Hospital Luis Calvo Mackenna.
Cátedra de Pediatría del Prof. A. Ariztia.

PROFILAXIS INTRAHOSPITALARIA CON SULFAMERAZINA EN LACTANTES

Por los Dres. TEODORO ZENTENO y OSCAR CORREA B.

En los últimos años ha alcanzado amplia difusión en clínica el uso preventivo de sulfonamidos en pacientes con enfermedad reumática inactiva^{1 2 3 4 5 6}. De la experiencia hasta hoy reunida no parece caber dudas de la alta utilidad de este tipo de profilaxis, el que, sin discusión, ha abierto nuevas perspectivas al niño y adolescente aquejado de dicha afección.

El resultado satisfactorio obtenido con sulfadrogas en el terreno antes mencionado ha despertado interés por conocer qué grado de protección sería posible obtener ante otro tipo de infecciones. Coburn⁷, entre otros, ha dado a conocer estudios realizados en adultos dirigidos a la prevención de infecciones bacterianas de las vías respiratorias superiores. En un alto número de sujetos jóvenes, alistados en la Armada de los Estados Unidos, logró obtener, mediante la administración profiláctica de 1 gramo diario de sulfadiazina, una reducción considerable en la incidencia de procesos respiratorios agudos, entre los cuales se incluían amigdalitis, faringitis, bronquitis, laringitis, angina de Vincent, neumonía en todas sus formas, escarlatina, faringitis séptica y enfermedad reumática. Dicho autor señala que en el grupo de control hubo un número doble de consultas médicas por síntomas respiratorios en comparación con el grupo que recibió sulfadiazina, diferencia que fué aún mayor respecto a

frecuencia de hospitalización, que alcanzó una cifra tres veces superior en los controles. Otro hecho que llamó la atención en este trabajo fué el mayor grado de prevención obtenido en infecciones de origen estreptocócico sobre las producidas por otros gérmenes, siendo la incidencia de procesos debido al estreptococo 11 veces superior en los controles que en los tratados. Watson y colaboradores⁸ han relatado también excelentes resultados en el control de una epidemia de escarlatina con el empleo profiláctico de sulfadiazina.

En cuanto al riesgo que envuelve el uso prolongado de sulfonamidos, la mayoría de los autores están de acuerdo en que él es insignificante. En efecto, tanto las manifestaciones tóxicas como la producción de sensibilización a la droga y desarrollo de resistencia de los gérmenes, se ha visto que son mínimas. Sobre este último punto, por ejemplo, en relación con el cual muchos han adelantado temores, Norris⁹ ha demostrado, en experiencias realizadas en forma cuidadosa, que, por lo que atañe al estreptococo hemolítico, este germen no ofrece cambios en sus características bacteriológicas. En la flora de la garganta de individuos sometidos a profilaxis no pudo comprobar aumento ni en la prevalencia de ningún tipo serológico ni en la proporción de ellos. Tampoco observó modificaciones en la patogenicidad del estreptococo ni en su sensibilidad a la acción de dosis terapéuticas de sulfadiazina, como lo demostraron resultados satisfactorios obtenidos con esta droga en sujetos que contrajeron infecciones estreptocócicas serias. A este mismo respecto son dignas de hacer notar las conclusiones de Baldwin, quien, en un estudio de control de sujetos reumáticos sometidos anteriormente a profilaxis de sulfanilamida, demuestra que no se observa aumento de la susceptibilidad a infecciones estreptocócicas y recidivas reumáticas en los años siguientes a la suspensión de la droga.

Es a base de los estudios antes citados que consideramos de interés investigar la utilidad que pudiera tener el empleo profiláctico de sulfadrogas en lactantes, conocida la relativa alta frecuencia de infecciones que sufre éste y su repercusión sobre el estado nutritivo y salud general.

Plan de estudio.

