilamida.

Administrada por boca a una dosis única, la absorción por el tractus gastro-intestinal es rápida, siendo habitualmente completa a las cuatro horas; luego la concentración en la sangre disminuye para ser escasa después de transcurridas 16 a 20 horas de su administración.

Suministrada a dosis repetidas e iguales y a intervalos regulares, como se la emplea en la práctica diaria, se obtiene en 2 a 4 días el equilibrio entre la cantidad ingerida y la excretada.

Una vez absorbida, se distribuye proporcionalmente en todos los tejidos y fluidos del organismo, a excepción del tejido óseo y graso; donde su concentración es inferior, debido al menor contenido en agua de los mismos.

De acuerdo a los trabajos de los investigadores ya citados, la sulfanilamida circula en el organismo, parte al estado libre y parte se conjuga transformándose en paracetil-amino-benzene-sulfonamida, la cual es inactiva desde el punto de vista terapéutico. El sitio de acetilación es el hígado. Del total de sulfanilamida circulante, el 10 al 20 % se la encuentra en la sangre y los tejidos en la forma conjugada.

Nuestra experiencia se basa en 103 dosificaciones efectuadas en la sangre de 58 enfermos tratados con esta medicación.

En lo que respecta a la absorción, ésta es más rápida en los niños que en los adultos, ya que la concentración máxima fué obtenida en las primeras 24 y 48 horas de iniciada la medicación, mientras que en los segundos fué siempre más tardía (2 a 3 días).

En general, hemos comprobado que hay una relación directa entre las dosis por kilo de peso y por día y las concentraciones halladas, como así también la existencia de moderadas variaciones individuales para una misma dosis.

Las concentraciones medias y las variaciones individuales que hemos obtenido en los niños que recibían esta medicación en forma continua y fraccionada (día y noche, cada 4 horas) de acuerdo a las diferentes dosis por kilo de peso, han sido las siguientes: (ver gráfico N.º 1).

Dosis por kilo de peso y por día	Fluctuaciones mg. % Libre	Cifra media mg. % Libre
0,05	Vestigios a 2,3	1,7
0,10	2,1 a 6,8	4,1
0,15	4,7 a 10,2	5,8
0,20	6,4 a 13,7	7,9
0,25	7,1 a 14,6	9,5
0,30	8 a 15,3	10,3

En 12 casos se efectuó la determinación de la sulfanilamida total y la libre, con el fin de establecer la proporción entre las fracciones libre y conjugada. De total de sulfanilamida circulante hemos hallado, según los casos, que del 9 al 26 % se encontraba al estado conjugado, siendo el término medio del 17,2 %. Estas cifras son, pues, similares a las obtenidas por otros autores. (Ver gráfico N.º 2).

Hemos efectuado también determinaciones de la concentración en un buen número de enfermos adultos tratados con esta medicación, con los siguientes resultados.

Caso	Dosis diaria		Días de tratamiento	Concentración sanguínea (Libre)	
1	5	grs.	2	5	mg. ‰
2	3,20	"	2	5,2	"
3	3	"	3	7	"
4	5	"	3	8,5	"
	3	"	2	6,6	"
	6	"	3	11,3	"
	4	"	2	7,5	"
5	3	"	2	5	"
	6	"	3	10,8	"
	5	"	2	6,1	"
	4	"	3	7,2	"
6	5	"	3	7,1	"
	6	"	2	6,6	"
7	3	"	1	Vestigios (?)	
	4	"	2	6.7 mg. ‰	
8	4	"	2	4,1	"
9	3	"	3	4,8	"
10	2,50	"	2	3,1	"
11	4	"	3	5	"
12	3	"	2	3,2	"
	4	"	3	5,8	"
13	4	"	2	8,1	"
	4	"	3	8,1	"
14	3	"	2	3,2	"

Estos resultados son en un todo comparables a los dados por Long y Bliss, investigadores que tanto se han ocupado del problema de las concentraciones sanguíneas de las sulfamidas.

En efecto, estos autores, basados en una vastísima experiencia sostiene que en los adultos, concentraciones entre 4 y

8 mg. $\%$, son suficientes en el tratamiento de las infecciones comunes, las cuales se logran con una dosis diaria de 5,4 grs., repartidos en 6 dosis cada 4 horas, día y noche; en cambio, en las infecciones graves son necesarias concentraciones de 10 a 15 mg. $\%$, necesiándose para ello la siguiente dosificación: dosis inicial, 3,6 a 4,8 grs., continuando con 0,9 a 1,2 gr., según el peso del enfermo, cada 4 horas ininterrumpidamente día y noche.

GRAFICO N.º 1

Cifras medias de las concentraciones en sangre de la sulfanilamida, sulfapiridina y sulfatiazol, de acuerdo a las diferentes dosis por kilo de peso y por día.

Si bien nuestra casuística vemos que en algunos casos no se cumple esta relación, ello se debe, aparte de las variaciones individuales, a que la medicación no fué suministrada ininterrumpidamente (descanso nocturno de 8 a 10 horas) y como consecuencia, al efectuar las determinaciones por la mañana, las concentraciones sanguíneas tienen que ser más bajas que en aquellos otros en que la medicación se dió en forma continuada. Este factor debe tenerse muy en cuenta para valorar debidamente en estos casos las concentraciones obtenidas para una determinada dosis diaria.

Sulfapiridina. — Es muy variable la absorción y excreción de la sulfapiridina, sobre todo si se la compara con la sulfanilamida.

Administrando una dosis única, el nivel máximo de concentración se alcanza, de acuerdo a las investigaciones de Long y Bliss; Durel, Halpern, Dubost y Alline, de las 4 a las 6 horas de su ingestión; a la hora cuando se inyecta por vía intramuscular y a los 15 minutos cuando es dada por vía endovenosa. Por vía rectal (supositorios), la absorción es mucho más lenta y menor, obteniéndose concentraciones 4 a 5 veces más bajas que por vía oral (Durel y Alline); es posible que por enema sea mejor absorbida que en supositorios. En cambio, utilizando la sal sódica soluble, la absorción es muy superior como veremos más adelante.

GRAFICO N.º 2

Porcentaje medio de las fracciones libre y conjugada de la sulfanilamida, sulfapiridina y sulfatiazol en la sangre, líquido cefalo-raquídeo y orina.

Lucas y Mitchell dicen que guarda cierta relación con la dosis, pues se alcanza entre la 4.^a y 6.^a hora, cuando se ingiere un gramo y en la 4.^a y la 5.^a si se dan 2 gramos.

La absorción por boca se facilita dándola pulverizada y disuelta en agua.

Por otra parte, Hobson y M. Guide, sostienen que se absorbe más lentamente en estado de salud que de enfermedad y Cullen y Wilson, Christensen, Jorgensen y Ellis, llaman la

atención que también puede influir el estado gástrico del paciente.

Cuando se administra a dosis repetidas, como se hace en todo tratamiento común, la concentración sanguínea recién se estabiliza después de 2 a 3 días de iniciada su ingestión.

Una vez absorbida, se distribuye por todos los tejidos y humores del organismo en forma similar a la sulfanilamida.

Tanto para una dosis única, como para las repetidas, la medicación desaparece de la sangre dentro de las 48 a 72 horas de haber cesado su administración.

Por nuestra parte, hemos efectuado en 63 niños, sometidos a esta medicación, 131 dosificaciones en sangre.

La absorción de esta droga es, de acuerdo a nuestras experiencias, más rápida en los niños que en los adultos y la concentración máxima se alcanza también más rápidamente.

