

ACCION DEL FORMOSULFATIAZOL SOBRE LA
INFECCION DE S. TYPHI EN EL RATON
BLANCO (*)

Por E. MONTUONI y RICARDO A. MARGNI

Hasta ahora han fracasado prácticamente todos los agentes utilizados en el tratamiento de la fiebre tifoidea. Ni las sulfas (1), ni los antibióticos, como la penicilina, estreptomycinina y aureomicina (2) han sido eficaces. Los resultados favorables obtenidos con la administración conjunta de dosis altísimas de penicilina (2.500.000 U. O.) y sulfatiazol (8 grs. por día) (3) o con cloromicetina (Woodward y col.) (4), W. H. Bradley (5), no son todavía definitivos.

La acción de la cloromicetina contra el bacilo de Eberth in vitro es muy eficaz según Smith (6); Seligmann y Wassermann (7) no han podido obtener resultados positivos en la infección de S. typhi murium en la laucha.

Según Neipp (8) el formosulfatiazol (**), que es un producto de reacción del formaldehído con el grupo amínico del sulfatiazol con parcial polimerización, tiene una evidente acción bacteriostática in vitro contra el bacilo de Eberth y partífico B y según Bhatnagar y col. (9) contra el vibrión colérico.

En vista de ello hemos estudiado la acción del formosulfatiazol en la infección de E. typhi en el ratón blanco.

El formosulfatiazol es un polvo blanco, amorfo, funde con descomposición a 266° C. Inyectando una suspensión del mismo en la laucha, su acción perdura largo tiempo, eliminándose solamente el 15 % de la cantidad suministrada en las 24 horas, (en comparación al 83 % del sulfatiazol y 35 % de succinil-sulfatiazol).

Suministrado por vía oral es absorbido en cantidad insignificante, siendo que menos del 10 % es eliminado por la orina. Según las investigaciones de Neipp (8) la toxicidad del formosulfatiazol es la mitad de la del sulfatiazol y su actividad más del doble.

Presentado para publicar el 13 de diciembre de 1949.

Administramos la droga, en suspensión acuosa al 10 %, por vía subcutánea, a ratones blancos de 20 grs. y por vía peritoneal la cepa Ty 2, fase P de *S. typhi*. La dosis mínima mortal (d. m. m.) de esta cepa corresponde a 50 millones de bacterias de un cultivo de 18 horas a 37° C.

En una serie preliminar hemos suministrado por tres días consecutivos 2 grs. de formosulfatiazol por Kg. de peso y al tercer día hemos inoculado a las lauchas 2 y 10 d.m. m. en el peritoneo. Como se puede observar en la tabla Nº 1, los animales tratados sobreviven, mientras los controles de virulencia, no tratados con la droga, mueren en 48 horas. La dosis de droga utilizada es tolerada perfectamente por los animales.

En una segunda serie de experiencias se determinó cuánto tiempo antes de la infección es necesario suministrar la droga. De la tabla Nº 2 se puede ver que aplicando una sola inyección 24 ó 48 horas antes de la infección contra 10 d. m. m. la protección alcanza sólo a un 50 % de los animales y los restantes mueren. Inyectando la droga contemporáneamente a los gérmenes mueren todos los animales.

En vista de estos resultados, hemos averiguado si era debido a las altas dosis de gérmenes empleados o a la lenta absorción de la droga. En la tercera serie de pruebas (Tabla Nº 3) hemos visto que una sola inyección hecha a las 24, 48 ó 72 horas antes de la infección defiende el 100 % de los animales inoculados con 2 d. m. m. y protege sólo parcialmente contra 10 d. m. m.

Suministrando en cambio la droga, siempre en la misma proporción, por dos o tres días consecutivos, los animales infectados con 10 d. m. m. también sobreviven.

Habiendo podido comprobar que para dar completa protección a las lauchas contra el bacilo de Eberth es necesario un tratamiento preventivo relativamente prolongado, hemos buscado la dosis mínima necesaria de la droga.

De la tabla Nº 4 se desprende que 1 gr. por Kg. de laucha es todavía eficaz, mientras 0,5 gr. por Kg. no ofrece ninguna protección.

La droga es eficaz usada en suspensión acuosa, suspensión oleosa y también en la solución de la sal sódica. (Ver tabla 5).

La diferencia en la actividad que se puede observar en la suspensión oleosa, acuosa o la solución de la sal sódica,

es debida probablemente al hecho que la suspensión oleosa se absorbe más lentamente, mientras la solución entra inmediatamente en circulación y satura el organismo con el producto.