El material de estudio estuvo constituido por la totalidad de lactantes del Servicio de Asilo del Hospital Luis Calvo Mackenna. Este Servicio, como es de conocimiento, funciona en estrecha conexión con la Casa Nacional del Niño, de donde la admisión de los casos está supeditada a causas sociales, lo que hace que la estada de muchos de ellos sea a menudo prolongada. El estudio cubrió, como se dijo, todos los lactantes de Servicio, de los que separados por parejas, uno recibió sulfadroga y el otro quedó de control. Salvo pareo lo más estrecho posible respecto a edad, no se aplicó ningún otro criterio en la realización de la experiencia, que se inició el 26 de junio de 1947 y se prolongó sin interrupciones hasta el 26 de noviembre del mismo año. Durante el curso de la profilaxis fué nuestra conducta no interferir en forma alguna con el movimiento de altas e ingresos del Servicio, el cual siguió según rodaje de rigor. Esto fué causa, como puede comprenderse, de que muchos lactantes de ambos grupos no completaran el tiempo total del estudio. Debido a esto y con el fin de poder contar al término del trabajo con grupos, en lo posible, lo más estrechamente comparables, se enrolaron en él todos los lactantes ingresados durante su curso, los que eran asignados al grupo de tratados o controles, según correspondiera de la ubicación del lactante dado de alta.

En cuanto a la atención dispensada a los niños durante el tiempo de la experiencia, ella no se modificó de la que como norma se ofrece en el Servicio y todo el Hospital, tanto en lo que se refiere al cuidado individual como a la alimentación, ajustada a los cánones pediátricos corrientes. Con el fin de evitar todo factor de perturbación no se administraron en el curso del estudio productos patentados de minerales y vitaminas ni transfusiones. Respecto a vitamina D, no se alteró la conducta puesta en práctica en el niño asilado, que contempla la administración de 5 gotas dos veces al día de un preparado de concentración corriente, hasta completar 600,000 unidades internacionales, dosis que se repite posteriormente según necesidad. En relación directa con esto mismo debemos hacer presente que no se realizaron movimientos entre el personal de médicos, enfermeras y auxiliares durante el curso del estudio, salvo, naturalmente, los inevitables cambios pasajeros determinados por enfermedades u otras causas. En globo, la experiencia comprendió

31 lactantes en el grupo que recibió sulfadroga y 26 en el de control; la edad de los cuales iba desde 1 mes a 2 años, a excepción de 2 casos, de 32 y 42 meses, correspondientes a lactantes hipoplásicos, cuyas características físicas (7,100 y 3,600 gramos, respectivamente), psíquicas y funcionales, los hacen asimilar a la condición de lactantes pequeños.

Como droga se eligió la sulfamerazina(*), que ofrece ventajas sobre la sulfanilamida, sulfatiazol y sulfadiazina, empleadas en otros estudios, debido a su más lenta eliminación. La dosis de medicamento fué de 0.25 gramo para los lactantes con peso superior a 6 kgrs. y de la mitad de ella para los con peso inferior a dicha cifra. La droga se administró en una sola dosis, dada a las 8 horas. Estas dosis, como puede apreciarse, son ligeramente superiores a las empleadas con igual fin en escolares y adultos, lo que se consideró del caso conocidos los niveles sanguíneos más bajos que se obtienen en la infancia.

A pesar de que las manifestaciones tóxicas, como se dijo, son raras en experiencias de esta índole, se llevó control periódico del recuento de glóbulos rojos y blancos, fórmula leucocitaria, determinación de hemoglobina y examen de orina. En la mayoría de los casos se hicieron también determinaciones de la concentración de sulfamerazina en la sangre, realizadas a intervalos variables después de la administración del medicamento.

Resultados y Comentario.

Estos aparecen expuestos en las tablas y gráfico que se acompañan. En la tabla 1 y gráfico 1 se presentan las diferentes infecciones observadas en ambos grupos durante el tiempo de la experiencia, ordenadas según su frecuencia. En esta lista se han excluido algunos procesos, entre los que figuran, con su respectiva frecuencia para el grupo de tratados y controles, indicada entre paréntesis, sarampión (5 y 6), varicela (9 y 8) y vulvovaginitis gonocócica (3 y 6). Se decidió eliminar las dos primeras enfermedades en atención a su naturaleza etiológica, y la última, por haberse presentado una epidemia de dicha afección en salas en que la distribución por sexo era desigual, con predominio casi absoluto de lactantes mujeres.

