

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE QUIMICA.

**SULFONAMIDAS Y DERIVADOS. ABSORCION, METABOLISMO
Y EXCRECION.**

(Monografía)

TERESA GUADALUPE UNDA CARBOTT.

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLGICO.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

1 2 3 4 5

CAPTIVIDAD

PRESIDENTE JOSE SUAREZ L.

CAPITULO II

VOCAL. MA. DEL CONSUELO HIDALGO M.

**JURADO ASIGNADO ORIGINAL - -
MENTE SEGUN -
EL TEMA.**

SECRETARIO. JUAN JOSE MANDOKI W.

1er. SUPLENTE. YETA SHADERMAN DE G.

2do. SUPLENTE. MA. DEL SOCORRO SALAS.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: Facultad de Química (Biblioteca).

NOMBRE DEL SUSTENTANTE: TERESA GUADALUPE UREA CARBOTT.

NOMBRE DEL ASESOR DEL TEMA: MA. DEL CONSUELO HIDALGO M.

INDICE

		Pág.
CAPITULO I	INTRODUCCION	4
CAPITULO II	ABSORCION	6
CAPITULO III	METABOLISMO	27
CAPITULO IV	EXCRECION	33
CAPITULO V	BIBLIOGRAFIA	46

A parte del conocimiento de las actividades, las actividades
siguen ampliándose en la medida de la integración y penetración
de las mismas en los niveles superiores. Como se ve en el cuadro
adjunto se observan los siguientes datos.

En los últimos años se han observado, en forma creciente,
los datos, en que se ha producido un aumento en el número de
actividades y proyectos en el nivel superior y en los niveles inferiores
del nivel. Esto demuestra la necesidad de utilizar como agentes
organizadores a los niveles superiores los poderes de cada
nivel y sus actividades correspondientes. Frente a esto
tiene que haber una correspondencia de la actividad que
sea más adecuada para el nivel de cada actividad ya sea
organizadora, ejecutiva o operativa por actividades. Lo
demuestra el cuadro adjunto en el cuadro, en el cuadro de
datos adjunto.

CAPITULO I

Actividad organizadora y operativa de cada nivel.

En este trabajo se pretende en la literatura, se pretende
dar una información acerca de la literatura, distribución y
actividad de cada actividad ya que en el momento presente se
puede ver una actividad en la literatura y la literatura de
cada actividad con respecto a los niveles.

INTRODUCCION

A pesar del descubrimiento de los antibióticos, las sulfonamidas siguen empleándose extensamente en la terapéutica y prevención de muchas enfermedades bacterianas. Tienen la ventaja de su facilidad de administración y bajo costo.

Desde que se iniciaron estos medicamentos, tuvieron diferentes usos, ya que en un principio se utilizaban como colorantes azoicos poseedores del núcleo sulfonamida y muy buenos fijadores del color. Posteriormente se descubrió su utilidad como agentes quimioprotéicos desde estos medicamentos los primeros de acción bactericida y excelentes antiépticos urinarios. Pronto se obtuvieron por síntesis numerosos derivados de la sulfanilamida que han sido seleccionados para infecciones más específicas ya sea gastrointestinales, urinarias o asociadas con antibióticos. Actualmente se les ha descubierto nuevos usos, como agentes hipoglucemiantes en el tratamiento de la diabetes y agentes de acción diurética.

En este trabajo recopilado de la literatura, se pretende dar una información acerca de la absorción, Distribución y Eliminación de estos compuestos ya que su conocimiento permite su empleo en forma más adecuada en la terapéutica y la búsqueda de nuevos compuestos con ventajas sobre los existentes.

En virtud de las facultades conferidas al Director de la Inspección de los Seguros de Vida por el artículo 10 de la Ley No. 100 de 1953, se ha expedido el presente Decreto para declarar que los seguros de vida, los seguros de accidentes y los seguros de enfermedad, que se emiten en el territorio de la República Dominicana, deben ser emitidos por compañías de seguros que estén autorizadas para operar en el país, de acuerdo con lo establecido en el artículo 10 de la Ley No. 100 de 1953, y conforme a lo dispuesto en el artículo 10 de la Ley No. 100 de 1953.

