

## Acción de la "Sulfanilamida" y sus derivados en la peste experimental.

Por ENRIQUE SAVINO y NESTOR MORALES VILLAZON

---

La circunstancia de no conocerse medicamento eficaz alguno para la peste del hombre, confiere marcado interés a todo ensayo relacionado con una posible quimioterapia de esta enfermedad. Tales son el valor y el propósito del presente estudio sobre la acción preventiva de la p. aminobencene-sulfonamida («sulfanilamida»), de la p. aminobencene-sulfonaminopiridina («sulfapiridina») y de la p. aminobencene-sulfonaminotiazol («sulfatiazol»), en la infección experimental del cavia.

### I. — ANTECEDENTES

Schütze (1939), realiza ensayos de tratamiento de la peste experimental del ratón y de la rata blanca con «sulfapiridina» y «soluseptazine» y los resultados son satisfactorios. En cambio, en sus manos, la acción protectora del diaminodifenilsulfona-glucósido es nula o muy pequeña.

Durand (1939), encuentra que la «sulfapiridina» protege al ratón blanco de la peste experimental. Sin embargo, algunos animales mueren de «peste latente» y en otros no aísla ningún microorganismo.

Sokhey y Dikshit (1940), utilizan la «sulfapiridina» y el «sulfatiazol». Los ensayos realizados en ratones blancos establecen que la acción protectora del segundo es mayor que la de la «sulfapiridina».

Girard (1940), emplea varios derivados de la «sulfanilamida» en la infección pestosa experimental del cavia, del ratón y de la rata blanca. Halla que la «sulfapiridina» es capaz de proteger contra la peste a estos animales.

### II. — MÉTODOS Y RESULTADOS OBTENIDOS

En estos ensayos cada uno de los medicamentos arriba mencionados se ha utilizado en una concentración del 30 %, suspendiéndolo para ello en goma arábiga al 20 %. En estas condiciones cada droga era administrada por vía subcutánea o bucal.

Una vez inyectados con el medicamento, los animales eran inmediatamente inoculados con una suspensión de *P. pestis* en caldo nutritivo.

La suspensión de *P. pestis* utilizada en todos los ensayos procedía de un cultivo virulento de la cepa Kimberley, sembrada en agar de Fildes e incubada a 20-22°C. A su vez el desarrollo era suspendido en caldo nutritivo y llevado a una concentración de 5.000 millones de bacterias por ml. (medida por opacidad). Luego, esta suspensión se diluía en diferentes proporciones en caldo nutritivo. Sobre la base de ensayos previos un ml. de la dilución  $10^{-8}$ , de la suspensión de 5.000 millones de *P. pestis* por ml., representa aproximadamente 1 D. M. M. Esta dosis suele dar entre 6 a 9 colonias sembradas en placas de agar de Fildes e inoculada a los cavia; determina la muerte de estos animales entre los 3 y 10 días siguientes a la inoculación.

En los experimentos, una vez tratados los animales con cada medicamento, eran inoculados por vía subcutánea, con 1 ml. de las siguientes diluciones de la suspensión arriba citada de *P. pestis*:  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-7}$  y  $10^{-8}$ . Los cavia; sin tratar con la droga (utilizados para medir la virulencia de la suspensión de *P. pestis*) eran inyectados con 1 ml. de las diluciones siguientes:  $10^{-6}$ ,  $10^{-7}$  y  $10^{-8}$ . Al mismo tiempo se realizaba la cuenta del número de bacterias sembrando 1 ml. de las diluciones  $10^{-7}$  y  $10^{-8}$  de la suspensión de *P. pestis* en placas de agar de Fildes que se incubaba 48 horas a 37°C.

Los cavia; inoculados eran observados durante un mes. En los animales que morían eran examinadas las lesiones anatómicas y realizábamos el examen bacterioscópico del bazo y de los ganglios linfáticos. Si el examen bacterioscópico era negativo, sembrábamos medula ósea en agar de Fildes e inoculábamos cavia; con una suspensión de los órganos arriba citados. Este procedimiento nos permitía demostrar la existencia de « peste inaparente » en los animales tratados con el medicamento e inoculados con peste virulenta.