(*) Sulfamerazina Lederle, proporcionada gentilmente por la Casa Becker y Saval.

TABLA N° 1

Incidencia mórbida en 31 lactantes tratados con sulfamerazina y 26 controles.

Servicio de Asilo. Hospital Luis Calvo Mackenna. 1947.

Infecciones	Tratados	%	Controles	%
Faringitis	38	41	23	18.9
Rinofaringitis	22	23.6	29	23.8
Rinofaringo-bronquitis	11	11.8	18	14.8
Otitis congestiva	7	7.5	7	5.7
Amigdalitis	4	4.3	2	1.6
Dispepsia para-enteral	3	3.2	3	2.5
Otitis supurada	2	2.1	2	1.6
Abscesos cutáneos y cuero cabelludo	2	2.1	8	6.5
Bronquitis	1	1.1	4	3.3
Dispepsia	1	1.1	5	4.1
Plodermitis	1	1.1	2	1.6
Conjuntivitis purulenta	1	1.1	3	2.5
Amigdalitis pultácea	0		4	3.3
Bronconeumonía	0		3	2.5
Foliculitis	0		3	2.5
Piuria	0		2	1.6
Enterocolitis	0		2	1.6
Adenitis cervical supurada	0		2	1.6
Totales	93	100	122	100

En la tabla 2 se da a conocer el resultado del estudio estadístico del material. Se adoptó, según puede observarse, el término de personas-semana, con el fin de indicar con él de una manera exacta el tiempo de exposición al riesgo de enfermar que corrieron independientemente cada uno de los individuos de los distintos grupos sujetos a la experiencia. Como puede apreciarse en las cifras ofrecidas en esta tabla, este riesgo fué mayor, en 40.69 personas-semana (518.32 - 477.83), en el grupo de los individuos tratados con sulfamerazina. La menor duración de la experiencia o el menor número de personas-semana que integraron el grupo de los controles no deja de ser indiferente para el grupo de los tratados, puesto que es evidente que un mayor número de personas expuestas y sujetas a las condiciones señaladas en nuestro estudio, deben necesariamente correr un riesgo de enfermedad mayor.

Las Tasas Crudas de morbilidad, es decir, la relación entre el número de cuadros nosológicos durante un período determinado de tiempo sobre el total de niños expuestos al

riesgo de enfermar durante el mismo período multiplicado por 1,000, acusa una incidencia menor de casos en el grupo de tratados con sulfamerazina (179.35 %) que en el de controles (255.32 %). Este resultado, sin embargo, no podía, en nuestro caso, ser considerado como definitivo, ya que debíamos eliminar la influencia posible que sobre él pudiera derivar de la distinta composición de grupos del mate-

rial en lo que a edad y número de personas expuestas se refiere, para cuyo objeto se procedió al cálculo de las Tasas Ajustadas. En la tabla mencionada puede verse, en efecto, que mientras el 22.5 % de los niños del grupo de los tratados pertenece al primer trimestre de la vida, sólo el 7.64 % de los niños controles se encuentran en este grupo de edad.

Las Tasas Específicas de morbilidad por edad, o sea, la relación entre la incidencia de los casos registrados en cada grupo de edad sobre el número de personas-semana de individuos expuestos al riesgo de enfermar multiplicada por 1,000, demuestra que el riesgo es evidentemente menor en los tratados (201.3 %) que en los controles (326.7 %). Este resultado tiene aún mayor valor si se considera que es más alto el número de personas-semana expuestas al riesgo de enfermar en el primer trimestre entre los primeros (109.28) que entre los segundos (42.85), en el supuesto que

el medicamento administrado fuese del todo indiferente y la incidencia amagara por igual a las personas de ambos grupos.