Atendido que los seguros de vida, los seguros de accidentes y los seguros de enfermedad, que se emiten en el territorio de la República Dominicana, deben ser emitidos por compañías de seguros que estén autorizadas para operar en el país, de acuerdo con lo establecido en el artículo 10 de la Ley No. 100 de 1953, y conforme a lo dispuesto en el artículo 10 de la Ley No. 100 de 1953.

CAPITULO II

El presente Decreto entrará en vigor a partir del día de su publicación, para todas las compañías de seguros que operen en el territorio de la República Dominicana, de acuerdo con lo establecido en el artículo 10 de la Ley No. 100 de 1953.

En virtud de las facultades conferidas al Director de la Inspección de los Seguros de Vida por el artículo 10 de la Ley No. 100 de 1953, se ha expedido el presente Decreto para declarar que los seguros de vida, los seguros de accidentes y los seguros de enfermedad, que se emiten en el territorio de la República Dominicana, deben ser emitidos por compañías de seguros que estén autorizadas para operar en el país, de acuerdo con lo establecido en el artículo 10 de la Ley No. 100 de 1953, y conforme a lo dispuesto en el artículo 10 de la Ley No. 100 de 1953.

El presente Decreto entrará en vigor a partir del día de su publicación, para todas las compañías de seguros que operen en el territorio de la República Dominicana, de acuerdo con lo establecido en el artículo 10 de la Ley No. 100 de 1953.

ABSORCIÓN

En 1930 se introdujeron los medicamentos sulfonamídicos al tratamiento de las infecciones bacterianas. Al descubrimiento de los antibióticos en 1940, los sulfas pasaron a un lugar secundario; sin embargo, los inconvenientes que ofrecen los antibióticos tales como la resistencia de los gérmenes en un tratamiento prolongado y el problema de infecciones secundarias, han reducido su uso, y consecuentemente se ha renovado el interés en los fármacos sulfonamídicos.

Absorción de las Sulfas.- Cuando las sulfonamidas son administradas oralmente, se absorben en el conducto digestivo (24). Parece ser que la mayor parte de la absorción ocurre en la parte superior del intestino delgado, aunque también en la pared del estómago, esto es, que casi toda la absorción tiene lugar antes de alcanzar la válvula ileocecal.

La sulfá absorbida en la pared del estómago, pasa luego a la sangre. Los niveles sanguíneos máximos, se alcanzan tres a cuatro horas después de la ingestión de una dosis única oral (25).

Petersen y colaboradores (26) puntualizaron el papel representado por el estómago en la absorción de las sulfas. Algunos de sus pacientes recibieron estos medicamentos directamente en el estómago. En estos casos, la absorción de sulfapiridina, sulfatiazol y sulfafenzina (pero no de sulfanilamida o sulfafenzina sódica) se vio notablemente disminuida; esta observación indica que, una parte considerable de las sulfonamidas en solución, pueden llegar a la corriente sanguínea por absorción a través de la pared del estómago.

La sulfanilamida, sulfacetamida, sulfamerazina y sulfatiazol, son rápidamente absorbidos, la sulfafenzina más o menos lentamente y sulfapiridina y sulfaguanidina es irregular e incompleta (Fineman, Moore y Harrison, 1940).

Cuando la administración oral no es posible, (por ejemplo por intervención quirúrgica en el estómago), la sulfanilamida puede ser administrada por vía rectal, pero la cantidad absorbida es disminuida y además los niveles sanguíneos son bajos (Wood, 1941). La sulfaguiridina es pobremente absorbida desde el intestino delgado. Cuando la sulfafiacina es administrada por vía rectal solo aparecen huellas en la sangre y únicamente el 4% de la dosis es excretada por la orina (Peterson, Strauss, Taylor y Finland, 1941), mientras que el sulfatiazol es absorbido con bastante rapidez y 10% de la dosis en forma de retención originan una concentración promedio en la sangre de 3 mg/ml. Por otro lado, Hager reporta que si tres gramos de sulfatiazol son dados en supositorio, la concentración en la sangre es de 0.6 mg. por 100 c.c.