En la última serie de experiencias hemos controlado la acción del sulfatiazol que según la literatura es completamente ineficaz. Nos hemos limitado a una dosis de 1 gr. por Kg. de peso, pues las dosis mayores resultan ya tóxicas. Un grupo de animales ha sido inyectado con una solución al 10 % de sulfatiazol sódico, de pH9 aproximadamente y otro grupo de animales ha sido inyectado con una suspensión de sulfatiazol al 10 % de un pH6. Visto que el sulfatiazol es eliminado muy rápidamente se lo ha administrado 24 horas y unos minutos antes de la inoculación de gérmenes. En la tabla N° 5 se vé que el 100 % de los animales son protegidos contra una d. m. m., resultando ineficaces contra 2 d. m. m. Estos resultados aparentemente contradictorios con los de la literatura, respecto a la eficacia del sulfatiazol, se explican si se considera que nuestros animales estaban saturados con la droga en el momento de la infección.

De estas investigaciones podemos concluir que el formosulfatiazol es una droga con evidente acción bactericida en la infección del bacilo de Eberth en el ratón blanco. Su actividad parece superior a la de la cloromicetina, que según las investigaciones de El Borolossy y Butte (¹⁰) tiene solamente una acción bacteriostática, pues los animales infectados mueren una vez suspendida la suministración de la droga.

En base a estos resultados nos hemos creído autorizados de hacer aplicar el formosulfatiazol en la infección tifoidea del hombre. Dichos ensayos están en curso.

Agradecemos al Director del Instituto Bacteriológico Malbrán, Dr. Enrique Savino, las facilidades dispensadas, al Dr. Morales Villazón, Jefe de la Sección Vacunas por habernos facilitado la cepa y al Dr. J. Pirosky, Jefe de la Sección Sueros, por las sugerencias, críticas de los protocolos y por la colaboración prestada en la realización de las experiencias.

NOTA: Cuando nuestras investigaciones estaban terminadas, apareció en el Nature vol. 164, Nos. 4163 - 1949 - 273, una publicación de Bhatnagar y Fernández quienes refieren haber obtenido resultados terapéuticos muy bue-

nos en varias infecciones bacterianas, entre éstas, en la fiebre tifoidea.

Los autores sostienen que la acción del formosulfatiazol se debe a su localización en los tejidos, en modo especial, en los órganos ricos en tejido retículo-endotelial y que su contenido en formaldehído tiene una parte esencial en su actividad debido probablemente a su bien conocida capacidad de reaccionar con los aminoácidos de los tejidos y con las exo y endotoxinas de las bacterias.

CUADRO I

Cantidad de Formosulfatiazol inyectada en gr. por Kg. de peso	Número de lauchas inyectadas	Número de días de tratamiento	Cantidad de gérmenes inoculados en d.m.m.	Animales muertos	
				N ^o	%
2	3	3	—	—	—
2	3	3	2	—	—
2	3	3	10	1	33
—	3	—	1	3	100
—	3	—	2	3	100

CUADRO II

Cantidad de Formosulfatiazol inyectada en gr. por Kg. de peso	Número de lauchas inyectadas	Tiempo de la inyección de la droga antes de la inoculación de los gérmenes	Cantidad de gérmenes inoculados en d.m.m.	Animales muertos	
				N ^o	%
2	6	0 (cero)	10	6	100
2	6	24 hs.	10	4	66
2	6	48 „	10	5	50
—	6	—	1	0	0
—	6	—	2	4	66
—	6	—	10	6	100

CUADRO III

Cantidad de Formosulfatiazol inyectada gr./Kg.	Número de lauchas inyectadas	inyección de la droga antes de la inoculación de los gérmenes				Cantidad de gérmenes inoculados en d.m.m.	Animales muertos	
		72	48	24	0		Nº	%
2	6	£	—	—	—	2	0	0
2	6	£	—	—	—	10	4	66
2	6	—	£	—	—	2	0	0
2	6	—	£	—	—	10	3	50
2	6	—	—	£	—	2	0	0
2	6	—	—	£	—	10	2	33
2	6	£	£	—	—	2	0	0
2	6	£	£	—	—	10	0	0
2	6	£	£	£	—	2	0	0
2	6	£	£	£	—	10	0	0
—	6	—	—	—	—	1	4	66
—	6	—	—	—	—	2	5	83
—	6	—	—	—	—	5	6	100
—	6	—	—	—	—	10	5	83