Si aplicamos las Tasas Específicas de morbilidad por edad de cada uno de los distintos grupos analizados, tratados y controles, a una población tipo, con el objeto de determinar cuál hubiera sido el número de personas afectadas en esta nueva población si en ella se hubiera dejado de sentir la fuerza de morbilidad que afectó independientemente a los tratados y controles en sus diferentes grupos etarios, obtendríamos, en términos teóricos, el número de individuos que enfermarían en esta nueva población. Ahora, la suma de estas cifras, que representan individuos, puestas en relación con la población standard, nos permitiría conocer la relación existente entre ambas fuerzas de morbilidad, que, aunque actuando en forma independiente, manifestarían su verdadera potencialidad reflejada de una manera precisa frente a los individuos de una población común. En nuestros cálculos hemos adoptado como población standard la suma de las cifras que integran las personas-semana de cada uno de los distintos grupos de edades. Con las cifras así obtenidas, transformadas en tasas (Tasas Ajustadas), hemos podido precisar que existe una tasa de mayor morbilidad en los individuos que pertenecen al grupo de los controles (274.63 %), con evidente ventaja para los tratados (181.34 %), hecho que no era posible deducir de la inspección simple o del estudio superficial que se deriva de la expresión numérica de las Tasas Crudas (255.32 % y 179.35 %, respectivamente).

Las Tasas Crudas de morbilidad (relación entre el número de enfermedades presentadas sobre el total de personas-semana multiplicada por 100) dan para el grupo de los tratados una incidencia de 17.93 % y para los controles de 25.53 % y las tasas ajustadas valores de 18.13 % y 27.46 %, respectivamente. La diferencia entre estos últimos porcentajes es de 9.33 %, cifra que es superior a la observada en el cálculo hecho a base de las tasas crudas (7.6 %) y sobre la cual es necesario penetrar en su significado estadístico. La D. S. de 18.13 % del grupo de los tratados es igual a $\sqrt{2.8625}$, la de 27.46 % del grupo de los controles a $\sqrt{4.1687}$ y la D. S. de la diferencia de ambos porcentajes a $\sqrt{2.8625 + 4.1687}$, esto es, a $\sqrt{7.0312}$, operación cuyo resultado (sigma) es igual a 2.65. Ahora, la diferencia entre ambos porcentajes, 9.33 % (X) (27.46 — 18.13), medida en términos de la D. S. de la diferencia entre ellos, 2.65 (b), es igual

a 3.5 (X/6), valor que como expresión en el análisis estadístico es de alta y significativa importancia¹⁰.

En efecto, el cálculo de las probabilidades (Tablas de la probabilidad integral)¹¹ permite deducir, que un hecho de la naturaleza del antes mencionado, una diferencia de 9.33 %, podríamos observarlo como fruto de la casualidad 4 veces en 10,000 ensayos semejantes. En otros términos, si nos fuera

TABLA Nº 2

Incidencia morbi-mortal observada en un grupo de 31 lactantes tratados con Sulfamerazina y 26 controles. Tasa ajustada												
Sección Aseo Hospital Calvo Mackenna Año 1947												
Edad en meses	Tratados con Sulfamerazina				Controles				Población standard	Mortalidad de casos		
	Nº niños	Personas expuestas semana	Int. de enfermos	Tasa mortalidad %	Nº niños	Personas expuestas semana	Int. de enfermos	Tasa mortalidad %		Tratados	Controles	
< 3	7	109.28	12	201.31	2	42.85	14	326.72	152	31	50	
3 - 5	3	81.42	10	194.47	4	86.71	26	303.34	137	27	42	
6 - 8	8	162.85	24	147.37	8	145.71	33	226.47	309	40	70	
9 - 11	4	66.42	11	165.61	3	40.71	17	417.58	107	18	44	
12 - 23	9	128.55	25	202.25	7	120.	27	225.	249	91	56	
> 24	0				2	42.85	5	116.68				
Total	31	518.52	95		28	477.63	122		954	173	262	
Tasa cruda tratados				179.35 %	Tasa ajustada tratados				181.34 %			
Tasa cruda controles				255.32 %	Tasa ajustada controles				274.63 %			

