

Hospital Central "J. B. Iturraspe", Departamento de Salud Pública

## LA SULFAPIRAZINA EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME TOXICO DEL LACTANTE DIARREICO

POR EL

DR. FRANCISCO MENCHAGA  
Médico-Jefe de la Clínica del Niño

SUMARIO.—*I. Introducción. II. Propiedades químicas. III. Estudios experimentales. IV. Absorción, distribución y excreción. V. Toxicidad. VI. Su empleo en la Clínica. VII. Nuestras observaciones. VIII. Conclusiones. XI. Bibliografía.*

### I. INTRODUCCION

Habiéndonos dedicado desde hace algún tiempo al estudio de la terapia antiinfecciosa de los trastornos diarreicos infantiles mediante las sulfamidas, hacemos ahora una nueva contribución comunicando los resultados alcanzados con la sulfapirazina.

Fácil resulta apreciar que la sulfamidoterapia de los diarreicos es capítulo que no termina de cerrarse, pues la investigación farmacológica nos va proveyendo sucesivamente diversos derivados cuyo valor curativo deberá ser establecido definitivamente mediante la contribución de los pediatras prácticos.

Tal vez sea oportuno destacar aquí que los propugnadores del uso de sulfamidas en las diarreas infantiles, no nos alejamos del criterio fundamental que debe guiar al pediatra frente al lactante diarreico, criterio de nutrólogo, cuyo fin principal es conseguir la armonía funcional y orgánica del pequeño paciente restableciendo a su normalidad los intercambios metabólicos alterados. Agregar sulfonamidas al tratamiento higiénico-dietético, no es sino emplear un medio más en la lucha contra las modificaciones humorales y tisurales que la infección enteral o parenteral es capaz de ejercer sobre los fenómenos nutritivos esenciales.

### II. PROPIEDADES QUIMICAS

La sulfapirazina es un derivado de la sulfanilamida de la cual se deriva por sustitución de un núcleo pirazina en la posición N<sup>1</sup>.

Es un isómero de la sulfadiazina que fué sintetizado por Ellingson, guiado en su investigación por la poca toxicidad que tiene la pirazina ácida monocarboxílica.

Es una sustancia cristalina, blanca, no muy soluble en agua (más

o menos 5 mg. %). Su derivado acético tiene igual solubilidad en agua. Ambos son muy solubles en medio alcalino. A un Ph 7,5 ya son solubles.

Tanto la sulfapirazina como la acetilsulfapirazina no tienen gusto y su solución acuosa al 10 % tiene un Ph de 9,3.

Según Ellingson<sup>1</sup>, la 2-N<sup>4</sup>-acetilsulfanilamidopirazina, m. p. 250-252° (dec.), fué obtenida haciendo actuar p-acetaminobenzenesulfonyl chloride con 2-aminopirazina en piridina. Este compuesto fué desacetilizado por hidrólisis, dando 2-sulfanilamido pirazina, m. p. 255-257° (dec.). Ambos compuestos son incoloros e inodoros. Cuando el último de ellos es suspendido en etanol y tratado con hidróxido de sodio se obtiene la sulfanilamidopirazina sódica. La solubilidad de la 2-sulfanilamidopirazina y su derivado acetilado en 100 cm<sup>3</sup> de agua, a 37° es de 5,2 y 5,6 mg, respectivamente. Tiene, pues, una buena propiedad de la cual carecen muchos sulfonamídicos.

El Ph de la solución al 10 % de la sulfapirazina sódica en solución fisiológica es de 9,3. Las sales sódicas de la sulfapiridina, del sulfatiazol y de la sulfapirimidina dan valores de 10,7, 10,0 y 10,2 según Feinstone<sup>2</sup>.

Dice Ellingson que la sulfapirazina por él encontrada sería la única "sulfa-para-diazina", así como la sulfadiazina es una de las tres posibles "sulfa-meta-diazina".

### III. ESTUDIOS EXPERIMENTALES

En abril de 1941, W. Reizziss<sup>3</sup> comunicó a la Sección Química Médica de la Sociedad Química Americana, la efectividad de la sulfapirazina contra la infección de los ratones por neumococo tipo II.

Si se inyecta en el peritoneo de la laucha dosis de 0,50 g de sulfapirazina por kg de peso, sobreviven sin síntoma alguno los animales experimentados.

La dosis intraperitoneal de 1 g por kg de peso causó la muerte dentro de las 24 horas subsiguientes.

A cuatro perros se les administró sulfapirazina diariamente 2 g durante 40 días. Se constató buena tolerancia como así también un aumento de peso satisfactorio.

Las experiencias realizadas en ratas, perros y monos han confirmado la escasa toxicidad de la sulfapirazina.