De acuerdo a las diferentes dosis por kilo de peso y por día, hemos hallado las siguientes concentraciones: (Ver gráfico N.º 1).

Dosis por kilo de peso y por día	Fluctuaciones mg. % Libre	Cifra media mg. % Libre
0,10	Vestigios a 5,7	3,2
0,15	1,3 a 9,4	4,8
0,20	2,5 a 11,8	6,1
0,25	3,6 a 12,5	7,9
0,30	4,9 a 13,7	9,2

Del análisis de estas cifras surge un hecho que conviene destacar y sobre el cual insisten todos los autores: la existencia de marcadas variaciones individuales en las concentraciones sanguíneas para una misma dosis por kilo de peso. Estas variaciones individuales son más acentuadas que cuando se emplea la sulfanilamida; la razón estriba principalmente en que la sulfapiridina se absorbe más irregularmente y se conjuga en mayor proporción que la sulfanilamida. (Ver gráfico N.º 3).

En 18 niños se determinó la sulfapiridina libre y la total, con el fin de establecer el monto de la fracción conjugada. Hemos comprobado grandes variaciones individuales, ya que el porcentaje de la sulfapiridina acetilada osciló, según los niños, entre el 41 al 62 % de la total, con una cifra media del 43 %. (Ver gráfico N.º 2).

En aquellos casos de intolerancia gástrica manifiesta (vómitos), hemos suministrado esta medicación por vía rectal o endovenosa con excelentes resultados. Administrándola por vía rectal hemos obtenido concentraciones sanguíneas que han variado de acuerdo a la forma de su introducción. Cuando utilizamos los comprimidos de sulfapiridina disueltos en agua en enemas a retener, las concentraciones obtenidas fueron 4 a 5 veces más bajas que suministrando la misma dosis por boca. En cambio, utilizando la sal sódica soluble en solución al 2 %

GRÁFICO N.º 3

Variaciones individuales de las concentraciones sanguíneas de sulfapiridina para una misma dosis por kilo de peso y por día.

(Barnett), a razón de 4 cc. por kilo de peso como dosis inicial, seguida de 2 cc. por kilo de peso cada 4 horas; o la solución al 5 % (Carey) a la dosis de 4 a 6 cc. por kilo de peso y por día, hemos logrado, como Barnett y Carey, concentraciones sanguíneas sólo ligeramente inferiores a las obtenidas, suministrando de 0,15 a 0,20 gr. por kilo de peso y por día, por vía oral.

El gráfico N.º 4 es un ejemplo demostrativo al respecto. Tres niños de la misma edad (5 años) reciben la misma dosis por kilo de peso y por día (0,20 gr.): el 1.º, por boca; el 2.º,

la sal sódica soluble al 5 %, por vía rectal, y el 3.º, la droga pura, también por enema a retener.

Sin embargo, los niveles sanguíneos de sulfapiridina son desiguales, pues, mientras en el 1.º éste es de 7,4 mg. %, en el 2.º es de 5,6 y en el 3.º sólo alcanza al 2,8 mg. %, con la particularidad de que mientras que en los dos primeros la concentración máxima se alcanza dentro de las 24 a 48 horas, en el último, recién se logra a las 72 horas.

GRÁFICO N.º 4

Concentraciones sanguíneas obtenidas en 3 niños tratados con sulfapiridina por vía oral y rectal, con igual dosis por kilo de peso y por día.

Esta constatación tiene gran importancia práctica, pues demuestra que, si utilizando la vía rectal se desea obtener rápidamente una concentración sanguínea efectiva, deberá usarse la sal sódica soluble en sol. al 2 ó al 5 % en las dosis que acabamos de indicar.

También hemos empleado, sin inconvenientes y con excelentes resultados, en los casos muy graves y aquellos otros en que los vómitos constituían un formal impedimento para usar la vía oral, la sal sódica soluble en sol. al 5 % por vía endovenosa. Esta sal, introducida en terapéutica por Marshall en 1939, la hemos usado siguiendo las directivas de Barnett y Carey; inyectamos 1 cc. de la sol. al 5 % por kilo de peso.

como dosis inicial, la cual puede repetirse 8 horas después. Si no es posible reanudar la medicación por vía oral, podrá continuarse inyectando esta misma dosis dos o tres veces diarias, a intervalos de 8 a 12 horas, previo control de la concentración de la droga en la sangre. Con esta técnica hemos obtenido rápidamente niveles sanguíneos de sulfapiridina superiores a los logrados administrando de 0,15 a 0,20 gr. por kilo de peso y por día por vía oral (12 a 15 mgrs. %). Es lógico que así sea, ya que conocemos lo irregular que es la absorción de la sulfapiridina por boca.

GRÁFICO N.º 5

Concentraciones obtenidas en la sangre y en el líquido céfalo-raquídeo, utilizando la sal sódica soluble de la sulfapiridina en solución al 5 % por vía endovenosa, en un niño de 4 años con meningitis purulenta a meningococos, con intolerancia gástrica a la medicación.

En el gráfico N.º 5 se esquematiza un caso realmente interesante que corrobora lo que acabamos de decir y que permite apreciar al mismo tiempo las concentraciones obtenidas no sólo en la sangre, sino también en el L. C. R.

Creemos, pues, que la vía endovenosa, empleando la sal sódica soluble en sol. al 5 % a las dosis indicadas, es de gran utilidad práctica en los casos de intolerancia gástrica o en estado comatoso, y deberá emplearse, además, conjuntamente con la vía oral, en el comienzo del tratamiento de cualquier proceso grave (meningitis, septicemia, etc.), en los cuales el éxito

terapéutico depende esencialmente de la obtención, lo más precozmente posible, de una concentración sanguínea alta y mantenida durante varios días.

De todas estas comprobaciones surgen las diferencias fundamentales que existen entre esta droga y la sulfanilamida:

1.º Su absorción y excreción es más irregular y caprichosa.

2.º Su grado de conjugación es mayor y más variable.

3.º Como consecuencia, para una misma dosis por kilo de peso, las concentraciones sanguíneas son inferiores a las obtenidas con una dosis igual de sulfanilamida.

4.º Las variaciones individuales en las concentraciones sanguíneas son mucho más acentuadas que cuando se emplea la sulfanilamida.

Por estas razones es que la terapéutica con esta medicación es más dificultosa, en razón de que no puede tenerse la seguridad de obtener, después de una dosis dada, las concentraciones óptimas necesarias.

Estos motivos hacen, como dicen Long y Bliss "que sea muy importante en el transcurso de la terapéutica con la sulfapiridina, conocer las concentraciones de la droga en la sangre y no fiarse de ningún procedimiento empírico para su dosificación".

Sulfatiazol. — De acuerdo a las investigaciones de Cooper, Gross y Lewis; Long; Haviland y Edwards; Spink y Hansen; Gsell; etc., el sulfatiazol se absorbe por el aparato digestivo más rápida y uniformemente que la sulfapiridina, asemejándose en este sentido a la sulfanilamida. Sadusk y sus colaboradores han constatado que en el hombre, después de una dosis única de 0,06 gr. por kilo de peso, la concentración máxima se alcanza a las 2 a 3 horas, luego el nivel cae rápidamente, siendo muy bajo 6 horas después.

Sin embargo, Carrol, Kappel y Lewis, sostienen que la absorción es variable, ya que a iguales dosis, en distintos sujetos, obtuvieron diferentes concentraciones. Para estos autores, estas diferencias se explicarían, porque parte se eliminaría por las materias fecales sin absorberse.

Como todas las sulfamidas, una vez absorbida, se distribuye por todos los humores y tejidos del organismo, alcanzando en ellos concentraciones similares a la sanguínea.

