

EL TRATAMIENTO DE LA DISENTERIA BACILAR CON EL SULFOAMIDOTIAZOL

Por los Dres. Prof. JOSE MARIA VALDES

y JUAN B. SOSA GALLARDO,

(De la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina).

Es sabido que un alto porcentaje de diarreas en el niño y en la primera infancia, se debe a una infección por bacilos disentéricos. Y tal porcentaje oscila, según los países, la latitud de los mismos, la época del año, etc.

En la última década se ha intensificado el estudio dirigido a aislar las causas de las diarreas agudas en el lactante, sus síntomas y evolución. Del numeroso material obtenido en diferentes países, se llega a conclusiones semejantes: la infección por bacilos disentéricos constituye una de las etiologías más frecuentes en las diarreas agudas del lactante y asimismo, se aprecia que la infección parenteral ha sido valorada con alguna exageración.

Así en Estados Unidos, Merlin L. Cooper (1), M. L. Furcolow, A. Graerme Mitchell y Glen E. Cullen, realizando un estudio bacteriológico en 209 niños con diarreas de verano, encuentra 102 pacientes con disenteria bacilar, o sea el 49 %.

En Chile, de acuerdo al importante trabajo de Ariztía (2) donde consta que la disenteria fué reconocida hace más de 20 años, gracias a las investigaciones de iniciadas por Garcés Bauza (3), se llega a la conclusión de que más del 50 % de los casos de diarreas agudas en el lactante, son causadas por una infección disentérica.

Las investigaciones realizadas en el Uruguay durante los últimos cinco años por Hormaeche (4), y la Escuela de Montevideo han verificado la existencia del bacilo disentérico como causa frecuente de diarreas en los niños y lactantes.

Iguales constataciones han sido comprobadas en el Servicio de la Cátedra de Clínica Pediátrica de Córdoba, por el doctor Gerardo Elkeles (5).

A todo esto, debemos recordar el mediocre resultado obtenido por los antiguos tratamientos que empleaban la dieta, la sueroterapia, los bacteriófagos y los medicamentos sintomáticos. Guiados por ellos, ante un enfermo con disentería grave nos encontrábamos armados deficientemente y el éxito dependía de otros factores no estrictamente terapéuticos como la edad del enfermo, el estado de nutrición, la constitución, unido todo ello a la intensidad de los cuidados. Nosotros sabemos, también, que el resultado de los antiguos tratamientos se puede resumir así: mortalidad elevada, oscilando según los países, desde un 25 a un 50 %; larga duración de la enfermedad (varias semanas) y, por último, que en los sobrevivientes —pasada la infección disintérica—, quedaban cuadros de perturbación de la nutrición crónicos.

Desde que iniciamos el tratamiento de la disentería con el sulfoamidotiazol, nos convencimos de que el problema terapéutico y pronóstico de esta afección tan frecuente de la infancia, se encontraba radicalmente solucionado. He ahí la importancia que para nosotros tiene el trabajo que hoy comunicamos.

Desde hace un año, empleamos el sulfoamidotiazol en el tratamiento de la disentería, con éxito absoluto. Como a medida que nuestra experiencia aumenta, estamos cada día más convencidos de su sorprendente eficacia, es que no dudamos en traer a este Congreso nuestra breve comunicación, donde expondremos algunos aspectos del problema que conceptuamos de la más alta importancia desde el triple punto de vista médico, pediátrico y social.

Como no tenemos experiencia suficiente respecto al resultado del tratamiento de la disentería con sulfoguanidina, nos limitaremos en este comentario, estrictamente al título del mismo.

Digamos desde ya, que en la infección disintérica la sulfamida y la sulfapiridina no han resultado eficaces, no obstante que en algunas ocasiones estos agentes han producido un abreviamiento del período de diarrea; pero sin tener una acción neta sobre el estado de enfermedad que, por lo tanto, justifiquen su empleo. Esta misma opinión es compartida por Carey (6).

La lectura de los trabajos experimentales, donde se demostraba la eficacia del sulfoamidotiazol, tanto "in vitro", como en el experimento animal, nos indujo a practicar esta terapia en enfermos afectados de disentería bacteriológicamente comprobada.