El estudio experimental de la actividad bacteriostática de la sulfapirazina empleando diversos tipos de neumococo ha provisto resultados que se han comparado con los obtenidos mediante el empleo de la sulfapiridina, sulfatiazol y sulfadiazina. Se toman cepas de neumococo I, II y III en su máxima virulencia-habiendo sufrido 100 pases en lauchas normales. A estas cepas se las había usado desde hacía cerca de dos años tanto "in vivo" como "in vitro" en experiencias con sulfonamidas de manera que sus respuestas a estas drogas podrían establecerse con bastante certeza. Así Schmidt, Hilles, Dettwiler y Starks<sup>4</sup> habían com-

probado que el neumococo tipo I era moderadamente sensible "in vivo", mientras que los tipos II y III eran moderadamente resistentes.

Para comparar la acción de la sulfapirazina con la sulfapiridina, el sulfatiazol y la sulfadiazina se tomaron 260 lauchas blancas con un peso entre 18 y 22 g, a las cuales se les inoculó intraperitonealmente 10 cm<sup>3</sup> de un cultivo de 12 a 14 horas de los neumococos I, II, y III. Fueron dejados como control, sin tratamiento alguno 20; los demás fueron repartidos en cuatro grupos de 60 que recibían una de las drogas a experimentar. De esas 60 lauchas, a 30 se les administraba por sonda estomacal el fármaco a razón de 5 mg en suspensión en acacia al 10 % a las 2, 8, 14 y 22 horas de la infección y cada 8 horas durante un máximo de 5 días. En otras 30 la dosis, administrada con el mismo plan, era de 10 mg.

Los resultados alcanzados demostraron que contra el neumococo I o sea, el más sensible de los tres tipos, la dosis de 5 mg de sulfapirazina y sulfadiazina curaron el 87 y 80 % de las luchas respectivamente, mientras que dosis iguales de sulfapiridina y sulfatiazol sólo curaron un 37 %. Ninguna de las cuatro drogas curó un número significativo de lauchas infectadas con neumococo tipo II y III que tenían una moderada resistencia.

La sulfapirazina y la sulfadiazina prolongaron la vida más que la sulfapiridina y el sulfatiazol.

En la experiencia con el tipo II las lauchas tratadas con 5 mg de sulfapirazina y sulfadiazina vivieron un promedio de 164 horas, mientras que aquellas tratadas con dosis similares de sulfapiridina y sulfatiazol solo sobrevivieron 114 y 72 horas, respectivamente. Es interesante destacar que las dosis de 5 mg de sulfapirazina fueron casi tan efectivas como las de 10 mg. Esta también es una característica de la sulfadiazina.

También han experimentado la sulfapirazina contra el neumococo con resultados satisfactorios.

Schmidt, Ruegsegger, Sesler y Hamburger<sup>5</sup>, han estudiado la inhibición que sobre el crecimiento de diferentes tipos de neumococo tiene la sulfapirazina, sulfadiazina, sulfatiazol, sulfapiridina "in vitro".

Los resultados alcanzados pusieron en evidencia que contra los tipos I y II experimentados la sulfapirazina resultó tan efectiva como el sulfatiazol, pero menos que la sulfapiridina y sulfadiazina, especialmente esta última. Contra el tipo III la sulfapirazina fué apenas menos efectiva que el sulfatiazol, igual que la sulfapiridina y más que la sulfadiazina.

Raiziss, Severac y Moetsch<sup>6</sup>, en 1942, indicaron las investigaciones de la sulfapirazina en su acción contra el strepto B-hemolítico.

También Marshall, Litchfield y colaboradores<sup>10</sup>, estudiando la acción de 8 sulfonamidas contra el neumococo y el streptococo, encontraron que la sulfapirazina era la más activa contra el neumo y la sulfapiridina contra el estreptococo.

Schmidt y Sesler<sup>11</sup>, médicos del Christ Hospital, de Cincinnati, han estudiado la actividad de la sulfapirazina en la infección experimental mediante el streptococo beta-hemolítico, comparando la acción de la sulfadiazina, el sulfatiazol, la sulfapiridina y la sulfanilamida.

Las cepas de streptococo fueron provistas por Perrin H. Long, de la Jhon Hopkins University, y Morton Hamburger Jr., de Rantoul, Illinois. Se llegó a las siguientes conclusiones: a) contra la infección por la cepa denominada C203 una sola dosis masiva de sulfapirazina era considerablemente más efectiva que dosis similares de sulfatiazol, sulfapiridina y sulfanilamida, aunque resultaba idéntica a la de la sulfadiazina; b) contra la infección por la misma cepa, dosis pequeñas repetidas de sulfapirazina eran más efectivas que dosis similares de sulfatiazol, sulfapiridina y sulfanilamida; en general a menos dosis era mayor la efectividad de la sulfapirazina y la de la sulfapiridina, sulfanilamida y sulfatiazol; c) contra las infecciones con cuatro cepas recién aisladas de estreptococos, todas las cuales eran más susceptibles a las sulfonamidas que la cepa C203, la actividad de dosis repetidas de pequeñas cantidades de sulfapirazina era mucho más grande que las de sulfatiazol, sulfapiridina y sulfanilamida e igual que la de la sulfadiazina.