El sulfatiazol sufre en el organismo un proceso de acetilación, de manera que circula tanto al estado libre como conjugado. Para Sadusk y colaboradores, del total de sulfatiazol circulante en la sangre, el 12 % se encuentra al estado conju-

gado; para Spink y Hansen, el 20 %; para Flippin, Reinhold y Schwarzs, el 26.2 %, y para Long, en una proporción semejante a la sulfanilamida.

Siendo absorbido y excretado más rápidamente que la sulfanilamida y sulfapiridina, se explica que, a dosis equivalentes, se obtengan concentraciones mucho más bajas e inestables que con estas dos substancias, aun aumentando en mucho la dosis diaria (Long, Flippin y Lockwood, Spink y Hansen, etc.).

Nuestra experiencia personal con este nuevo derivado sulfamidado, es todavía escasa con relación a la que hemos adquirido con la sulfanilamida y la sulfapiridina; de ahí que los resultados que hoy damos, sólo los consideramos temporarios y sujetos a la revisión que nos brinde una mayor experiencia.

Hemos efectuado en total 59 dosajes en la sangre de 28 niños sometidos a esta medicación.

De acuerdo a nuestras investigaciones, podemos decir que esta droga se absorbe más rápidamente que la sulfanilamida y sulfapiridina, ya que en la mayor parte de los casos, el equilibrio en la sangre se logra a las 24 horas de iniciada su ingestión.

De acuerdo a las diferentes dosis por kilo de peso y por día, hemos obtenido las siguientes concentraciones: (Ver gráfico N.º 1).

Dosis por kilo de peso y por día	Fluctuaciones mg. % Libre	Cifra media mg. % Libre
0,10	Vestigios a 2,5	1,6
0,15	0,5 a 3,7	2,4
0,20	1,2 a 4,6	3,1
0,25	1,6 a 5,5	3,9
0,30	2,1 a 6,4	4,3

Si establecemos la comparación con la sulfanilamida y sulfapiridina, fácil es darse cuenta que las concentraciones obtenidas para una misma dosis por kilo de peso y por día, son mucho más bajas que las que se alcanzan con estas dos sustancias.

Además, estas concentraciones obtenidas por nosotros en la sangre, son en general, para las dosis empleadas, más bajas que las dadas por la mayoría de los autores. Sin embargo,

nuestros resultados concuerdan en un todo con los obtenidos por Holt y Mc. Intosh, también en niños, ya que estos autores dicen al respecto: "con el sulfatiazol es muy difícil obtener niveles sanguíneos satisfactorios, a tal punto que han sido necesarios hasta 0.60 a 0.70 gr. por kilo de peso y por día, para alcanzar concentraciones de 6 mg. %".

Sin embargo, conviene hacer notar que con estas concentraciones bajas, hemos obtenido similares resultados terapéuticos a los logrados con niveles superiores de sulfanilamida y sulfapiridina.

Hemos estudiado también en 5 casos el grado de conjugación de esta droga. La proporción de sulfatiazol acetilado circulante en la sangre en nuestros casos, ha oscilado entre el 11 y el 27 %, con una cifra media del 21 %, cifra muy semejante, pues, a la observada con la sulfanilamida. (Ver gráfico N.º 2).

En cuanto a las variaciones individuales en las concentraciones sanguíneas, éstos han sido moderados y similares a los observados con la sulfanilamida.

De la resultante de las investigaciones de la mayoría de los autores como de las nuestras, surgen las diferencias que existen entre esta droga y la sulfapiridina:

- 1.º Absorción más rápida y uniforme.
- 2.º Se conjuga en menor proporción.
- 3.º Como consecuencia de su rápida absorción y excreción, a dosis iguales, se obtienen concentraciones más bajas e inestables.
- 4.º Las variaciones individuales para iguales dosis por kilo de peso, son mucho más moderadas.

Hecho este estudio sobre las concentraciones de las sulfamidas en la sangre, creemos de utilidad hacer algunas otras consideraciones que revisten real interés práctico.

Estudiando detenidamente el factor edad, no hemos comprobado que éste tenga mayor importancia práctica, ya que en las diversas edades hemos encontrado concentraciones similares para una misma dosis por kilo de peso. Sin embargo, excluyendo el factor individual, nada despreciable, por cierto, de nuestras investigaciones como de las de otros investigadores, se deduce que en el niño y cuanto más pequeño es éste, son necesarias para alcanzar concentraciones efectivas, dosis diarias por kilo de peso más elevadas que en el adulto. Las razones serían: 1.º) la cantidad de líquidos por kilo de

peso es mayor en el niño que en el adulto; 2.º) mayor capacidad renal para su excreción.

En general, puede afirmarse que hay, como ya hemos visto una relación directa entre las dosis suministradas y las concentraciones halladas, aunque éstas varían de acuerdo al compuesto sulfamidado empleado. (Ver gráfico N.º 1).

Ahora bien, como dicen Durel, Halpern, Dubost y Alline, esta relación disminuye si se aumenta en mucho la dosis. hecho que hemos podido certificar en un buen número de casos.

Sin embargo, conviene destacar muy especialmente que en aquellos pacientes en que la medicación no se suministró por la noche, las concentraciones fueron a la mañana siguiente más bajas que en el resto del día. Esto debe tenerse muy presente para interpretar debidamente en estos casos, los niveles hallados con relación a las dosis suministradas.

Además, ilustra sobre la conveniencia de administrar las sulfamidas en forma continuada cada cuatro horas, día y noche, pues son las fluctuaciones de los niveles sanguíneos en distintas horas del día o diferentes días, las que le restan eficacia a esta medicación.

Como todos los investigadores, hemos constatado con frecuencia, variaciones individuales en las concentraciones para una misma dosis por kilo de peso. Esto significa que para apreciar en todo su valor las concentraciones obtenidas en distintos niños para una misma dosis, debe tenerse en cuenta el factor individual que explica en muchos casos las variaciones observadas.

De acuerdo con nuestra experiencia, estas variaciones individuales son discretas para la sulfanilamida y el sulfatiazol, en cambio son comunes y manifiestas para la sulfapiridina, lo cual hace que el manejo racional de esta droga sólo pueda hacerse conociendo su concentración en la sangre. No sin razón, dicen Rathery, Bolzinger y Decourt, al respecto: "en materia de sulfamidoterapia quizá es menos importante la dosis diaria por kilo de peso que la tasa de concentración útil que hay que obtener en los humores lo antes posible".

Para Carey y Wilson, que han estudiado el asunto, cuatro son los factores que pueden explicar esta disociación entre la dosis y las tasas halladas: 1.º) la absorción es variable, según los sujetos; 2.º) marcadas fluctuaciones individuales en el grado de acetilación; 3.º) irregularidad en la excreción; 4.º) la absorción y excreción puede ser influenciada por la severidad de la infección, por los alimentos y por el tiempo en

que es administrada la droga en relación a los líquidos previamente ingeridos.

Otro punto importante a considerar es la relación existente entre las concentraciones y la acción terapéutica de esta medicación. En la mayor parte de nuestras observaciones, la eficacia terapéutica se ha ejercido mediante una sulfamidemia óptima, alcanzada precozmente y mantenida más o menos constante durante varios días. Prueba de ello sería, por ejemplo, que en varios casos en que se produjeron recaídas al disminuir la dosis por motivos diversos, éstas coincidieron con francas caídas de la concentración sanguínea.