Así Lawrence (7), ha demostrado en sus investigaciones que el sulfoamidotiazol es más eficaz "in vitro" sobre las bacterias representativas del grupo colon-tifoideo-disentérico, que la sulfopiridina, el sulfofeniltiazol y la sulfamida. En general, de acuerdo a sus investigaciones, el derivado sulfoamidotiazol se mostró superior siguiéndole en orden decreciente, la sulfapiridina, el sulfofeniltiazol y la sulfamida.

Poco tiempo después, Cooper y Keller (8), relatan los notables resultados logrados en ratas infectadas experimentalmente con shigela Flexner, las que fueron tratadas eficazmente con sulfoamidotiazol.

Estos mismos autores (Cooper y Keller) (9), en un trabajo posterior, demostraron en forma terminante:

1.º Que administrando a ratas el sulfoamidotiazol, en dosis de 2 miligramos, 1, 2 ó 3 horas *antes* de la inyección de 2 dosis mortales de shigela disintérica de Flexner (por vía intraperitoneal) la droga protegió a 29 de 30 animales empleados en la experiencia.

2.º Que administrando a ratas el sulfoamidotiazol, en dosis de 2 miligramos, 1, 2 ó 3 horas *después* de la inyección de 2 dosis mortales de shigela disintérica Flexner (por vía intraperitoneal), la droga protegió a los 30 animales empleados en la experiencia.

3.º Que aumentando la ingestión de la shigela disintérica Flexner a 10 dosis mortales, y empleando siempre la misma dosis de sulfoamidotiazol, pero dada 2 horas *antes*, *simultáneamente* ó 3 horas *después*, la droga protegió a los 30 animales empleados en la experiencia.

4.º Análogos resultados obtuvieron frente al bacilo disintérico tipo Sonne y también hacen resaltar la superioridad del sulfoamidotiazol en la infección disintérica experimental en la rata, sobre la sulfamida.

Impresionados vivamente por los resultados obtenidos por Cooper y Keller en la investigación experimental, iniciamos el tratamiento de los pacientes de disentería mediante el uso del sulfoamidotiazol. El resultado obtenido en nuestros primeros 12 enfermos de disentería bacteriológicamente com-

probada fué relatado en el *Día Médico*, con fecha 24 de Febrero de 1941 (10). En este trabajo quedó demostrado que el sulfoamidotiazol se comportaba en los enfermos con disentería con igual eficacia que en el experimento animal.

Posteriormente, Taylor (11), en Abril de 1941, relata sus resultados con sulfoamidotiazol en diarreas agudas. Trata un lote de 13 niños de los cuales, 4 presentaban disentería comprobada bacteriológicamente, y establece un cotejo con un lote semejante, aplicando en este último, el tratamiento de rutina. El resultado fué sorprendente: no hubo ningún muerto en los tratados con sulfoamidotiazol y el término medio para la normalización de la deposición fué 3,2 días haciendo contraste con el lote testigo en el que este término fué de 15,6 días. En el segundo lote, el autor tiene 2 muertos, a pesar de que 6 de sus 14 enfermos recibieron posteriormente sulfoamidotiazol. Taylor, amplía, pues, en este trabajo, la indicación de la droga haciéndola extensiva a las diarreas agudas infecciosas, aun cuando no tengan etiología disintérica.

En Mayo de 1941, Menchaca y Moyano Centeno (12), a raíz de la primera publicación nuestra, relatan su experiencia de este agente, en los diferentes cuadros diarréicos, llegando a conclusiones análogas.

Rosillo, en el *Día Médico* (13), llama la atención sobre la eficacia de la droga, en casos donde habían fracasado todos los tratamientos anteriores.

Anderson (14), en Junio de 1941, relata, también, los resultados del sulfoamidotiazol en 17 niños con diarreas infecciosas de los cuales, 3 eran a Flexner, 2 a Shiga, y 4 a Hiss Y. La acción en todas las disenterías bacilares fué uniforme: la mortalidad fué cero. El término medio de la duración de la fiebre, de la diarrea, de la desaparición de la sangre en heces y días de estada en hospital, fueron llamativamente menores en los tratados con este nuevo agente quimioterápico.