También estudiaron Schmidt y Sesler las concentraciones sanguíneas de sulfapirazina. Observaron que esta droga se diferenciaba de la sulfadiazina, sulfatiazol, sulfapiridina y sulfanilamida en diferentes aspectos. En primer lugar la concentración máxima de sulfapirazina en sangre, cuando se la administraba en pequeñas dosis, fué mayor que la de las demás sulfonamidas, excepto la sulfadiazina.

También se pudo apreciar que el nivel de sulfapirazina en sangre ascendió en menor escala al aumentar la dosis que cuando se administraron las otras drogas, resultando que la concentración máxima de la dosis más alta fué menor que la de las otras sulfonamidas, experimentadas. . . Pudo apreciarse asimismo que las concentraciones sanguíneas de sulfapirazina se mantuvieron en un nivel uniforme por un período de tiempo más largo que con los demás sulfamidados.

Schmidt y Sesler concluyen que de sus experiencias puede deducirse para la infección estreptocócica una actividad superior de la sulfapirazina y también de la sulfadiazina en comparación con dosis iguales de sulfapiridina, sulfatiazol y sulfanilamida. Ello se debería a que la característica absorción y excreción de aquellas dos drogas permitiría el mantenimiento de una concentración sanguínea efectiva en el período que media entre las tomas del medicamento. Se apoyan en que la actividad de las cinco drogas consideradas fué igual cuando el promedio de concentración sanguínea era el mismo.

H. J. White<sup>12</sup>, en su laboratorio del John Hopkins ha demostrado que contra el bacilo coli, "in vivo", la sulfapirazina tiene una acción similar a la sulfadiazina.

Cooper y Keller<sup>13</sup>, que tanto han trabajado en la experimentación sulfamídica, establecieron la efectividad de la sulfapirazina contra la *Shigella paradysenteriae*, observándose mayor actividad bactericida y bacteriostática contra ciertas cepas sulfamidorrresistentes.

#### IV. ABSORCION, DISTRIBUCION Y EXCRECION

La absorción de la sulfapirazina parece cumplirse con mayor lentitud que otros compuestos sulfamidados. Los estudios experimentales hechos al respecto, han demostrado una serie de particularidades de esta droga.

Dando por boca una dosis de 4 g se encuentra entre las 4 y las 8 horas subsiguientes un promedio máximo en sangre de 2,7 mg por 100 cm<sup>3</sup>. A las 24 horas se encontraba aún 1 mg. Se pudo apreciar que no había diferencia entre la administración en forma de tabletas o en polvo. Cuando la dosis inicial de 4 g era seguida por 1 g cada 4 horas, se mantenían niveles sanguíneos de alrededor de 6 mg de sulfapirazina libre por 100 cm<sup>3</sup>. Si las dosis de 1 g subsiguientes se administraban cada 6 horas, esos promedios sanguíneos bajaban a 4 ó 5 mg por 100 cm<sup>3</sup>. La sulfapirazina sódica se absorbe más rápidamente que la forma ácida.

Si en vez de ser administrada "per os" se inyecta por vía venosa como sulfapirazina sódica, se ve que la eliminación es relativamente lenta. Inyectando 4 g de sulfapirazina sódica y dosando los niveles sanguíneos a las 4, 8, 12, 24 y 48 horas desde la administración del fármaco, se puede apreciar que a las 8 horas el nivel promedio es de 6 mg por 100 y de 3 mg a las 12 horas. Hasta las 72 horas se pudieron apreciar aún trazas de sulfapirazina en sangre.

En el líquido céfalorraquídeo la concentración fué aumentando hasta las 12 horas en que había de 50 % a 60 % de lo hallado en sangre.

Estas observaciones se hicieron en pacientes que no tenían infección del sistema nervioso central.

En las cavidades pleurales y peritoneal la sulfapirazina alcanza niveles aproximados a los sanguíneos. En algunas circunstancias resultan superior a éstos. Resultados similares proporcionó el material tomado de sinoviales y de la cámara anterior del ojo. En la leche y en la saliva las cantidades apreciadas fueron mínimas.

El promedio de droga acetilada en sangre nunca excedió del 30 %. En el plasma se encuentra doble cantidad de sulfapirazina que en los eritrocitos, o sea en proporción similar a la sulfadiazina y al sulfatiazol.