De acuerdo a la experiencia que hemos recogido con el uso de esta medicación en el tratamiento de los más variados procesos infecciosos de la infancia, la acción terapéutica en nuestros casos ha sido efectiva de acuerdo a las siguientes concentraciones sanguíneas:

Tipo de infección	Sulfanilamida	Sulfapiridina	Sulfatiazol	Dosis diaria por kilo de peso necesarias
Infecciones medianas	3 a 6 mg. %. Libre	2 a 5 mg. %. Libre	1 a 3 mg. %. Libre	0.10 a 0.15 gr.
Infecciones graves	8 a 15 mg. %. Libre	7 a 12 mg. %. Libre	4 a 6 mg. %. Libre	0.20 a 0.30 gr. (máxima: 6 gr.).

Agreguemos también, lo cual tiene importancia práctica, que a igual que otros investigadores, hemos obtenido en algunos casos, por razones difíciles de explicar por el momento, óptimos resultados terapéuticos con concentraciones muy bajas (1 a 2 mg. %) y evidentes fracasos con niveles altos (8 a 15 mg. %).

Por último, hemos tratado de precisar la relación existente entre las concentraciones sanguíneas y las intolerancias observadas. Brown y Stewart, que han estudiado el punto con respecto a la sulfapiridina, dicen: "la única forma que puede ser estimado el grado de toxicidad de una droga insoluble e irregularmente absorbida como la sulfapiridina, es por los niveles que alcanza en la sangre". Estos autores basados en el estudio de 100 casos, en los cuales se determinó la concentración sanguínea de la sulfapiridina al estado libre y conjugado, llegan a las siguientes conclusiones: las manifestaciones tóxicas serias aparecen más frecuentemente con niveles sanguíneos por encima de 8 mg. % de la fracción libre ó 10 mg. % de la conjugada, aunque conviene recalcar

que anemia, leucopenia, rash y fiebre, pueden presentarse, aunque excepcionalmente, con niveles sanguíneos más bajos. Refiriéndose al papel tóxico que juega la fracción conjugada (acetilsulfapiridina), dicen que no están convencidos que ésta sea más tóxica que la fracción libre, como parece desprenderse de los trabajos experimentales efectuados por Marshall; sin embargo, han observado oliguria, anuria, hematuria, dolores musculares, delirios, sobresaltos tendinosos y confusión mental en aquellos casos en que las concentraciones de la fracción conjugada en la sangre eran muy altas. En muy contadas ocasiones, la aparición de fiebre, rash y granulocitopenia pudo relacionarse con niveles sanguíneos altos de acetilsulfapiridina.

En cuanto a las complicaciones renales, éstas se deben más a la insolubilidad de la acetilsulfapiridina (formación de cálculos) que a su acción tóxica.

Estos autores concluyen diciendo que a iguales concentraciones la sulfapiridina es evidentemente más tóxica que la sulfanilamida.

A conclusiones semejantes llegan Flippin, Reinhold y Schwartz tanto para la sulfapiridina como para el sulfatiazol, aunque dejan constancia que esta relación es menos clara y evidente para este último compuesto.

De cualquier forma conviene especificar que, si bien con concentraciones de 40 mg. % no se han producido manifestaciones tóxicas, la mayor parte de los autores aconsejan no pasar de los 20 mg. % (libre).

Personalmente, si bien no hemos tenido que lamentar en nuestra larga experiencia, ningún accidente grave o fatal, imputable a la sulfamidoterapia, en cambio, hemos comprobado la relación existente entre las concentraciones sanguíneas y las diversas manifestaciones tóxicas.

En general, podemos afirmar que las intolerancias a las sulfamidas se observan con más frecuencia en aquellos casos en que las concentraciones sanguíneas son altas que bajas, sin desconocer en absoluto que muchos incidentes están condicionados por una sensibilidad especial del organismo, sin que éstos guarden relación ni con las dosis ni con las concentraciones sanguíneas.

Nuestras conclusiones concuerdan en un todo con las de los autores ya citados, por lo cual nos parece innecesario su comentario.

Para nosotros, sobre este punto hay, además, un factor que debe tenerse muy presente y es la duración del trata-

miento, ya que no sólo con concentraciones altas, sino también con discretas hemos visto presentarse intolerancias cuando por motivos diversos, hubo necesidad de hacer un tratamiento prolongado. Por eso es que hacemos nuestra la opinión de Le Bourdelly y Caroli: "si la dosis diaria es suficiente, la dosis total será relativamente insignificante y la duración del tratamiento muy corta; por el contrario, si las dosis diarias son insuficientes, se corre el riesgo de una indefinida prolongación del tratamiento con todos sus peligros".

Líquido céfalo-raquídeo.

Sulfanilamida. — De acuerdo a las investigaciones de Fuller, Marshall, Allot, etc., ha quedado demostrado que tanto en el sujeto sano como en los diversos procesos meningéos, la sulfanilamida pasa al líquido céfalo-raquídeo, donde se la halla en una concentración de la $\frac{3}{4}$ parte de la sanguínea.

Administrada a una dosis única se alcanza su concentración máxima 1 a 2 horas después de la sanguínea, en cambio, suministrada a dosis sucesivas, ésta recién se logra y se estabiliza después de 1 a 3 días de iniciada su ingestión (Martín y Allot).

Injectada por vía intrarraquídea, en solución al 0,85 %, aumenta su concentración en líquido céfalo-raquídeo durante más de 6 horas; pasado este lapso se restablece el equilibrio entre la sangre y el L. C. R., de manera que a las 9 horas es aproximadamente igual, para luego ser inferior (Martín).

En contraste con estas comprobaciones efectuadas por Martín en individuos sanos, Janerneck y Gueffroy; Eldahl y Martín, Bignotti, James y Guiard, sostienen que cuando las meninges están inflamadas, puede disminuir la permeabilidad meníngea a esta medicación, hasta el punto de sólo hallársela en el L. C. R. en cantidades pequeñas.

Sin embargo, en un trabajo posterior, René Martín, en colaboración con Pantier, Nouille y Hamond, dicen que en la actualidad no pueden ser tan categóricos como antes, pues de acuerdo a sus nuevas investigaciones, salvo rarísimas excepciones, la concentración en éste es apenas inferior en la sanguínea.

René Martín y sus colaboradores, han puesto también de manifiesto que cuando se trata una meningitis purulenta

con sulfanilamida y se extrae L. C. R. para reemplazarlo por suero, la concentración de sulfanilamida en éste descende. Con el fin de evitar este descenso, que restaría eficacia a la medicación sulfamidada, estos autores aconsejan que en toda meningitis en que se practique el tratamiento mixto (sulfanilamida más suero intra-raquídeo), se inyecte por vía intra-raquídeo, al mismo tiempo que el suero, una solución de sulfanilamida al 0.85 % en proporción de dos partes del primero por una de esta última. En esta forma se evitaría la caída del nivel de sulfanilamida en el líquido céfalo-raquídeo al par que se aprovecharía la indiscutible acción del suero.

Como ya especificamos, hemos efectuado en total 81 dosificaciones en el L. C. R., con el fin de estudiar no sólo su concentración, sino también la permeabilidad meníngea a esta medicación y formarnos así un criterio personal al respecto. Con tal motivo se han realizado dosajes no sólo en los niños afectados de meningitis purulentas, sino también en aquellos otros que fueron tratados por esta medicación por procesos ajenos a las meninges o sistema nervioso.

En 21 niños con integridad de su sistema nervioso y tratados con diferentes dosis por kilo de peso, se efectuaron 34 dosificaciones en el L. C. R. y concomitantemente también se efectuó en la sangre, con el fin de establecer, no sólo las concentraciones en el L. C. R., sino también su relación con la sanguínea.