Por otra parte, Barlow, citado por Anderson ha demostrado que el sulfoamidotiazol se elimina por la heces en mayor cantidad que la sulfamida y la sulfapiridina. Esta eliminación, también se hace después de las inyecciones, lo que obliga a pensar que la droga sale del torrente circulatorio hacia la luz del intestino.

Hemos administrado el sulfoamidotiazol, por vía oral, en la misma dosis aconsejada para el tratamiento de las infec-

ciones por cocos (neumonía, meningitis, estreptococcias, etc.), o sea 20 centigramos por kilo de peso corporal y por día. Estas dosis deben fraccionarse cada cuatro horas, para disminuirlas a las 48 horas, o antes, según el cuadro. La medicación ha sido mantenida de 4 a 8 días. El sulfoamidotiazol debe administrarse con intervalos de 4 horas, de acuerdo a las características de la droga, en relación a su absorción rápida y eliminación también rápida, y de que la concentración máxima en sangre se logra a las cuatro horas de ingerida, siendo notable el descenso de la misma, a las seis horas. Nosotros hemos practicado en algunos de nuestros enfermos, el dosaje de la droga en la sangre, habiendo obtenido cifras que oscilan entre los 1,8 y 3,5 miligramos por 100 centímetros cúbicos de sangre.

En el caso agudo inicial, dentro del primer día de enfermedad, hemos administrado la droga, con exclusión de todos los otros tratamientos, incluso la dieta hídrica. Como realimentación, hemos prescrito cocimiento de mucílago, de harinas simples, babeurre, leche ácida, simples diluciones de leche, eliminando las sustancias que dan muchos residuos. En estos enfermos, el resultado es sorprendente: todos han curado en 24 horas: las deposiciones se normalizaron al día siguiente, o se suprimieron, llegando esto a alarmar a algunas madres, que retiraron el uso de la droga.

En los casos tardíamente tratados (algunos que llevaban 10 ó más días de enfermedad), el resultado fué también evidente: a las 24 horas, las deposiciones disminuyeron francamente y desaparecieron las molestias habituales, tales como cólicos, tenesmos, etc. La normalización de las deposiciones se observó al tercer día.

En los enfermos que no presentaban signos tóxicos (deshidratación, colapso periférico, trastorno de la conciencia, etc.), se observó sólo la indicación de la droga y las dietas antes señaladas, absteniéndonos de los antiguos tratamientos (bacteriófagos, suero específico, elixir paregórico, atropina purgante, etc.), y el resultado fué siempre radical, pudiendo dar de alta a los enfermos entre el 4.º y el 8.º día, ya con la alimentación habitual. No hemos observado nunca recaídas o complicaciones y, en general, las investigaciones bacteriológicas en heces, efectuadas una semana después, resultaron negativas.

En los casos graves que presentaban signos de la impregnación tóxica casi siempre debidos a trastornos del metabo-

lismo del agua, e insuficiencia circulatoria periférica, iniciamos el tratamiento con el sulfamoamidotiazol; pero también combatimos inicialmente estas manifestaciones con los medios indicados: suero Ringer, suero glucosado isotónico, suero Hartmann (por boca, gota a gota), vitaminas B₁ y C, así como también los extractos corticales suprarrenales y coramina, haciendo simultáneamente, la restricción de los alimentos por 24 horas. Iniciamos luego la realimentación con mucilago, babeurre (200-300 gramos). Es admirable observar el efecto en este último grupo de enfermos. Muchos niños profundamente intoxicados al iniciar el tratamiento, muestra, 24 horas después, una desintoxicación total. El niño se tranquiliza, la hidratación mejora notablemente; el sensorio se aclara, los trastornos de la circulación periférica mejoran y, lo que es más llamativo, la tolerancia para el alimento se recupera. A los enfermos con vómitos repetidos los hicimos ingerir la droga con sonda, previo lavaje de estómago, dejando en este órgano la dosis que se deseaba. Cuatro horas después, comprobamos el alivio y, de este modo, pudo seguirse el esquema que ya hemos mencionado. Sólo en 3 enfermos se repitieron los vómitos, lo que nos obligó a usar la sal sódica en inyecciones intramusculares. Sirva de ejemplo el siguiente caso:

A. C., de 10 meses de edad. Eutrófico. Peso: 8.650 gramos. Alimentado artificialmente. Desde ocho días antes, diarreas mucopio-sanguinolentas en número de 25 deposiciones diarias. Fiebre de 39°. Persistencia del pliegue. Trastornos de la conciencia, y vómitos que hacen imposible cualquier hidratación por boca. El enfermo, naturalmente, da la impresión de suma gravedad, habiendo hasta entonces sido tratado con los antiguos métodos en un consultorio particular. Ingresó a nuestra Sala de Lactantes, donde se le practicó un lavaje de estómago y se le hizo tomar una pastilla de sulfamoamidotiazol. Al mismo tiempo se inició la rehidratación por las otras vías. Los vómitos se repiten, por lo que se hace una inyección de 0.50 gr. de sal sódica de sulfamoamidotiazol, por vía intramuscular. Doce horas después, el enfermo había mejorado y se pudo continuar el tratamiento por boca. Al cuarto día, el enfermo pudo ser dado de alta.

Observado diez días después no presentaba señales de la grave enfermedad pasada.

La observación clínica de estos hechos que pueden verse detalladamente en el cuadro de la página siguiente, nos lleva a concretar que, sobre 35 disenterías (17, Shiga; 16, Flexner, y 2, Sonne), comprobadas bacteriológicamente y trata-

Caso	Edad	Estado de nutrición	Días enfermedad antes del tratamiento	Peso	Germen	Signos tóxicos	Normalización de la deposición	Alimentación durante la enfermedad
1	8 m.	Eutrofia	5	8 k.	Shiga	si	3.ª día	Mucil. arroz-babeurre
2	9 m.	Distrofia	10	7 k.	Flexner	si	3.ª día	Babeurre
3	10 m.	Eutrofia	4	9 k.	Shiga	si	3.ª día	Babeurre
4	11 m.	Distrofia	8	7.200 k.	Shiga	si	3.ª día	Mucil. arroz-babeurre
5	18 m.	Eutrofia	8	11 k.	Flexner	no	3.ª día	Manzanas-babeurre
6	5 m.	Eutrofia	8	6.800 k.	Flexner	si	3.ª día	Babeurre
7	15 m.	Eutrofia	$\frac{1}{2}$ (12 horas)	10.800 k.	Shiga	no	1.ª día	Babeurre
8	18 m.	Eutrofia	5	10.200 k.	Shiga	si	1.ª día	Babeurre
9	15 m.	Distrofia	30	8.800 k.	Shiga	si	2.ª día	Mucil. arroz-babeurre
10	18 m.	Eutrofia	$\frac{1}{2}$ (12 horas)	10.450 k.	Flexner	no	1.ª día	Mucil. arroz-babeurre
11	12 m.	Distrofia	5	8 k.	Shiga	si	2.ª día	Babeurre
12	6 m.	Eutrofia	2	6.100 k.	Flexner	si	1.ª día	Babeurre
13	5 años	-----	6	15 k.	Shiga	si	2.ª día	Manzanas
14	8 m.	Distrofia	10	5.200 k.	Shiga	si	3.ª día	Babeurre
15	1 año	Eutrofia	2	9 k.	Flexner	si	1.ª día	Babeurre
16	22 m.	Distrofia	8	8 k.	Flexner	si	3.ª día	Babeurre
17	10 m.	Eutrofia	2	9.150 k.	Shiga	no	3.ª día	Babeurre
18	16 m.	Distrofia	12	7.800 k.	Shiga	no	2.ª día	Babeurre
19	11 m.	Distrofia	5	7.700 k.	Krusse-Sonne	si	2.ª día	Pecho-babeurre
20	10 m.	Eutrofia	4	9.350 k.	Shiga	si	5.ª día	Babeurre
21	21 m.	Distrofia	20	7.600 k.	Flexner	si	2.ª día	Babeurre
22	9 m.	Eutrofia	5	8 k.	Flexner	si	3.ª día	Babeurre
23	10 m.	Distrofia	4	6.500 k.	Flexner	si	2.ª día	Pecho-babeurre
24	3 m.	Eutrofia	8	4.700 k.	Flexner	si	2.ª día	Babeurre
25	3 m.	Distrofia	30	3.500 k.	Krusse-Sonne	si	3.ª día	Pecho-babeurre
26	18 m.	Atrofia	54	7 k.	Flexner	si	3.ª día	Babeurre
27	8 m.	Eutrofia	1	8 k.	Flexner	no	1.ª día	Babeurre
28	10 m.	Eutrofia	$\frac{1}{2}$ (12 horas)	8.500 k.	Flexner	si	2.ª día	Babeurre
29	15 m.	Eutrofia	2	10 k.	Shiga	si	1.ª día	Babeurre
30	11 m.	Distrofia	8	7.200 k.	Shiga	si	1.ª día	Mucil. arroz-babeurre
31	15 m.	Eutrofia	$\frac{1}{2}$ (12 horas)	7 k.	Shiga	no	1.ª día	Babeurre
32	6 m.	Eutrofia	$\frac{1}{2}$ (12 horas)	7 k.	Flexner	no	1.ª día	Babeurre
33	3 años	Distrofia	20	11 k.	Shiga	si	2.ª día	Babeurre
34	18 m.	Eutrofia	$\frac{1}{2}$ (12 horas)	10.500 k.	Flexner	no	1.ª día	Manzanas
35	9 m.	Distrofia	2	7 k.	Shiga	si	2.ª día	Pecho-manzanas-babeurre