£: significa suministración de droga

CUADRO IV

Cantidad de for-Formosulfatiazol inyectado gr./Kg.	Número de lauchas inyectadas	Cantidad de gérmenes inoculados en d.m.m.	Animales muertos	
			Nº	%
2	6	2	0	0
2	6	10	5	83
1	6	2	2	33
1	6	10	4	66
0,5	6	2	5	83
0,5	6	10	5	83
0,25	6	2	6	100
0,25	6	10	5	83
—	6	1	3	50
—	6	2	6	100
—	6	5	5	83
—	6	10	6	100

CUADRO V

Droga usada	Número de lauchas inyectadas	Cantidad de gérmenes inoculados en d.m.m.	Animales muertos	
			Nº	%
Solución	8	2	1	12,5
acuosa 10 %	8	5	0	0
íd.	7	10	2	28
Suspensión	10	2	1	10
acuosa 10 %	10	5	3	30
íd.	9	10	4	44
Suspensión	10	2	4	40
oleosa 10 %	10	5	5	50
íd.	10	10	9	90
—	6	1	6	100
—	6	2	6	100
—	6	5	5	83

La suspensión acuosa y aceitosa ha sido inyectada 72 y 48 horas, y la solución acuosa 24 y 0 horas antes de inocular los gérmenes, en la dosis de 2 gr. de formosulfatiazol por Kg. de ratón.

CUADRO VI

Droga usada	Número de lauchas inyectadas	Cantidad de gérmenes inoculados en d.m.m.	Animales muertos	
			Nº	%
Sulfatiazol				
Na. Soluc. 10 %	6	1	0	0
íd.	5	2	4	80
Sulfatiazol en suspensión acuosa	4	1	0	0
íd.	4	2	4	100
—	6	1	6	100
—	6	2	6	100

Las inyecciones de la droga se efectuaron 24 y 0 horas antes de la inoculación de los gérmenes.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) SAPHIR, BEAR Y PLOTKE: *J. A. M. A.* 1942-118-964; CUTTING Y ROBSON: *J. A. M. A.* 1942-118:1447; HALL: *J. of Pediatrics* 1942-20-281; WATT Y PETERSON: *Public. Health Rep.* 1942-57-

BIBLIOGRAFÍA

- 872; HOAGLAND: *J. A. M. A.* 1942-120-1211; EDITORIAL: *J. A. M. A.* 1943-123-117; BURROUGHS Y FREYHAN: *J. A. M. A.* 1943-123-763; EDITORIAL: *J. A. M. A.* 1944-125-178; FORMATER Y SMITH: *Am. J. of Public. Health* 1945-35-368.
- (2) EDITORIAL: *J. A. M. A.* 1944-126:103; ROBINSON Y SMITH: *J. Pharm. a. Exp. Therap.* 1944-81-310; REIMANN, ELIAS Y PRINCE: *J. A. M. A.* 1945-128:175; RUTSTEIN, STEBBINS, CATHEART Y HARVEY: *J. of Clin. Invest.* 1945-24-818; KEEFER, LOCKWOOD, LONG, MARSHALL Y WOOD: *J. A. M. A.* 1946-132:4; PULASKI Y AMSPACHER: *J. A. M. A.* 1948-138-946; BRYER, EMANUEL, SCHOENBACH, CHANDLER, BLISS Y PIERRE: *J. A. M. A.* 1948-138-117.
- (3) C. H. COMERFORD, H. RICHMOND Y W. W. KAY: *Lancet* 1946-
- (4) WOODWARD, SMADEL, LEY Y MANNIKER: *Ann. Int. Med.* 1948-2-343; E. J. MC SWEENEY: *Lancet* 1946-2-411.
29-131.
- (5) W. H. BRADLEY: *Lancet* 1949-869.
- (6) SMITH, JOSLYN, GRUHZIT, MC LEAN, PENNER Y EHRlich: *Journal Bac.* 1948-55-425.
- (7) SELIGAMAN Y WASSERMANN: *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.* 1949-71-253.
- (8) NEIPP, ALLEMANN Y MEIER: *Schweiz. Med. Wschr.* 1948-76-689.
- (9) BHATNAGAR, DE SA, FERNANDES Y DIVEKAR: *Brit. Med. Journal* 1948-719.
- (10) EL BOROLOSSY Y BUTTLE: *Lancet* 1949-11-559.
-