Las concentraciones en L. C. R. fueron siempre, para una misma dosis, más bajas que las sanguíneas, en una proporción que ha oscilado entre el 17 y el 32 %, con una cifra media del 23 %.

De acuerdo a las diversas dosis por kilo de peso y por día, hemos obtenido las siguientes concentraciones: (Ver gráfico N.º 7).

Dosis por kilo de peso y por día	Fluctuaciones mg. % Libre	Cifra media mg. % Libre
0,10 gr.	Vestigios a 5,2	3,1
0,15 "	3,2 a 7,6	4,5
0,20 "	4,8 a 9,9	6,1
0,25 "	5,6 a 11,2	7,4
0,30 "	6,8 a 12,1	8

Estas concentraciones se alcanzaron y se hicieron estables después de 1 a 3 días de iniciada su administración.

Ahora bien, en 6 casos con meningitis purulentas que en determinados días no recibieron la medicación más que por vía oral, en 14 dosajes practicados no comprobamos alteraciones de la permeabilidad meníngea, ya que las concentraciones fueron en un todo semejantes a las que acabamos de expresar, variando, claro está, de acuerdo a las dosis suministradas.

GRAFICO N.º 6

Variaciones de las concentraciones en el líquido céfalo-raquídeo y su relación con la sanguínea en un lactante de 6 meses, con meningitis purulenta a estreptococos, tratada con sulfenilamida por vía oral e intra-raquídea.

En 7 niños con meningitis purulenta, en las cuales se administró la medicación por vía oral y por vía intra-raquídea, a razón de 5 a 10 cc. una a dos veces diarias, se controló la concentración en el L. C. R. y concomitantemente en la sangre hasta 2 veces por día, siempre previamente a la introducción de la medicación por vía raquídea. En todos los casos, como en las observaciones de Martín. Pantier, Nouille y Hamond, los niveles en el L. C. R. fueron superiores a los sanguíneos en las 6 primeras horas que

siguieron a la inyección intra-raquídea más o menos iguales a las 9 horas y más bajos luego.

En el gráfico N.º 6 se sintetiza una observación muy ilustrativa al respecto y referente a un lactante de 6 meses con meningitis purulenta a estreptococos tratado con sulfanilamida por vía oral e intra-raquídea.

Hemos estudiado también el grado de conjugación de esta droga en el L. C. R. en 8 casos, siendo la proporción de droga acetilada circulante similar a la sanguínea.

De acuerdo a nuestras investigaciones que acabamos de analizar, que corroboran en un todo los hallazgos de otros autores, surge la utilidad que representa, en toda meningitis purulenta, la introducción de esta medicación por vía intra-raquídea. Las razones son tres: 1.º) que es recién después de 1 a 3 días de iniciada la medicación por boca que se alcanza el nivel óptimo en el L. C. R.; 2.º) la concentración en el L. C. R. es alrededor del 25 % más baja que la sanguínea; 3.º) ello nos permite obtener, desde la iniciación del tratamiento, concentraciones altas en el L. C. R., hecho de capital importancia en la terapéutica de las meningitis por las sulfamidas.

Ahora bien, hay que dejar constancia expresa que autores como Tixier, Banks, Barker, Chiray, Maschas y Rinault, etc., no creen indispensable el uso de la sulfanilamida por esta vía y que la Sociedad Médica de los Hospitales de París, en su reunión del 12 de Abril de 1940, a sugerión de Lemiérre, solicitó al Director de la Asistencia Pública, se pasase con carácter de urgencia la siguiente circular: "Esta Sociedad recuerda a los señores Jefes de Servicio que las inyecciones intra-raquídeas de sulfanilamida originan paraplegias durables y hasta mortales y que tanto ellos como los encargados del servicio de guardia deben abstenerse de su empleo".

Sin embargo, los resultados clínicos han confirmado la utilidad de esta vía y creemos con Hubert "que la medicación por vía intra-raquídea constituye un complemento indispensable de la vía oral y a la cual nosotros le atribuimos una parte de nuestros éxitos".

De acuerdo a nuestra experiencia relativamente amplia y halagadora por cierto, ya que no hemos tenido ningún accidente imputable a la acción de la misma, se la empleara, en el período de comienzo de toda meningitis purulenta, prolongándose en los casos graves, inyectándose 2 veces diarias

de 5 a 10 cc. de la solución al 0.85 %, previa extracción de mayor cantidad de líquido céfalo-raquídeo.

Sulfapiridina. — Pasa al L. C. R. con menos facilidad y algo más lentamente que la sulfanilamida. Su concentración varía de las 3/4 partes (Durel) a la mitad (Hubson y M. Quarde) de la sanguínea.

Como para la sulfanilamida hemos estudiado su concentración en el L. C. R. En 38 niños se han realizado en total 103 dosajes.

Efectuando dosajes sucesivos en 17 niños que recibían esta medicación en procesos no meníngeos, comprobamos que la concentración máxima se alcanza dentro de las 24 a 48 horas de iniciada su ingestión, siendo ésta siempre más baja que la sanguínea en una proporción que ha oscilado alrededor del 36 %.

Las concentraciones obtenidas de acuerdo a las diferentes dosis por kilo de peso, así como las variaciones observadas, han sido las siguientes: (Ver gráfico N.º 7).

Dosis por kilo de peso y por día	Fluctuaciones mg. % . Libre	Cifra media mg. % . Libre
0,10 gr.	Vestigios a 3,6	2,1
0,15 "	1 a 6,8	3,1
0,20 "	1,8 a 8,9	4
0,25 "	3,2 a 10,4	5,2
0,30 "	3,9 a 11,3	6,2

En 9 niños con meningitis purulenta que en determinados días fueron tratados exclusivamente por vía oral, no comprobamos en ningún caso alteraciones de la permeabilidad meníngea, ya que los niveles hallados fueron en un todo semejantes a los que acabamos de enumerar.

En 12 casos de meningitis purulenta, en que se administró la medicación por boca y sulfanilamida en solución al 0,85 % por vía intra-raquídea, las concentraciones en el L. C. R. fueron en un todo comparables a las ya comentadas para la sulfanilamida.

En 7 casos se estudió el grado de conjugación de esta droga, siendo más o menos igual al anotado para la sangre.

Ahora bien, estos tres factores: 1.º) retardo para obtener una concentración óptima; 2.º) concentración inferior a la sanguínea en un 30 a 50 %, y 3.º) mayor proporción de la forma conjugada (inactiva) indican con más fun-

damentos que para la sulfanilamida, la necesidad de su administración por vía intra-raquídea en las diversas meningitis purulentas.

Si bien en la mayor parte de nuestros casos hemos empleado la sulfanilamida en solución al 0,85 %, por carecer entonces de una solución de sulfapiridina apropiada para el caso, en la actualidad se puede utilizar una solución de sulfapiridina al 1 %, de acuerdo con las sugerencias de Christian Jorgensen y Ellis o como aconsejan Neal, Jackson y Appelbaum, la sal sódica soluble al 2 % en cantidades de 5 a 10 cc. dos veces diarias.

GRAFICO N.º 7

Cifras medias de las concentraciones en el líquido cefalo-raquídeo de la sulfanilamida y sulfapiridina, de acuerdo a las diferentes dosis por kilo de peso y por día.

En aquellos casos en que, por intolerancia gástrica no pudo darse la medicación por boca, empleamos la sal sódica soluble por vía rectal o por vía endovenosa (Gráfico N.º 5), a las dosis ya mencionadas, obteniendo concentraciones efectivas. De más está que volvamos a insistir sobre la gran utilidad que representa el uso de la sal sódica soluble por vía endovenosa en las diversas meningitis purulentas.