dado repetir esta experiencia en las mismas condiciones planteadas en nuestro trabajo, sujetas al mismo período de observación y la droga no dejase de ser indiferente, obtendríamos una diferencia en los porcentajes igual o superior a la encontrada entre ambos grupos en apenas 4 veces en 10,000 ensayos sucesivos, como resultado de las variaciones del azar. Si se pretende aceptar este hecho como posible, se debe reconocer, sin embargo, que su producción se halla sujeta a una probabilidad muy remota y se debe concluir, entonces, que la droga modifica de una manera substancial la situación de uno de los grupos sujetos a la experiencia en el sentido que evita, previene o disminuye en parte el riesgo del individuo expuesto a una determinada enfermedad.

Respecto a reacciones tóxicas de la sulfamerazina, debemos hacer presente que ellas no se observaron en el curso del estudio. En efecto, no se presentaron manifestaciones cutáneas, fiebre de droga, vómitos ni otros signos y síntomas que se describen durante la administración de sulfonamidos. En cuan-

to a alteraciones del hemograma, en ningún caso vimos establecerse anemia ni tampoco descensos del recuento de glóbulos blancos a límites patológicos. En un lactante en quien antes de la iniciación de la experiencia existía un recuento de 6,400, éste descendió durante los dos primeros meses de profilaxis a 4,600, para posteriormente ascender en forma espontánea a 7,200, cifra alrededor de la cual se mantuvo en adelante. En este paciente, por lo demás, el porcentaje de granulocitos en ningún momento hizo pensar en efecto tóxico de la droga, ya que de 57 % que existían al comienzo, descendieron a 49 %, para posteriormente subir a 72 %. En los casos restantes tampoco se observó nada anormal en el número de ellos y así, al lado de lactantes que mantuvieron o aumentaron su cifra, hubo otros en los que se acusó ligero descenso. A este respecto es digno de mención un caso en que de 8 granulocitos que presentaba al empezar el estudio (recuento de 8,800), ellos ascendieron a 17 a los dos meses y a 20 al finalizar la experiencia, sin evidenciarse casi cambios en el número total de elementos blancos (8,200).

Igual observación cabe referente al efecto de la sulfamerazina sobre las vías urinarias. Salvo indicios de albúmina y escasos glóbulos rojos encontrados en forma pasajera en algunos casos, en la mayoría el examen de orina fué a repetición totalmente negativo.

La determinación de la sulfamerazina se hizo, como se declaró, a intervalos variables después de la administración de la droga. En muestras obtenidas minutos antes de dar la dosis diaria, es decir, casi 24 horas después de la ingestión del medicamento, se comprobaron niveles sanguíneos que iban de indicios en algunos, la minoría, a concentraciones de 0.5, 1, 1.5 y 2 miligramos por ciento, en el resto. Niveles más altos, variables entre 2 a 5 miligramos, se encontraron en determinaciones realizadas 4 horas después de la administración de la droga y cifras ligeramente más bajas, entre 2 a 4 miligramos, a las 8 horas de aquélla. Se hicieron extracciones a estos dos últimos intervalos, con el fin de conocer las concentraciones más altas a que pudiera llegar la droga, conocido el estudio de Forbes y colaboradores¹², en que se demuestra que bajo los dos años, el nivel sanguíneo máximo de la sulfamerazina, cuando se administra per os, se alcanza a alrededor de las 4 horas y sobre dicha edad entre las 6 y 8 horas.