En lo referente a su eliminación, Hamburger y sus colaboradores de Cincinnati<sup>(14)</sup>, han podido establecer que del 35 % al 50 % de los 4 g de sulfapirazina inyectada endovenosa, se eliminan durante las primeras 24 horas. De un 20 % a un 25 % se eliminan en las 24 horas subsiguientes y sólo un 5 % en el tercer período de 24 horas. De la

sulfapirazina inyectada se elimina por la orina el 70 %. Esta forma de eliminación recordaría la establecida para el sulfametiltiazol.

En un sujeto se comparó la eliminación de la sulfapirazina con la de la sulfadiazina y del sulfatiazol, observándose que la más rápida resultó la del sulfatiazol, menos rápida la sulfadiazina y más lenta la sulfapirazina.

En las orinas alcalinas la sulfapirazina resultó mucho más soluble que en las ácidas.

Parecería, según Hamburger, que la eliminación lenta se debería a que después de filtrada a través del glomérulo buena parte de la sulfapirazina se reabsorbería.

H. L. Barnett, A. M. Perley, G. B. Forbes y D. Goldring<sup>16</sup>, estudiaron la absorción de la sulfapirazina en los niños que por diversas afecciones atendían en "St. Louis Children's Hospital" y en el "City Isolation Hospital". Dando una dosis inicial de 0,10 g por kilo de peso y siguiendo con 0,20 por kg y por día en cuatro dosis, se apreció un nivel sanguíneo promedio de 4,3 mg por 100 cm<sup>3</sup>. En los mayores de 2 años tal cifra fué de 5,3, mientras que en los menores de esa edad alcanzó sólo a 3,3. Después de una inyección subcutánea única de 10 cm<sup>3</sup> por kg de peso, de solución al 1 % de sulfapirazina sódica, se observó que los niveles sanguíneos más altos se alcanzaban entre la segunda y tercera horas subsiguientes a la inyección. Una alta concentración sanguínea se alcanzó después de una dosis inicial de 40 cm<sup>3</sup> por kg de peso de solución al 5 % seguida cada 8 ó 12 de 20 cm<sup>3</sup> por kg, de solución al 0,5. Se pudo apreciar que en algunos casos los niveles en sangre habían aumentado, mientras que en otros había alguna progresiva declinación de ellos. Barnett y sus colaboradores creen que de sus observaciones puede deducirse que la inyección subcutánea de sulfapirazina sódica, ofrece algunas ventajas bien definidas sobre la vía endovenosa, especialmente en los niños.

Estos observadores estudiaron también la concentración de sulfapirazina en líquido céfalorraquídeo de los niños que recibían este fármaco, relacionándolo con la concentración de la droga en el plasma sanguíneo. Encontraron una proporción menor que la hallada por Hamburger, quien da para céfalorraquídeo de un 50 % a 60 % de la sulfapirazina en sangre total. La proporción media de Barnett es de un 64,4 % de la concentración en plasma, que equivaldría a un 76,2 % de la sulfapirazina de la sangre total.

#### V. TOXICIDAD

La toxicidad de la sulfapirazina sería baja para el hombre y los animales superiores según Ruegsegger J. M., Hamburger, Turk A. S., Spies T. D. y Blankenhorn M. A. (\*).

En perros a los cuales se ha mantenido con grandes dosis de sulfapirazina sódica durante dos meses, se ha conseguido producir cálculos renales en los cuales un 75 % eran de droga no conjugada.

La inyección intramuscular de sulfapirazina sódica hecha demasiado rápida o usando soluciones defectuosas puede determinar colapso o síntomas por parte del sistema nervioso central.

En algunas oportunidades se han podido apreciar diversos grados de irritación renal. A veces sólo una hematuria microscópica, otras una eliminación considerable de sangre por la orina. Si no se toman las medidas correspondientes puede llegarse hasta la anuria. Para evitar estos trastornos es menester administrar diariamente gran cantidad de líquido si es posible con bicarbonato de sodio (2 a 10 gramos por día). Ante una hematuria es necesario suprimir la sulfapirazina, hasta tanto pase el trastorno.

Algunas alteraciones hemáticas han sido constatadas, aunque en casos muy raros por cierto. Generalmente es una leucopenia. Por esta razón se aconseja en los 10 días de cura hacer recuento globular cada tres días.

Muy especialmente se han observado erupciones del tipo "rash".

Con poca frecuencia se ha encontrado fiebre que pueda ser atribuida a la administración de sulfapirazina. Resulta difícil el diagnóstico diferencial con la fiebre producida por la infección que se está combatiendo.

Los vómitos y las náuseas son de rara observancia. Ni se han comunicado otras reacciones tóxicas como ser neuritis periféricas, hepatitis, cianosis y acidosis.