*Resultados.* — La acción preventiva de la « sulfanilamida », « sulfapiridina » y « sulfatiazol » se ha estudiado empleando dosis diferentes de estos medicamentos, administrados por distintas vías.

Para facilitar la exposición de los datos, la lectura de las tablas debe hacerse de acuerdo a las siguientes abreviaturas:

*El número en posición exponencial al lado de cada letra* = día de la muerte; P = el cavia ha muerto con todos los signos de la infección pestosa aguda; Pg = el cavia padeció una « peste ganglionar » sin invasión visceral; Mo = en el cavia que ha muerto sin

lesiones anatómicas de peste, el examen bacterioscópico es negativo; pero la siembra de medula ósea en agar de Fildes da cultivo de *P. pestis*. NP = el cavia ha muerto de «peste inaparente» (sólo revelable por inoculación de sus vísceras a otro cavia). N = no ha podido demostrarse que el cavia ha muerto de infección pestosa. V = el cavia tratado e inoculado ha sobrevivido más de 30 días.

1. *Resultados obtenidos con la administración de 2 gramos de droga.* — En esta serie de experimentos hemos comparado la actividad del «sulfatiazol» y de la «sulfapiridina». Los resultados obtenidos están en la tabla 1.

TABLA 1

N° del cavia	Droga	1 D. M. M.		100 D. M. M.		10.000 D. M. M.	
		Exp. 1	Exp. 2	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 1	Exp. 2
1	Sulfatiazol .....	V	N <sup>13</sup>	V	N <sup>8</sup>	V	N <sup>5</sup>
2	» .....	V	N <sup>11</sup>	NP <sup>14</sup>	N <sup>10</sup>	NP <sup>14</sup>	N <sup>8</sup>
3	» .....	V	—	P <sup>16</sup>	N <sup>10</sup>	NP <sup>15</sup>	P <sup>8</sup>
4	Sulfapiridina .....	V	N <sup>5</sup>	Mo <sup>13</sup>	NP <sup>5</sup>	V	N <sup>5</sup>
5	» .....	V	N <sup>12</sup>	Mo <sup>11</sup>	NP <sup>8</sup>	V	Mo <sup>12</sup>
6	» .....	N <sup>34</sup>	—	Mo <sup>21</sup>	N <sup>12</sup>	V	N <sup>14</sup>
7	—	P <sup>5</sup>	P <sup>5</sup>	P <sup>12</sup>	P <sup>12</sup>		
8	—	P <sup>20</sup>	P <sup>5</sup>	—	P <sup>8</sup>		

El primer experimento (tabla 1) nos indica que 2 gramos de «sulfatiazol» o de «sulfapiridina» protege al cavia de la peste experimental y en algunos casos aún contra 10<sup>4</sup> D. M. M. de *P. pestis* y que la «sulfapiridina» parece tener más actividad. En el experimento 2 la acción protectora de la droga fué menor; con «sulfatiazol» no ha podido demostrarse la existencia de infección pestosa en ninguno de los caviats muertos, que habían sido inoculados con 100 D. M. M. de peste, mientras que con «sulfapiridina» dos de los animales murieron de «peste inaparente».

En la tabla 2 están los resultados obtenidos en una serie de experimentos en los cuales se administraron a los caviats 2 gramos de «sulfatiazol». Al igual que en el experimento anterior el medicamento se inoculó por vía subcutánea.