Finalmente, otro punto al cual debemos también referirnos, es al comportamiento de los casos bajo profilaxis frente

a dosis terapéuticas de sulfonamidos. Cuando recién se inició la administración profiláctica de sulfadrogas en la enfermedad reumática inactiva se abrigaron serios temores de que con el uso continuado del medicamento se crearan condiciones favorables para el desarrollo de resistencia de algunas especies microbianas en forma tal que el empleo de dosis terapéuticas corrientes de él no se acompañara de respuesta clínica. Ya en un comienzo hicimos ver, a base de la opinión de varios autores, la rareza de esta posibilidad, lo que se confirmó en nuestro estudio. En efecto, en ninguno de los numerosos casos que debieron ser sometidos a tratamiento con sulfonamidos según pauta acostumbrada, debido a la aparición de infecciones de importancia, se observó respuesta que pudiera hacer sospechar el desarrollo de resistencia microbiana.

Resumen y Conclusión.

Se da cuenta de un estudio sobre uso profiláctico de la sulfamerazina, en un grupo de 31 lactantes (518.52 personas-semana), cuya evolución se compara con la de 26 (477.83 personas-semana) que sirvieron de control. La experiencia abarcó un período de 5 meses, tiempo durante el cual tanto los niños tratados como los controles estuvieron sujetos a iguales condiciones de ambiente, alimentación y atención médica y de enfermería. La droga se administró en dosis de 0.25 gramo al día, dada de una vez, en lactantes con peso superior a 6 kgrs. y de la mitad de ella en aquéllos con peso inferior a dicha cifra y tanto en unos como en otros se llevó un control cuidadoso clínico y de laboratorio, incluido en esto último hemograma y examen de orina.

Del análisis del material se desprenden los siguientes hechos:

1. La droga fué bien tolerada y no se observaron signos ni síntomas de toxicidad durante su administración.
2. Durante el tiempo de la experiencia, se comprobó una incidencia menor de infecciones en los tratados (18.13 %) que en los controles (27.46 %), diferencia que es estadísticamente significativa ($X/6 = 3.5$).
3. La sulfamerazina, empleada en las condiciones expuestas en el trabajo, demuestra ser eficaz en disminuir las tasas de incidencia de un determinado tipo de infecciones en un grupo de niños hasta los dos años de edad.

Summary and Conclusion.

An experimental study on the prophylactic use of sulfamerazine in infants is reported. The work embraced 31 infants (518.52 patient weeks) to whom sulfamerazine was given (0.125 and 0.25 gm., according to the body weight) in a single daily dose and 26 infants (477.83 patient weeks), taken as controls. The study was extended throughout five months, during which time the children of both groups were under the same environmental, feeding and medical and nursing care conditions.

The analysis of the work permits to point out the following:

1. Sulfamerazine was well tolerated and no toxic reactions were encountered.

2. It was observed a lower incidence of infections in the treated group (18.13 %) than on the control one (27.46 %), difference which is statistically significant ($X/t = 3.5$).

3. Sulfamerazine, given under the conditions settled in the study, demonstrates to reduce the rates of incidence of various kinds of infections in a group of children up to two years of age.

Bibliografía.

- 1.—COBURN, A. y MOORE, L. — The prophylactic use of sulfanilamida in streptococcal respiratory infections, with special reference to rheumatic fever. *J. Clin. Investigation* 18: 147, enero de 1939.
- 2.—THOMAS, C.; FRANCE, R. y REICHSMAN, F. — The prophylactic use of sulfanilamide in patients susceptible to rheumatic fever. *J. A. M. A.* 116: 551-560, 15 de febrero de 1941.
- 3.—DODGE, K.; BALDWIN, J. y WEBER, M. — The prophylactic use of sulfanilamides in children with inactive rheumatic fever. *J. Pediat.* 24: 483-501, mayo de 1944.
- 4.—WOLF, R.; RAUH, L. y LYON, R. — The prevention of rheumatic recurrences in children by the use of sulfathiazole and sulfadiazine. *J. Pediat.* 27: 516-520, diciembre de 1945.
- 5.—BALDWIN, J. — Follow-up study in rheumatic subjects previously treated with prophylactic sulfanilamide. *J. Pediat.* 30: 67-71, enero de 1947.
- 6.—BALDWIN, J. — Sulfadiazine prophylaxis in children and adolescents with inactive rheumatic fever. *J. Pediat.* 30: 284-288, marzo de 1947.