das con sulfoamidotiazol, este agente terapéutico fué de absoluta eficacia, permitiéndonos destacar las siguientes conclusiones:

- 1.º Mortalidad: cero.
- 2.º Tenesmos, cólicos y otras molestias, desaparecen 6 a 8 horas después de la ingestión de la droga.
- 3.º Las deposiciones se reducen en número en las primeras 24 horas, para normalizarse antes de las 72 horas.
- 4.º Los enfermos con síntomas y signos tóxicos, mejoran también de ellos en las primeras 24 horas, lo que lleva a la convicción de que este medicamento posee una acción antitóxica evidente.
- 5.º De acuerdo a nuestra experiencia, nos creemos autorizados a sostener que todo cuadro diarreico que se presenta resistente al sulfoamidotiazol, debe ser considerado como de una etiología no disintérica.

A este respecto, nos parece interesante exponer en transcripción, el resumen de la enfermita M. O. R.

Edad: 10 meses. Procedente de un punto de la campaña donde la disenteria bacilar es endémica. Peso: 6,500 gramos. Alimentada a pecho hasta los ocho meses, edad en que se la desteta por enfermedad infecciosa aguda de la madre, que la obliga a la internación en un hospital. Desde entonces se la alimenta con diluciones de leche. Poco tiempo después, presenta diarreas periódicas que, según manifiestan los familiares, mejoran con la dieta. Cuatro días antes de la internación en nuestro Servicio, presenta una "poussé" diarreica de 8 deposiciones diarias, tipo mucoso, y fiebre. Como los padres notan decaída a la niña, la internan en el Hospital, donde constatamos lo siguiente: Distrofia. Ligera persistencia del pliegue. Fiebre de 38°. Se le indica dieta hídrica por 12 horas. Se la realimenta con pequeñas cantidades de babeurre. A las 24 horas, el examen bacteriológico de materias fecales revela bacterias disintéricas, tipo Flexner. En presencia de este hallazgo, se indica terapia con sulfoamidotiazol que es bien tolerado; pero no tiene una influencia evidente sobre la diarrea, ni sobre el estado general de la criatura. Una semana después, persistían los pañales diarreicos con mucus; el peso había descendido en 200 gramos. Había inapetencia, lo que nos obligó a suspender el sulfoamidotiazol. Temimos entonces, estar ante el primer caso de fracaso de la droga y nuestra sorpresa fué muy grande cuando, cuatro días después, la niña llora persistentemente, revelando el padecimiento de un gran dolor. Aparece un aumento del volumen de las articulaciones de los dedos en las dos manos, con calor y rubicundez. El peso seguía descendiendo, pero en esta época —ya suspendido el sulfamidotiazol—, las deposiciones mejoraron espontáneamente. Se practicó punción en una de las articulaciones que aparentaba fluctuación y se extrajo una pequeña cantidad de líquido para su estudio bacteriológico, el que reveló la presencia del *Bacillus enteritidis* Gaertner (*Salmonella enteritidis*).