EFFECTO DE LOS ALIMENTOS SOBRE LA ABSORCIÓN. La influencia sobre la absorción del fármaco de la administración antes o después los alimentos ha sido investigada por Peterson y Finland (1942):

5 g. de sulfanilamida y con la velocidad de absorción por la concentración en la sangre y la cantidad total excretada en la orina durante las subsiguientes 72 hrs. Encontraron estos autores que la absorción de la sulfanilamida es ligeramente más lenta, si se da después de desayunar y un poco más rápida cuando se da antes del desayuno. La absorción de la sulfafiacina es ligeramente retrasada por los alimentos, aunque la cantidad total absorbida es mayor. En este caso se elimina por la orina el 77% de la dosis administrada lugar del 54% que es la proporción que se excreta vía cuando se da en ayunas. Sin embargo, en promedio las diferencias no son grandes y considerando la gran variación individual entre los pacientes, es dudoso que las diferencias observadas sean significativas.

EFFECTO DE LOS ACIDOS O ALCALINOS. La administración de ácidos o alcalis simultáneamente con sulfanilamidas, no ejercen un efecto constante sobre la velocidad de absorción. Sin embargo, (Peterson y Finland, 1942; y Wilson 1941) han sostenido que la absorción de la sulfanilamida puede ser acelerada dando una solución de glucosa, glicerina y lactato de sodio o citrato de potasio, aunque el

..... incremento no es muy notable. (Richard y Louso, 1940).

Tanto las sulfonamidas como sus preparaciones solubles, son rápidamente absorbidas cuando se administran parenteralmente. La absorción es también rápida de las cavidades serosas, como peritoneo y pleura etc., (Banking y Tut, 1942) pero la velocidad tiende a ser irregular. Si se dan de 5 a 7.5 gramos después de practicar la lobotomía, se logra la máxima concentración en la sangre (usualmente cerca de 2-3 mg. por 100 cc.) dentro de las 24 hrs. (Vickers, 1943). La absorción es habitualmente rápida ya sea en un tejido sano o una herida o quemadura (dependiendo de la situación, forma y vascularización de la región (67).

Las sulfonamidas también se absorben de otros sitios de administración, como vejiga, bronquios, cavidades serosas, superficies corporales erosionadas etc., en los que rara vez se obtienen concentraciones terapéuticas activas y lo único que ocasionan son reacciones de sensibilización o tóxicas en pacientes susceptibles. Por lo tanto, solo se aconsejan administrar por vía bucal, subcutánea e intravenosa, pareciendo ser que la absorción es más rápida en los niños en el tejido subcutáneo, que en los adultos.

D I S T R I B U C I O N .

Después de su absorción, las sulfas pasan a la corriente sanguínea, y en esta se difunden a todas partes del cuerpo (excepto cuando el tejido óseo y cartilágeno) hecho importante que se toma en cuenta en la terapéutica de infecciones generales. Esta difusión se refiere a un proceso de agitación térmica de las moléculas sulfonamidicas, las cuales causan una transferencia neta a las regiones de más baja concentración molecular con el fluido. Esta velocidad de difusión, disminuye con el incremento del peso molecular de las sulfas. En los perros, después de un período de cuatro horas de dar una dosis oral, las sulfonamidas se distribuyen en la misma forma hasta llegar a tener una concentración igual que la de la sangre (Marshall, Gerson y Cutting, 1937) es decir, hasta que alcanzan su período o fase de equilibrio, ya que antes, la concentración

..... en la sangre es mayor que en los tejidos. (Alexander 1943).

Los resultados acerca de la distribución en el organismo de sulfato y en animales, han sido obtenidos post-mortem (Lederer y Longblatt, 1942; Peterson, Strauss, Taylor y Finland, 1949) llegando a saber que la concentración es diferentemente significativa para los distintos órganos, siendo alta en el riñón e hígado y muy baja en el cerebro.

La distribución entre los distintos órganos del cuerpo es en proporcional a su contenido en agua o en lípidos. No todas las sulfas tienen el mismo grado de distribución en el organismo, esto produce una diferencia en el coeficiente de partición (concentración en órgano/concentración en sangre) lo que depende de la afinidad de la sulfas por las proteínas, siendo alta para el sulfatiacol que para todas las demás sulfas.

Durante las primeras seis horas, si la concentración en la sangre se toma como la unidad 1, la concentración promedio en el hígado es 1.2, en el riñón 2-3.6 en el cerebro 0.6 y en músculo 0.5 (Alexander, 1943).

DISTRIBUCION DEL SULFATIACOL LIBRE SULFISONIDINA EN AUTOPSIA DE OCHO CASOS HUMANOS.