El examen de la tabla 2 sugiere los siguientes comentarios: 1. El «sulfatiazol» puede proteger al cavia contra la infección de 10<sup>3</sup> ó 10<sup>4</sup> D. M. M. de peste (experimento N° 4); 2. En el experimento

TABLA 2

Nº del cavia	Droga	1 D. M. M.			10 D. M. M.			10 <sup>2</sup> D. M. M.			10 <sup>3</sup> D. M. M.			10 <sup>4</sup> D. M. M.		
		Experimento			Experimento			Experimento			Experimento			Experimento		
		3	4	5	3	4	5	3	4	5	3	4	5	3	4	5
1	Sulfatiazol .....	N <sup>14</sup>	N <sup>11</sup>	N <sup>9</sup>	—	V	—	V	N <sup>11</sup>	P <sup>9</sup>	—	V	—	P <sup>7</sup>	P <sup>13</sup>	P <sup>9</sup>
2	» .....	N <sup>15</sup>	N <sup>15</sup>	N <sup>12</sup>	—	N <sup>11</sup>	—	N <sup>9</sup>	N <sup>5</sup>	P <sup>10</sup>	—	V	—	N <sup>11</sup>	N <sup>16</sup>	P <sup>8</sup>
3	» .....	—	N <sup>16</sup>	—	—	N <sup>16</sup>	—	—	V	—	—	N <sup>11</sup>	—	N <sup>13</sup>	V	P <sup>8</sup>
4	—	P <sup>7</sup>	P <sup>6</sup>	P <sup>3</sup>	P <sup>3</sup>	P <sup>7</sup>	P <sup>3</sup>	P <sup>4</sup>	P <sup>6</sup>	P <sup>4</sup>	—	—	—	—	—	—
5	—	P <sup>3</sup>	P <sup>3</sup>	P <sup>5</sup>	P <sup>3</sup>	P <sup>7</sup>	P <sup>3</sup>	P <sup>4</sup>	P <sup>6</sup>	P <sup>4</sup>	—	—	—	—	—	—

3 se demostró la muerte por peste sólo en uno de los tres animales inoculados con  $10^4$  D. M. M. de peste; 3. En cambio, el experimento 5 dice que los cavia inoculados con  $10^2$  y  $10^4$  D. M. M. de peste murieron en forma aguda; mientras que en los inoculados con una dosis mortal mínima de peste no pudo demostrarse la existencia de infección pestosa alguna.

2. *Resultados obtenidos con la administración de 0.5 gramos de droga.*— Con este objeto se ha inoculado 0.5 gramos del medicamento por vía subcutánea y los resultados obtenidos están en la tabla 3.

TABLA 3

N° del cavia	Droga	Dosis mortales mínimas			
		1	10	100	10.000
1	Sulfatiazol .....	Pg <sup>10</sup>	—	N <sup>7</sup>	Mb <sup>7</sup>
2	» .....	NP <sup>7</sup>	—	N <sup>7</sup>	NP <sup>7</sup>
3	» .....	N <sup>1</sup>	—	N <sup>10</sup>	NP <sup>7</sup>
4	Sulfapiridina .....	N <sup>10</sup>	—	N <sup>5</sup>	P <sup>7</sup>
5	» .....	N <sup>10</sup>	—	M <sub>0</sub> <sup>10</sup>	P <sup>8</sup>
6	» .....	NP <sup>11</sup>	—	NP <sup>8</sup>	P <sup>9</sup>
7	Sulfanilamida .....	P <sup>7</sup>	—	P <sup>7</sup>	P <sup>5</sup>
8	» .....	P <sup>10</sup>	—	P <sup>7</sup>	P <sup>7</sup>
9	» .....	—	—	—	—
10	—	P <sup>4</sup>	P <sup>10</sup>	P <sup>7</sup>	—
11	—	P <sup>7</sup>	P <sup>10</sup>	P <sup>7</sup>	—

La tabla 3 indica que 0.5 gramos de «sulfanilamida» no confiere al cavia ninguna protección contra la infección pestosa experimental. En cambio, en esa dosis son más eficaces el «sulfatiazol» y la «sulfapiridina», puesto que en algunos cavia inoculados con una o con 100 D. M. M. no se ha podido demostrar la existencia de la infección pestosa. Además todos los cavia tratados con «sulfanilamida» murieron de infección pestosa característica, mientras que algunos de los animales tratados con «sulfatiazol» y «sulfapiridina» presentaron «peste latente» o ganglionar, lo que indicaría cierto grado de eficacia del medicamento. Sin embargo, el «sulfatiazol» ha sido más eficaz que la «sulfapiridina».