Sulfatiazol. — Los trabajos de Carey, Hartman y Perley, Spink y Hansen, etc., han demostrado que el paso del sulfatiazol a través de las meninges es pobre, siendo escasa su difusión en el líquido céfalo-raquídeo, en el cual a dosis terapéuticas se lo halla en tasas muy bajas, ya que la concentración media oscilaría del 10 al 30 % de la sanguínea.

Por esta razón, estos autores aconsejan no emplear esta medicación en las diversas meningitis purulentas.

En cambio, para Gessel sería más difusible, ya que en sus experiencias obtuvo en el líquido céfalo-raquídeo una concentración media de 1 a 2 mg. % en niños que recibieron dosis diarias de 1 a 3 grs.; en los adultos que recibieron 5 grs. por día, se elevó a 4 y 6 mg. %. Para este autor, la concentración en el líquido céfalo-raquídeo es, término medio, del 50 al 60 %, de la sanguínea.

Por otra parte, Banks ha obtenido muy buenos resultados empleando esta medicación en el tratamiento de la meningitis cerebro espinal epidémica, empleando el siguiente esquema de dosificación: 3 grs. diarios por debajo de los dos años; 4½ grs. de dos a cinco años; 6 grs. de los cinco a los diez; 7½ grs. de los diez a los quince, y finalmente, 9 grs. por encima de los 15 años. Con estas dosis, las concentraciones en el líquido céfalo-raquídeo oscilaron entre 0.8 a 1,5 mg. %. Termina diciendo Banks: la concentración del sulfatiazol en el líquido céfalo-raquídeo oscila alrededor del 15 a 40 % de la sanguínea; concentraciones de 0.8 a 1,3 fueron efectivas para la mayoría de los casos.

Vemos, pues, que mientras algunos autores, como Gessel y Banks, preconizan su empleo en las meningitis, otros como Carey lo desaconsejan formalmente, lo que significa que son necesarios todavía nuevas investigaciones para poder pronunciarse al respecto.

Por nuestra parte, sólo hemos efectuado 3 dosajes de sulfatiazol en el líquido céfalo-raquídeo en tres niños tratados con esta medicación por procesos no meníngeos.

He aquí los resultados obtenidos:

Caso	Dosis por kilo de peso y por día	Concentraciones sanguíneas	Concentraciones en el L. C. R.
1	0,15 gr.	1,8 mg. %	Vestigios
2	0,20 "	2,3 "	0,7 mg. %
3	0,30 "	5,5 "	1,2 "

Si bien estos tres casos revelan que los niveles en el líquido céfalo-raquídeo son muy bajos con relación a los sanguíneos, sólo un mayor número de dosificaciones y de casos tratados, nos permitirá formular conclusiones sobre el valor terapéutico de esta medicación en las diversas meningitis purulentas de la infancia.

Líquido pleural.

La concentración de las sulfamidas en el líquido pleural es, según Long y Bliss, Durel, etc., alrededor del 25 % más baja que la sanguínea.

Ahora bien, en las pleuresías purulentas, dice Durel, disminuye evidentemente la permeabilidad pleural a esta medicación, de tal forma que en el líquido pleural su concentración es muy baja con relación a la sanguínea.

Este autor, comenta una observación de Sohier muy demostrativa al respecto: uno de sus enfermos, con una pleuresía purulenta a estreptococos, al ser tratado con sulfapiridina por vía oral mejoró evidentemente, pero sin lograrse la esterilización del derrame. En este momento, la concentración en el líquido pleural era de 2 mg. %. Se practica entonces una inyección intrapleural de 2 grs. de la misma medicación; la concentración asciende a 60 mg. %, cayendo la temperatura a la normal y desapareciendo el estreptococo del líquido pleural.

Nuestra experiencia es todavía muy limitada como para que podamos habernos formado una opinión personal al respecto, ya que sólo hemos efectuado 4 dosajes en el líquido pleural de 2 pleuresías purulentas tratadas, tanto por vía oral como intrapleural. Con todo, en apoyo de lo sustentado por Durel y Sohier, comprobamos en ambos casos el siguiente hecho sugestivo: Las concentraciones obtenidas en el exudado pleural, 24 horas después de haberse suministrado la medicación por vía intrapleural, fueron 20 a 30 veces superiores a las sanguíneas.

Esto hablaría, pues, en favor de una disminución de la permeabilidad pleural o, por lo menos, de que el pasaje de la cavidad pleural a la sangre se hace muy lentamente.

Creemos, pues, que por estos motivos, la introducción de la medicación por vía intrapleural en las pleuresías purulentas no sólo se justifica, sino que constituye una indicación de real interés práctico.

Orina.

La casi totalidad de las sulfamidas se excretan por la orina en sus dos formas: libre y conjugada.

El riñón concentra estas drogas en una proporción hasta cincuenta veces superiores a su concentración en la sangre, siendo ésta más o menos igual que para la urea.

De acuerdo a las prolijísimas investigaciones realizadas por Alyea, Long y Bliss, etc., ha quedado demostrado que la cantidad de sulfamidas que un riñón pueda eliminar, se mide casi con exactitud, de acuerdo a la capacidad que tiene el mismo para excretar la sulfafenoltaleína, de ahí que la prueba con esta substancias constituya un índice valioso para valorar la capacidad renal para eliminar esta medicación.

Nosotros hemos efectuado, como ya hemos dejado especificado, 108 dosificaciones en orina, de las cuales 42 corresponden a la sulfanilamida; 45 a las sulfapiridina y las restantes al sulfatiazol.

La excreción de esta medicación está condicionada por un cierto número de factores que pasaremos a analizar.

En nuestras investigaciones, hemos comprobado que la excreción por la orina varía no sólo individualmente, sino también de acuerdo al compuesto sulfamidado empleado, ya que hemos obtenido las siguientes proporciones de eliminación:

Sulfanilamida	85 al 98 %	de la dosis total suministrada
Sulfapiridina	39 al 89 %	de la dosis total suministrada
Sulfatiazol	48 al 98 %	de la dosis total suministrada

Estos resultados, que están en un todo de acuerdo con los obtenidos por otros autores, demuestran que la sulfanilamida se elimina por la orina en mayor proporción y más constantemente que la sulfapiridina, ocupando el sulfatiazol un grado intermedio.

Estas diferencias se explican, como dicen Long y Bliss, teniendo en cuenta que la sulfapiridina se absorbe menos y más irregularmente que la sulfanilamida y el sulfatiazol. Además es posible como insinúan Christensen, Jorgensen y Ellis, para la sulfapiridina y Carrol, Kappel y Lewis para el sulfatiazol, que parte no se absorbe sino que se elimina por las materias fecales.

Todos los autores están de acuerdo en que tanto la sulfanilamida como la sulfapiridina, la eliminación es completa

dentro de las 48 a 72 horas, y el sulfatiazol entre las 24 a 36 horas de haber cesado su administración.

En nuestras investigaciones personales hemos comprobado este hecho que nos parece interesante: la excreción por la orina es mayor y más rápida en los niños que en los adultos, lo cual se explica dada la mayor permeabilidad renal en la infancia que en la edad adulta.

Las sulfamidas se excretan por la orina tanto bajo la forma libre como conjugada. Sobre un total de 38 dosificaciones de ambas fracciones efectuadas en 31 niños, hemos encontrado las siguientes cifras medias de la fracción conjugada. (Ver gráfico N.º 2).