La tabla No. 1 representa el promedio de cuatro casos (Hager, 1945).

con concentración en sangre = 1.

CASO	SULFATIACOL	SULFISONIDINA.
Sangre.....	1.4	1.0
Riñón	1.4	1.2
Piel	1.5	0.9
Hígado.....	1.1	0.8
Pulmón.....	0.9	0.8
entónago- Intestino.....	0.7-0.9	0.7-0.8
Hueso.....	0.6	0.6
Músculo-esquelético.....	0.7	0.6
Cerebro.....	0.7	0.5

Castillas..... 0.6 0.4
 Corchero..... 0.3 0.3

Lang y Alice (6) descubrieron que la sulfamida pasa dentro de eritrocitos y eritrosomas y llega hasta una concentración de 75-90% de la sangre, disminuyendo posteriormente a causa de la eliminación renal.

DISTRIBUCION ENTRE LAS CELULAS SANGUINEAS Y PLASMA.

La distribución en la sangre entre los glóbulos rojos y el plasma varía con diferentes compuestos. Así, si la concentración de la sulfamida libre en el plasma es 1.0 en el glóbulo rojo es (según Lang con 1941; Reinhold, Flippin, Roberts y Dean 1941; Ratich, Johnson y Foliove 1942; Murphy, Clark y Flippin 1943; Murphy y Flippin - - 1943).

Sulfamida.....1.0 - 2.1
 Sulfapiridin.....0.6 - 1.1
 Sulfatiazol.....0.3 - 0.4
 Sulfadiazin.....0.25- 0.30
 Sulfamerazina.....0.3
 Sulfametazina.....0.2 - 0.3
 Sulfacetamida.....1.5

La proporción encontrada en los glóbulos rojos varía, no solo con el medicamento sino también con la concentración en el plasma, siendo relativamente menor en las células cuando hay altas concentraciones en toda la sangre que cuando hay bajas. La proporción también varía en los diferentes animales, siendo menor en los perros que en el hombre.

Porciones de dos muestras diferentes de sangre humana ultraclear fueron agitadas toda la noche en el refrigerador después de agregar una de las sulfas. Los resultados de la determinación de la concentración de la droga en el plasma y en toda la sangre, está dada en la fig. No. 2.

Para asegurar que el equilibrio fues alcanzado bajo estas condiciones -

..... nes, una muestra conteniendo sulfanilamida, fué agitada por 24 hrs. más; y en el nivel de plasma no hubo cambio. Se ha visto que para sangre de 35 % de volumen de glóbulos rojos, la concentración en el plasma de sulfanilamida y sulfapiridina es 50% del valor total sanguíneo.

Tabla No. 2.- Distribución de las sulfonamidas entre los glóbulos rojos y plasma (Según Murphy, Clark y Flippin)

	concentración		Relación plasma sangre
	sangre	plasma	
	mg. por ciento		por ciento
Sulfanilamida			
sangre #1	8.8	7.2	82
sangre #2	17.1	13.6	78
Sulfapiridina			
sangre #1	8.4	8.4	100
sangre #2	15.7	15.7	100
Sulfadiazina			
sangre #1	8.0	9.4	117
sangre #2	14.5	16.3	112
Sulfatiazol			
sangre #1	7.8	6.4	117
sangre #2	12.5	14.6	116

Sangre # 1: Hematocrito 33.4%, plasma proteico 5.72%.

Sangre # 2: Hematocrito 37.0%, plasma proteico 6.25%.

DISTRIBUCION ENTRE EL PLASMA Y EL LIQUIDO CEFALO RAQUIDEO.

La concentración de sulfas en el líquido cefalo raquídeo es usualmente algo menor que en plasma con la cual está en equilibrio.

Si la concentración en el plasma es de 1.0 en el líquido cefalo raquídeo es: (cuando el equilibrio ha sido alcanzado, - según Marshall y Litchfield 1933; Frank 1941; Long 1941; Reinhold Flippin, Roberts y Dean 1941; Sandusk, Blake y Soyocur 1940; Murphy, Clark y Flippin 1943 y Macarthy en 1947).