3. *Acción de la «sulfanilamida» administrada por vía bucal.*— En este experimento se ha dado al cavia 1.5 gramos de «sulfanilamida» por vía bucal. Los resultados obtenidos están en la tabla 4.

El experimento de la tabla 4 demuestra que la «sulfanilamida» (1.5 grs. por vía bucal) no confiere al cavia ninguna protección contra la infección pestosa y que los animales mueren con las mismas lesiones que los cavia sin tratamiento terapéutico.

TABLA 4

Nº del cavia	Droga	Dosis mínima mortal		
		1	10	100
1	Sulfanilamida .....	P <sup>4</sup>	P <sup>4</sup>	P <sup>4</sup>
2	» .....	P <sup>8</sup>	P <sup>6</sup>	P <sup>4</sup>
3	» .....	P <sup>8</sup>	P <sup>7</sup>	P <sup>6</sup>
4	» .....	P <sup>11</sup>	P <sup>7</sup>	P <sup>6</sup>
5	» .....	P <sup>7</sup>	P <sup>7</sup>	P <sup>5</sup>
6	» .....	P <sup>10</sup>	P <sup>7</sup>	P <sup>7</sup>

## CONCLUSIONES

Los ensayos realizados con «sulfanilamida» y sus derivados («sulfatiazol» y «sulfapiridina») permiten llegar a las conclusiones siguientes:

1. — La «sulfanilamida» en la dosis de 0.5 g. y 1.5 g. *no protege al cavia*, aún contra la inoculación de una D. M. M. de peste.

2. — El «sulfatiazol» o la «sulfapiridina» protegen al cavia en algunos casos, aún contra 10<sup>4</sup> D. M. M. de peste.

3. — En algunos cavia tratados previamente con «sulfatiazol» o «sulfapiridina», la inmediata inoculación posterior de peste determina una infección de tipo ganglionar o una «infección inaparente» (sólo revelable por inoculación de las vísceras de estos animales al cavia sano). En algunos casos esta «infección inaparente» puede ser revelada por la simple siembra de la medula ósea del animal que la padece, en agar de Fildes.

\* \* \*

En el año 1941 la «sulfapiridina» y el «sulfatiazol» han sido usados en el tratamiento de la peste humana con bastante éxito. En la Argentina, Villafañe Lastra y sus colaboradores emplearon el «sulfatiazol» en el tratamiento de la peste ganglionar humana.

En la India, Chopra *et al.*, utilizaron con éxito la «sulfapiridina» en un caso de peste humana. También en la India, Wagle *et al.*, realizaron un estudio comparativo de la peste humana con los siguientes medicamentos: suero antipestoso, «sulfapiridina», «sulfatiazol» y yodo intravenoso.

## BIBLIOGRAFIA

1. CHOPRA, R. N., DE MONTE, J. H. y CHATTERJI, B. C.: 1941. A case of plague successfully treated with sulphapyridine. *Ind. Med. Gaz.* 76 (2): 89-90.
2. DURAND, P.: 1939. Action du 693 M. B. dans l'infection pesteuse. *Bull. Soc. Exp. path. exot.* 32: 267-271.
3. GIRARD, G.: 1940. *Rap. Inst. Past. Tananarive.*
4. SCHÜTZE, H.: 1939. Chemotherapy in Plague infection. *Lancet*, 326 (6023) 266-268.
5. SOKHEY, S. S. y DIKSHIT, B. B.: 1940. Sulphathiazole in bubonic plague. *Lancet*. 238 (6093): 1040-1042.
6. VILLAFANE LASTRA DE, T., SOSA GALLARDO, J. y FERNANDO VIDELA, L.: 1941. Tratamiento de la peste de Oriente por medio del sulfanilamidotiazol. *Semana Médica*, 48 (19): 1073-1079.
7. WAGLE, P. M., SOKHEY, S. S., DIKSHIT, B. B. y GANAPATHY, K.: 1941. Chemotherapy in plague. *Ind. Med. Gaz.* 76 (1): 29-32.