Los signos clínicos de toxicidad hallados por Barret, Perley, Forbes y Goldring<sup>16</sup>, han sido poco significativos; sólo en el 1,9 % hubo fiebre atribuible a la droga. Vómitos, ni leucopenia, ni "rash" no han sido constatados. En dos casos hubo hematuria macroscópica lo que representa el 0,78 % de los casos tratados. Hematuria microscópica sin ningún otro síntoma sólo hubo en un 7,8 % de los pacientes cuyo nivel en sangre de sulfapirazina tenían como valores promedios de 15 mg %. En los que este promedio era de 32,9 mg la hematuria microscópica fué del 17,5 %.

#### VI. EMPLEO EN CLINICA HUMANA

Las primeras aplicaciones de la sulfapirazina en la especie humana se deben a Ruegsegger y sus colaboradores de Cincinnati y Raizin, Clemence y Freifelder<sup>(18)</sup>. Ambos grupos de investigadores experimentaron la nueva droga en la neumonía a neumococo. Ruegsegger, Hamburger Jr., Turk, Spies y Blakenhorn trataron 22 pacientes con esa afección (tres de los cuales tenían hemocultivo positivo), mediante la sulfapirazina de la cual diera como dosis inicial de 2 a 4 gramos, siguiendo luego con 1 gramo cada 4 horas hasta que el enfermo estuviera sin fiebre durante dos días. Los 22 pacientes se curaron sin complicaciones. Dentro de las 18 horas siguientes a la iniciación del tratamiento, todos mostraron mejoría clínica. En cuatro el primer síntoma que mejoró

fué la puntada de costado. En doce la temperatura bajó entre las 12 y las 24 horas de la iniciación de la cura. No se constatan reacciones de carácter tóxico atribuibles a la droga. No hubo vómitos ni náuseas. Los hemogramas, ni los análisis de orina revelaron alteración alguna. No se puede apreciar preferencia del fármaco por las infecciones por un tipo determinado de neumococo.

Posteriormente Ruegsegger, Brookens, Hamburger Jr., y Gruper (19) comunican su experiencia con la sulfapirazina en 105 afectos de neumonía a neumococos internados en el Hospital General de Cincinnati. Los pacientes eran examinados diariamente por uno de los autores de la investigación. La constatación de la neumonía "típica" se hizo por la anamnesis, el examen clínico y la radiografía. De cada enfermo se obtuvo hemocultivo y examen de esputo antes de la quimioterapia. Entre marzo de 1941 y junio de 1942 el 40 % de los ingresados con neumonía al hospital fueron tratados con sulfapirazina y el resto con sulfatiazol. A los que no reaccionaban pronto a la quimioterapia o que ingresaban en el 4º ó 5º día de su enfermedad se les aplicaba suero antineumocócico. En el 70 % de los 105 casos tratados con sulfapirazina los tipos de neumococos constatados fueron los I, II, III, V, VII y VIII. En el 23 % se pudo establecer bacteriemia.

En la primera parte del desarrollo del estudio se comenzó con una dosis de 2 a 4 g "per os", siguiendo con 1 g cada 4 horas. Después se empezó con 4 g intravenosos (solución al 5 % de sulfapirazina sódica) siguiendo con 1 g cada 4 horas. Como en algunos pacientes se constató alguna intoxicación por parte del filtro renal, esta dosis de mantenimiento se dió cada 6 horas.

Todos los pacientes salvaron, excepto 4. En estos pacientes que fallecieron, se constató bacteriemia; y menos uno, todos eran mayores de 50 años.

A continuación transcribimos el cuadro que hemos tomado del trabajo de Ruegsegger, donde se comparan los resultados alcanzados con la sulfapirazina con los obtenidos mediante el sulfatiazol.

	Sulfatiazol	Sulfapirazina
Total .....	132	105
Fallecidos .....	9	4
Mortalidad % .....	7	4
Casos sin bacteriemia ...	107	69
Fallecidos .....	4	0
Mortalidad % .....	4	0
Casos con bacteriemia ...	26	24
Fallecidos .....	5	4
Mortalidad % .....	19	17