Sulfanilamida	45 % de la total
Sulfapiridina	58 % " " "
Sulfatiazol	47 % " " "

Si comparamos estas cifras con las obtenidas en sangre, salta a simple vista que hay una diferencia evidente entre las concentraciones relativamente altas de la fracción conjugada en la orina con relación a la sanguínea.

Ello tiene su explicación, por lo menos en lo que respecta a la sulfanilamida. Marshall sostiene que la excreción de la forma conjugada es independiente de su concentración en la sangre.

Por otra parte Long y Bliss dicen que esta diferencia se debe a que el riñón excreta con más facilidad la acetilsulfanilamida que la sulfanilamida. A este respecto agregan Stewart y Pratt: "la tasa de eliminación de la acetilsulfanilamida no depende de su concentración en la sangre sino que es una expresión de la respuesta particular del individuo a la droga".

El estudio de la eliminación urinaria de las sulfanilamidas ha sido objeto de interesantes investigaciones por parte de Paget, Gernez y Huriez y por Celice.

Estos autores denominan **coeficiente sulfamidúrico** a la relación $\frac{\text{sulfamida libre}}{\text{sulfamida conjugada}}$, el cual normalmente oscila entre 2 y 4.

El descenso o la inversión de este coeficiente, como consecuencia de una caída brusca del tenor de sulfamida libre en

la orina y el aumento considerable de la tasa de la forma conjugada, sería, para Paget, Gernez y Huriez, un indicio sobre la posible existencia de una perturbación hepática (accidentes del 9.º día, ictericia) originada por las sulfamidas. Su constatación permitiría evitar, disminuyendo o suspendiendo la medicación, los accidentes derivados de una terapéutica anormalmente prolongada.

Por nuestra parte, en algunos casos hemos podido certificar estos hechos. En tres niños, dos con eritema escarlatiniforme aparecido al 8.º y 9.º día de tratamiento y el tercero con ictericia sobrevenida después de 7 días de iniciada, el coeficiente sulfamidúrico fué más bajo que lo normal. Claro está que sólo una casuística mayor nos permitirá formular un juicio definitivo sobre el valor del coeficiente sulfamidúrico de Paget.

Nosotros hemos comprobado, como la mayoría de los autores (Long y Bliss, Stewart y Pratt, Christensen, Jorgensen y Ellis, etc.), el papel importante que juega la cantidad de líquidos ingeridos en el grado de eliminación de esta medicación por la orina. En efecto, aquellos niños que ingerían escasas cantidades de líquidos, la diuresis lógicamente disminuyó y como consecuencia se constató un aumento de las concentraciones en la sangre y orina, pero las cantidades excretadas por día disminuyeron. En cambio, cuando se suministraron abundantes cantidades de líquido, observamos el efecto contrario.

Creemos que este hecho debe destacarse ya que en todo tratamiento bien conducido la ingestión de líquidos y la diuresis deben ser factores a tener debidamente en cuenta ya que el suministro de gran cantidad de los mismos, acelera la eliminación de las sulfamidas por la orina al par que su disminución origina, para una misma dosis, concentraciones más elevadas en la sangre.

Estas comprobaciones han reportado una indicación de real importancia práctica: frente a cualquier fenómeno de intolerancia por las sulfamidas debe indicarse la administración de abundante cantidad de líquidos ya que estos disminuyen su nivel en la sangre de hora en hora (Stewart y Pratt). Con razón afirma Barker que "el agua es el mejor de los antídotos de las sulfamidas".

Las vías de introducción de esta medicación juega también en su papel en el grado de eliminación. Si tomamos como base la vía oral, la excreción es comparativamente más

lenta cuando se suministra por vía rectal y mucho más rápida utilizando la vía paraenteral.

Por último, a un factor, el más importante de todos, está ligada esencialmente la excreción de las sulfamidas: el estado funcional de los riñones.

Como ya hemos dicho, esta medicación se elimina en casi su totalidad por el riñón, existiendo, además, un equilibrio entre los ingesta y los excreta, no se produce normalmente su acumulación en el organismo. Ahora bien, en todos aquellos casos en que exista insuficiencia renal, al disminuir su excreción por la orina, aumenta proporcionalmente su concentración en la sangre con los peligros consiguientes: producción de trastornos tóxicos.

Hemos podido estudiar el papel que juega el estado funcional de los riñones en la excreción de las sulfamidas, al tratar con esta medicación 6 casos de nefritis agudas en niños de segunda infancia. En todos ellos controlamos por dosajes diarios las concentraciones en la sangre y orina, cuyos resultados parcialmente se expresan en el cuadro que sigue a continuación:

Caso	Compuesto	Dosis		Diuresis	Concentraciones sanguíneas	Excreción por la orina diaria	
		Diaria	Por kilo				
1	Sulfatiazol	3	grs.	0.08 gr.	600 cc.	4.4 mg. %	1.05 gr.
2	Sulfatiazol	2.50	"	0.08 "	650 "	4.5 "	0.95 "
3	Sulfatiazol	3	"	0.09 "	720 "	3.8 "	1.23 "
4	Sulfapiridina	2	"	0.05 "	415 "	2.3 "	0.74 "
5	Sulfapiridina	2.50	"	0.06 "	670 "	3.1 "	0.95 "
6	Sulfanilamida	2	"	0.07 "	560 "	5.5 "	1.02 "

Estos dosajes corresponden al 2.º día de iniciado el tratamiento.

Del análisis de este cuadro dos conclusiones pueden sacarse: 1.º) en todos los casos hay una evidente disminución de la excreción por la orina; 2.º) las concentraciones sanguíneas son altas con relación a las dosis suministradas, ya que los niveles obtenidos sólo se alcanzan normalmente (ver gráfico N.º 1) con dosis diarias muy superiores a las empleadas en estos casos.

En general, puede afirmarse que la concentración de las sulfamidas en la orina varía de acuerdo a las dosis suminis-

tradas y a su nivel en la sangre. Con dosis terapéuticas usuales las concentraciones oscilan entre 50 a 500 mgs. % y excepcionalmente alcanzan 800 mgs. %. Sin embargo conviene destacar que cuando se administran dosis diarias superiores a 6 grs. y particularmente cuando se emplea la sulfapiridina o el sulfatiazol hay que suministrar suficientes cantidades de líquidos con el fin de que la concentración urinaria no sobrepase los 500 a 800 mg. %, "punto crítico" de saturación urinaria que expone a hematurias; cálculos, anuria, etc.

Si bien Alyea no comparte enteramente este criterio, para Long y Bliss, el conocimiento de la concentración de las sulfamidas en la orina tiene mucha importancia en el tratamiento de las infección urinaria, ya que la respuesta favorable a esta medicación se obtiene mediante una concentración uniforme y mantenida durante varios días, la cual debe variar de acuerdo al o a los gérmenes responsables del proceso en cuestión.

En lo que respecta a la sulfanilamida, Long y Bliss dan como efectivas las siguientes concentraciones en la orina:

Estafilococos Album	50 a 100	mg. %	libre
Estafilococos Aureos	100 a 150	" "	" "
Colibacilo	200 a 250	" "	" "
B. aerogenes	250 a 300	" "	" "
Estreptococo hemolítico ..	250 a 300	" "	" "
Proteus	300 a 400	" "	" "

Estos autores advierten que si administran grandes cantidades de líquidos concomitante con la sulfanilamida, al aumentar la diuresis, se hace difícil conseguir y mantener concentraciones efectivas.