Se investiga posteriormente la materia fecal y se constata que el Flexner ha desaparecido; pero que existe aún el mismo agente que se verificó en el derrame articular punzado.

Se podría pensar que la afección fué producida por una infección mixta de Flexner y Bacillus enteriditis de Gartner; pero lo más probable es que el verdadero agente patógeno haya sido el B. Gartner, siendo el B. Flexner, en este caso, un hallazgo casual.

Y es con esta interpretación que creemos dejar aclarado el único aparente fracaso, tenido durante el curso de nuestra experiencia.

Además de los casos de disentería bacilar bacteriológicamente confirmados, tenemos usado el sulfoamidotiazol en diarreas agudas infecciosas, producidas por otras causas. El resultado general fué muy favorable, aunque sin lograr el cien por ciento de éxito. Como a este respecto no hemos realizado el estudio exhaustivo, ni es tal el tema de nuestra comunicación, nos abstenemos de entrar en cuestión tan extensa y compleja, haciendo constar no obstante que ante todo cuadro de diarrea aguda, con o sin carácter disentérico, en época de epidemia, sobre todo, debe administrarse desde el comienzo y lo más rápidamente posible —antes de la misma investigación bacteriológica— el sulfoamidotiazol. Debemos aclarar que en toda diarrea aguda que no responda favorablemente a la dieta, debe administrarse el citado remedio.

No queremos terminar esta comunicación sin destacar un hecho singular: que —como puede observarse en el cuadro adjunto— la gran mayoría de los niños fueron alimentados con sustento artificial, habiéndose utilizado el pecho sólo en aquellos casos de lactantes aun alimentados por las madres.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—COOPER M. E., FURCOLOW M. L., GRAERMER MITCHEL A. y CULLEN E. — *Journal of Pediatrics*. XV. 172. 1939.
- 2.—ARIZTIA A. — *Archivos de Pediatría del Uruguay*. XI. 829. 1940.
- 3.—BAUZA G. — Citado por Ariztia en el trabajo anterior.
- 4.—HORMAECHE Y OTROS. — *Estudios sobre la etiología infecciosa de la diarrea aguda*. Ed. Médica: J. García Morales. Montevideo. 1940.
- 5.—ELKELES, GERARDO. — *Archivos de Pediatría del Uruguay*. XI. 563. 1940.
- 6.—CAREY B. M., J. A. M. A. — CXV. 924. 1940.
- 7.—LAWRENCE C. A. — *Proc. Soc. Biol. and Med.* XLIV. 162. 1940.

- 8.—COOPER L., KELLER H. M. — Proc. Soc. Biol. and Med. XLV. 111. 1940.
- 9.—COOPER L., KELLER H. M. — Journal of Pediatrics. XVIII. 458. 1941.
- 10.—VALDES J. M., SOSA GALLARDO J. B. — Dia Médico. Año XIII. 117. 1941.
- 11.—TAYLOR G. — Journal of Pediatrics. XVIII. 469. 1941.
- 12.—MENCHACA y MOYANO CENTENO. — Archivos Argentinos de Pediatría. XV. 432. 1941.
- 13.—ROSILLO C. — El Dia Médico. Año XIII. 657. 1941.
- 14.—ANDERSON E. V. — Journal of Pediatrics. XVIII. 732. 1941.
- 15.—BARLOW O. W. — Citado por Anderson en el trabajo anteriormente mencionado.