La temperatura descendió en todos los casos entre las 12 y 24 horas. Resultó evidente la rapidez con que se negativizaron los hemocultivos de

los bacteriémicos. Ningún paciente desarrolló complicación de la neumonía mientras estaba en tratamiento. Dos enfermos fueron admitidos al hospital trayendo complicaciones purulentas: uno con líquido pleural infectado y otro con una pioartrosis de la rodilla y de la articulación esternoclavicular. Las pioartrosis retrocedieron sin tratamiento quirúrgico, pero éste fué necesario cumplirlo en el caso de empiema. En tres casos se constató delirio, pero la readministración de la droga en iguales dosis no causó repetición del síntoma. En una oportunidad hubo náuseas y vómitos y en dos fiebre atribuible a la droga. Un paciente mostró una erupción morbiliforme que no pudo reproducirse en la convalecencia cuando se reinstuyó la sulfapirazina. En ninguna oportunidad hubo ictericia o cianosis. No se constataron alteraciones de importancia en el hemograma. En cinco de 57 pacientes que recibieron sulfapirazina a razón de 6 g por día se apreció elevación de la urea en sangre junto con dolor de flanco, hematuria y oliguria. Ninguno de estos cinco pacientes mostró signos clínicos de uremia y en dos de los casos el nivel de urea sanguínea volvió a sus cifras normales con la supresión de la droga y el aumento de ingestión de líquido. En 44 enfermos con 4 g diarios no se encontraron signos de irritación renal de importancia; sólo algunos hematíes se encontraron al examen microscópico del sedimento en 6 casos.

M. D. Hamburger (Jr.), L. H. Smith, J. M. Ruesgsseger, C. L. Sessler y E. Grupen<sup>20</sup>, han relatado un caso ciertamente interesante. Se trataba de un paciente afecto de endocarditis por neumococo tipo VII que fué tratado con sulfapirazina durante 6 meses al cabo de los cuales falleció. Periódicamente se iba examinando la sulfomidorresistencia que mostraba el microorganismo. Antes de iniciar la quimioterapia el germen no desarrollaba en medio que no tuviera más de 2,5 mg de sulfapirazina por 100 cm<sup>3</sup>, mientras que al cabo de cinco meses de tratamiento se obtuvieron desarrollo positivo en medios que tenían 80 mg de esta droga. Los autores concluyen que es menester tener presente en los tratamientos prolongados la posibilidad del aumento de la sulfomidorresistencia del microorganismo infectante.

También se ha empleado la sulfapirazina en el tratamiento de las diversas afecciones de la infancia. Así H. L. Barnett, A. M. Perley, G. B. Forbes y D. Goldring<sup>16</sup>, han tratado 18 neumonías lobares sin muerte alguna, 27 meningitis a meningococo con igual éxito; 3 casos de erisipela o infección erisipelatoide con el mismo rápido resultado que el alcanzado con otras sulfonamidas; en 8 casos de infección estafilocócica graves (dos de las cuales a forma septicémica recibían penicilina), los autores no creen haber encontrado resultados superiores a los obtenidos con otras sulfonamidas; las 5 meningitis a Pfeiffer tratadas con sulfapirazina fallecieron (4 de los pacientes no tenían 1 año de edad); igual resultado proveyeron las tres meningitis bacilares tratadas; buen resultado se alcanzó en 4 pielitis.

En estas observaciones de Barnett y colaboradores la droga se administró en diversas formas. Los pacientes con cuadros clínicos leves o moderados recibían la droga "per os" 0,10 g por kg de peso como dosis inicial seguidos de 0,20 por kg de peso y por día, divididos en cuatro dosis. Los casos graves recibían sulfapirazina por vía subcutánea en forma de solución de 0,50 ó 1,0 % en solución Ringer o en solución Ringer-lactato.

H. G. Poncher, A. F. Hartmann, D. W. Roberts, entre otros se han manifestado satisfechos con el resultado de la sulfapirazina en la meningitis meningocócicas. Igual opinión ha recogido Hoddes quien en el "Sydenham Hospital" de Baltimore ha atendido una serie de 140 casos de esa afección obteniendo una mortalidad del 7 %. Los que fueron tratados con sulfatiazol y sulfadiazina durante el mismo período preveyeron una mortalidad del 9 %. Hoddes se ha atenido al siguiente plan de trabajo: el paciente en estado grave recibe a la admisión 0,025 a 0,050 g por kg de peso de sulfapirazina en forma de solución al 5 %. Esta dosis se repite cada 4 ó 6 horas. También se da una dosis de 3 g de sulfapirazina por boca o por sonda gástrica tan pronto se interna el enfermo. Después de esta dosis inicial se administran diariamente de 6 a 9 gramos divididos en 6 dosis durante un período de 10 días, salvo que algún síntoma tóxico obligue a la discontinuidad de la droga. Hay que dar abundante cantidad de líquido ya por boca, ya por vía intravenosa. Se alcanzaron en esta forma niveles sanguíneos que variaron entre 4 y 14 mg por ciento. Según Hoddes una concentración de 8 a 10 mg es suficiente para alcanzar buenos resultados terapéuticos, no habiendo necesidad de los 12 mg.

J. M. Fisher (citado por Tudor), en el mismo "Sydenham Hospital" ha obtenido marcado éxito en el tratamiento de la meningitis meningocócica con la sulfapirazina.