Modell afirma también que concentraciones de 100 a 200 mg. % (libres) son eficientes y pueden ser obtenidas fácilmente reduciendo la ingestión de líquidos. De la misma opinión son Ballenger, Elder, Mac Donald, Coleman, etc., aunque estos autores y especialmente Alyea, manifiestan que concentraciones y resultados satisfactorios se obtienen suministrando las cantidades habituales de líquidos.

Para Carey, la curación de la mayor parte de las infecciones urinarias de la infancia a colibacilo se obtiene con concentraciones en la orina de 75 a 150 mg. % de sulfanilamida libre.

Helmholz dice que con una concentración de 200 mg. % de sulfatiazol en la orina se curan prácticamente todas las

infecciones urinarias de los niños, excepto las originadas por pseudomonas que requieren alrededor de los 300 mg. %.

Ahora bien, estas concentraciones se obtienen en la infancia con una dosis de 0,10 a 0,20 grs. por kilo de peso y por día y recién después de 1 a 3 días de tratamiento, debiéndose mantener ésta, término medio, por espacio de 7 días.

En el caso de no lograrse rápidamente la respuesta terapéutica deseada y la concentración en la orina es baja, se elevará la dosis hasta obtener una concentración no menor de 200 mg. %.

Si embargo otros autores, como Alyea y Roberts, por ejemplo, dicen que no es indispensable una concentración determinada en la orina, ya que buenos resultados pueden lograrse con dosis altas como más bajas, ya sea suministrando abundantes o discretas cantidades de líquidos y que el único criterio valadero es la esterilización de la orina.

Nuestra experiencia en el tratamiento de la infección urinaria de los niños coincide con lo manifestado por Carey y Helmholtz. Hemos tratado 18 casos, ya sea con sulfanilamida, sulfapiridina o sulfatiazol, habiendo logrado en todos la curación rápida con concentraciones en la orina que oscilaron entre 80 y 265 mg. %. La dosis diaria empleada fué aproximadamente de 0,15 grs. por kilo de peso, suministrándose la cantidad habitual de líquidos.

Estas concentraciones y resultados pueden obtenerse con dosis más bajas, disminuyendo la ingestión de líquidos. Si bien ello es aplicable para la sulfanilamida, en cambio no es aconsejable utilizando la sulfapiridina o el sulfatiazol ya que se favorecería la precipitación en los riñones de cristales de acetilsulfapiridina o acetilsulfatiazol, con todas sus consecuencias.

Conclusiones.

1.º El conocimiento de la concentración de las sulfamidas en la sangre y diversos humores del organismo es de gran importancia práctica, no sólo para apreciar su valor terapéutico y su toxicidad, sino también y ante todo para la fijación de una posología adecuada.

2.º Sobre varios centenares de enfermos tratados con sulfamidas, en 173 niños y en 14 adultos, se han efectuado en total 590 dosificaciones; 293 en la sangre; 187 en el líquido céfalo-raquídeo; 108 en la orina, y 4 en líquido pleural.

3.º Se han ensayado métodos de dosajes obteniéndose resultados similares en todos ellos. En definitiva se ha adoptado el de Bratton y Marshall que parece ser el más exacto.

4.º En general, se ha comprobado una relación directa entre las dosis suministradas y las concentraciones sanguíneas halladas, aunque éstas varían de acuerdo al compuesto sulfamidado empleado. (Ver gráfico N.º 1). Las mayores concentraciones para una misma dosis por kilo de peso corresponden en primer lugar a la sulfanilamida, luego a la sulfapiridina y finalmente al sulfatiazol.

5.º Sin embargo se han observado variaciones individuales en las concentraciones para una misma dosis por kilo de peso, siendo ésta discretas para la sulfanilamida y el sulfatiazol y frecuentes y manifiestas para la sulfapiridina.

6.º En el niño son necesarias dosis diarias por kilo de peso más elevadas que en el adulto para alcanzar concentraciones efectivas, dado que la cantidad de líquidos por kilo de peso y la capacidad renal para su excreción es mayor en el niño que en el adulto.

7.º La acción terapéutica de esta medicación se ejerce mediante una sulfamidenia óptima, alcanzada precozmente y mantenida más o menos constante durante varios días. En algunos casos se han obtenido resultados terapéuticos óptimos con concentraciones bajas (1 a 2 mg. %) y evidentes fracasos con niveles altos (8 a 15 mg. %).

8.º Sin desconocer que muchos accidentes están condicionados por una sensibilidad especial del organismo, las mayorías de las intolerancias guardan relación con los niveles sanguíneos alcanzados y con la prolongación del tratamiento.

9.º Con la sal sódica soluble de la sulfapiridina, por vía rectal o mejor aún por vía endovenosa, se obtienen concentraciones sanguíneas óptimas. Ella es de gran utilidad en los casos de intolerancia gástrica a la medicación, en los enfermos en estado comatoso y en todos los procesos graves. Creemos que su uso no está lo suficientemente difundido entre nosotros.

10. No se comprobó en casos libres de afecciones meníngeas, ni en las diversas meningitis purulentas, disminución de la permeabilidad meníngea habitual a esta medicación.

11. La concentración de las sulfamidas en el líquido céfalo raquídeo ha sido siempre inferior a la sanguínea en un 23 % para la sulfanilamida, en un 36 % para la sulfapiridina y en un 60 al 85 % para el sulfatiazol. La introducción de la medicación por vía intrarraquídea (Sol. al 0,8 %),

permite obtener, por espacio de más o menos 9 horas, concentraciones en el líquido céfalo raquídeo, similares o superiores a las sanguíneas. Su uso en las diversas meningitis purulentas no sólo se justifica sino que constituye una indicación de real interés práctico.

12. En el tratamiento de las diversas meningitis purulentas debe alcanzarse en el líquido céfalo-raquídeo, tanto para la sulfapiridina como para la sulfanilamida, una concentración que oscile entre 10 y 15 mg. %.

13. La concentración en el líquido pleural resulta alrededor de 25 % más baja que la sanguínea. Este factor, unido a la posible disminución de la permeabilidad pleural observada en las pleuresías purulentas, hacen necesaria la introducción de esta medicación por vía intrapleural en su tratamiento.

14. Las sulfamidas circulan en el organismo y se eliminan por la orina bajo dos formas, libre y conjugada. La proporción de droga circulante al estado conjugado con relación a la total ha sido la siguiente: Sangre: sulfanilamida, 17 %; sulfapiridina, 43 % y sulfatiazol, 21 %. Orina: sulfanilamida, 45 %; sulfapiridina, 58 % y sulfatiazol, 47 %. Líquido céfalo-raquídeo: sulfanilamida, 17 % y sulfapiridina, 43 %.

15. El conocimiento de la concentración de las sulfamidas en la orina tiene importancia en el tratamiento de la infección urinaria. Todos los casos tratados curaron rápidamente con concentraciones que oscilaron entre 80 y 265 mg. % (libre).

16. Las sulfamidas se eliminan casi en su totalidad por la orina. Existiendo un equilibrio entre los ingesta y los excreta, no se produce normalmente su acumulación en el organismo.

17. La cantidad de líquidos ingeridos juega un papel importante en el grado de eliminación. Cuando la ingestión de líquidos es escasa, al disminuir la diuresis, aumenta la concentración en la sangre y en la orina, pero la cantidad excretada por día disminuye. En cambio cuando se suministran abundantes cantidades de líquidos, se observa el efecto contrario.

18. En casos de insuficiencia renal, al disminuir la excreción de las sulfamidas por la orina proporcionalmente su concentración en la sangre con los peligros consiguientes a su acumulación. En 6 casos de nefritis agudas tratados con esta medicación se ha estudiado con detención el papel que juega el estado funcional de los riñones en su excreción.