R. B. Tudor<sup>21</sup>, ha tratado las diarreas infantiles con sulfapirazina haciendo una comparación con los resultados alcanzados con la sulfadiazina en casos similares. Para ambas drogas se usó la misma dosis: 0,10 g por kg de peso y por día, recibiendo cada paciente una dosis inicial de la mitad que correspondía, en las 24 horas, siguiendo con el resto cada 4 horas. Dice Tudor que 16 niños tenían un marcado grado de deshidratación; 8 la presentaban en grado moderado y 13, leve. Con sulfadiazina fueron tratados 15 niños, cuya edad varió entre 2 y 36 meses; la mortalidad fué de 0; el promedio de días requeridos para la "cura" 3,8. Con sulfapirazina fueron tratados 22 niños, entre 15 y 19 meses de edad; la mortalidad fué de 0, el promedio de días requeridos para la cura de 3,3. La sangre y la orina de los pacientes que recibían sulfapirazina se analizaba diariamente y la que recibía sulfadiazina día por medio. El promedio de nivel sanguíneo de sulfapirazina fué de 1 a 3 mg por 100 cm<sup>3</sup>. En estos niños no se apreció hematuria microscópica,

mientras que entre los que recibían sulfadiazina se la constató en tres oportunidades. Otro signo tóxico no se apreció en niños de ambos grupos.

#### NUESTRAS OBSERVACIONES

En el deseo de verificar los halagüeños resultados alcanzados por Richard Tudor decidimos emplear la sulfapirazina en los lactantes diarreicos con síndrome tóxico que se internan en la clínica del niño a nuestro cargo. Son, casi en su totalidad, niños con graves cuadros de deshidratación, que merecen en nuestro Servicio el tratamiento de rutina que detalláramos en los "Archivos Argentinos de Pediatría", de junio de 1945.

En los enfermitos de la presente comunicación se utilizó tal tratamiento "standard" reemplazando el sulfatiazol por la sulfapirazina. Esta droga se administró a razón de 0,10 g por kg de peso.

Los resultados se detallan en el siguiente cuadro:

No	Nombre	Edad	Peso	Días de enfermedad.	Deposic. en las últimas 24 hrs.	Deshidrat.	Vómitos en las últimas 24 hrs.	Infección parenteral constatada	Días de internación	Evolución
1	Alfredo V.	7 meses	4.190 g	15	1	+	7 u 8	Amigdalitis.	4	Fallecido
2	María M.	2 meses	3.470 g	3	7 u 8	+	No hay	Neumopatía	9	Curada
3	Glady S.	9 meses	4.480 g	4	2 ó 3	+	2	Amigdalitis	9	Curada
4	Lucía A.	2 meses	2.260 g	—	7	+	No hay	Neumopatía	16	Mejorada
5	Jesús G.	2 ½ meses	3.300 g	—	7 u 8	+	3 ó 4	Neumopatía	8	Curado
6	Roberto P.	2 meses	3.810 g	15	2	+	2	Amigdalitis.	5	Fallecido
7	Edelmiro M.	9 meses	6.430 g	5	3	+	3	Amigdalitis.	19	Curado
8	Leonor A.	11 meses	4.500 g	4	8	+	No hay	Amigdalitis.	12	Curada
9	Carmen C.	2 meses	3.670 g	5	4	+	No hay	Neumopatía	4	Mejorada
10	Teresa M.	8 meses	4.880 g	3	4	+	No hay	Neumopatía	4	Curada
11	Elisa M.	8 meses	2.930 g	3	4	+	No hay	Amigdalitis.	4	Curada
12	Juan A.	2 meses	3.380 g	—	3	+	No hay	Neumopatía	4	Curada
13	Alberto M.	1 mes	3.300 g	5	9 ó 10	+	2	Amigdalitis.	17	Curada
14	Pedro B.	1 año	8.760 g	20	3	+	—	Bronquitis	9	Curado
15	Oscar M.	6 meses	8.760 g	2	6 ó 7	—	3 ó 4	Neumopatía	6	Curado
16	Pascuala V.	1 ½ mes	6.170 g	15	5 ó 6	+	1	Amigdalitis.	6	Curado
17	Roberto G.	5 meses	4.430 g	—	5 ó 6	+	3 ó 4	Faringitis.	4	Curado
18	Miriam D.	3 meses	3.960 g	3	2	+	3	Neumopatía	11	Curado
19	Carmen V.	5 meses	4.500 g	5	7	+	2	Amigdalitis.	10	Curado
20	Mario N.	7 meses	5.920 g	7	6	+	3	Amigdalitis.	6	Curada
21	Juan C. P.	7 meses	4.350 g	—	3	+	2	Faringitis.	5	Curada
22	Hugo V.	3 meses	3.760 g	5 ó 6	2	+	4	Bronquitis	4	Fallecido
23	Hugo V.	3 ½ meses	3.960 g	7	9 ó 10	+	No hay	Bronquitis	40	Curado
24	Hilda O.	2 m 22 d	3.140 g	3	7 u 8	+	6 ó 7	Bronquitis	10	Curado
25	Delia del B.	5 ½ meses	5.040 g	—	1	+	2	Neumopatía	3	Mejorada
26	Hugo V.	3 ½ meses	4.320 g	6	2	+	3	Bronquitis	18	Mejorada
27	Alejandro N.	3 meses	3.320 g	5 ó 6	4	—	1	Bronquitis	4	Curada
28	María F.	4 meses	2.100 g	3	3 ó 4	+	2 ó 3	Neumopatía	145	Curada
						+	2 ó 3	Neumopatía	33	Estacionario
						+			19	Fallecida

Puede apreciarse que la mortalidad ha sido de un 14,28 %, cifra ligeramente superior a la de 11,53 % que obtuviéramos empleando el sulfatiazol en el trabajo a que nos refiriéramos anteriormente. Si bien estas cifras pueden compararse entre sí, tal vez puedan no serlo con las correspondientes a otros Servicios donde factores locales, grado de gravedad, esquemas terapéuticos, etc., difieren con los nuestros.

Como lo sostuviéramos en oportunidad, en materia de trastornos diarreicos y sulfamidados, estamos aún en el período de recolección casuística, lo que obliga a hacer todos los aportes posibles para que de ellos, "a posteriori", puedan obtenerse los resultados más justos y valederos posibles.

#### CONCLUSION

Del empleo de la sulfapirazina en 28 lactantes diarreicos con síndrome tóxico, se obtiene una mortalidad del 14,28 %. Constituye un resultado más a la experiencia de los sulfamidados en los trastornos nutrodigestivos del niño pequeño.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Ellingson. "Jour. Amer. Chem. Soc.", 1941, 63: 2524.—2. Feinstone, W. "Winnek y English T. Jour.", 1940, 62: 2002.—3. Raizzis, W. cit. por Ruegsegger, "Hamburger J.", Spies y Blankenhorm.—4. Ruegsegger, J. M.; Mamburger, M. (Jr); Turk, A. J.; Spies, T. D. y Blankenhorm, M. A. "Am. Med. Sci.", 1941, 202: 432.—5. Schmidt, L. H.; Ruegsegger, J. M.; Sesler, C. L. y Hamburger, M. (Jr). "Jour. of Pharm. and Exper. Therapeutics", 1941, 73: 468.—6. Schmidt, Hilles, Dettweiler and Starks. "J. Infect. Dis.", 1940, 67: 232.—7. Raizzis, G. W.; Clemence, L. W. y Freifelder, M. "J. Am. Chem. Soc.", 1941, 63: 2739.—8. Schmidt, L. H.; Ruegsegger, J. M.; Sesler, C. L. y Hamburger, M. (Jr.), ver (5).—9. Raizzis, G. M.; Severac, M. y Moetsch, J. C. "Federation Proceedings", 1942, 1: 131.—10. Marshall, E. K.; Litchfield, J. T. Jr.; White, H. J.; Bratton, A. C. y Sheppard, R. G. "Bull. Johns Hopkins Hosp.", 1942, 71: 213.—11. Schmidt y Sesler. "J. Pharm. and Exp. Therap.", 1943, 77: 277.—12. White, H. J. "Bull. Johns Hopkins Hosp.", 1942, 71: 213.—13. Cooper, M. L. y Keller, H. M. "Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.", 1943, 52: 92.—14. Hamburger, M. (Jr.); Ruegsegger, J. M.; Brookens, N. L. y Eakin, E. "Am. J. of Med. Sc.", 1942, 204: 186.—15. Strauss, Lovell, E.; Taylor, F. C.; Laskey, F. H. y Finland, M. "Ann Int. Med.", 1941, 14: 1360.—16. Barnett, H. L.; Perley, A. M.; Forbes, G. B. y Goldring, D. "Am. J. of Med. Sc.", 1943, 206: 599.—17. Ruegsegger, J. M. y Hamburger, M. (Jr.). Tratado en (14).—18. Raizzis, Clemence y Freifelder. "J. Am. Chem. Soc.", 1941, 63: 2739.—19. Ruegsegger, Brookens, Hamburger Jr. y Grupen. "Am. J. Med. Sc.", 1943, 206: 233.—20. Hamburger, M. (Jr.); Schmidt, L. H.; Ruegsegger, J. M.; Sesler, C. L. y Grupen, E. S. "J. A. M. A.", 1942, 119: 409.—21. Tudor, R. "J. of Ped.", 1943, 22: 652.