Sulfanilamida	1.0
Sulfapiridina	0.7
Sulfafisoxol	0.15-0.4
Sulfadiazina	0.5-0.8
Sulfacetazina	0.3-0.8
Sulfametopina	0.3-0.8
Sulfisoxidina	0.2-0.5

Estas variaciones en el grado de difusión se deben a diferentes factores: la cantidad que se combina con el plasma, el grado de ventilación, la presencia de inflamación meningea (las meningitis inflamadas presentan una barrera de penetración en comparación con las normales (31) y los caracteres físico-químicos del medicamento usado.

Puesto que los compuestos ventilados se combinan en mayor proporción con la albúmina del plasma que las formas libres y por lo tanto se difunden menos, la relación que existe entre el medicamento libre/medicamento ventilado es mayor en el líquido cefalo raquídeo que en la sangre debido a su menor contenido en proteínas.

De las diferentes sulfanilidas estudiadas, el sulfafisoxol es el que se difunde menos en líquido cefalo raquídeo por su elevada afinidad por las proteínas plasmáticas.

La relación (concentración en líquido cefalo raquídeo/concentración en plasma) es baja, durante la primera parte del tratamiento, es decir, mientras la concentración sanguínea es ascendente, y alta cuando la administración se detiene y la concentración sanguínea decrece. No obstante, el nivel bacteriostático efectivo es aproximadamente el mismo en la sangre que en el líquido cefalo raquídeo, una vez que se ha llegado al equilibrio.

Así mismo, el protosol libre pasa al líquido cefalo raquídeo con mucha dificultad, pero el protosol soluble, entra fácilmente

. (Katsenelson, Craven y Silverberg 1941). La Sulfamilsulfanida no entra durante las primeras cinco horas de su administración, y el sulfacilato sódico en muy pequeñas cantidades.

Los datos de los diferentes grados con que se unen las sulfas pueden ser calculados tomando en cuenta la distribución entre el plasma y un dialisador (estos cálculos se muestran en la fig. 4) ya que el grado de unión varía con la concentración del fármaco y del plasma proteico.

Tabla No. 4.- Distribución de las sulfonamidas, a niveles de plasma de 10 mg. por ciento, entre proteínas plasmáticas a 6% y suero total

SULFA	COSC. PLASMA (mg-100 ⁻³)	Relación de sulfamilsulfanida libre, en el líquido por g. de prot.	COSC. DIÁLISIS (mg-100 ⁻³)	R E L A C I O N E S		
				DIÁLISIS-PLASMA	PLASMA SANGRE	DIÁLISIS-PLASMA
Sulfamilsulfanida	1.72	4.2	1.40	82	80	66
Sulfapiridina	2.50	19	1.61	64	100	64
Sulfadiazina	2.50	21	1.13	55	115	52
Sulfatiazol	2.50	55	0.59	24	117	26

Otro fenómeno observado es el diferente grado de combinación de las sulfas al incrementar su solubilidad en el plasma en comparación con el agua o con una solución adicionada de amortiguador.

OTROS FLUIDOS VITREOS.- La concentración del sulfatiazol en el líquido sinovial de la rodilla, llega a ser aproximadamente igual al nivel sanguíneo (Mayl, 1941). En los ojos, la concentración en el humor acuoso, una hora después de haber dado sulfamilsulfanida a perros es cerca del 10% del nivel sanguíneo y accionando a un minuto de cerca de 6% después de 4 hs. (Dallous y China, 1939). Cuando se aplican localmente 100 mg. de sulfapiridina a la

..... sulfonidas (en ratas) la concentración una hora después del de -
 47 mg. por c.c. en el humor acuoso (F' en, 1941). La sulfacetamida ef-
 ectiva cuando se aplica a los ojos en solución de 30%, penetra rápida-
 mente a la cámara y se encuentra en el humor acuoso e iris en canti-
 dades superiores. El contenido de sulfapiridina en el jugo pancreático -
 (de ratas) después de una administración oral, es mayor que en la san-
 gre (Foyler y Green, 1940). La sulfanilamida ha sido encontrada en lí-
 quido amniótico y en la secreción normal del cervix uterino en pequeñas
 cantidades con poca acción bacteriológica.

Burton, Fisher, Grant, Harkness y Shanon (1943), han estu-
 diado la distribución de sulfas y otras sustancias similares, en los
 fluidos del cuerpo, en paso a la cavidad fetal, en unión al placenta y -
 han considerado particularmente la relación entre la estructura química
 del compuesto y su distribución en el organismo. Aparentemente la pen-
 etración a los tejidos es sólo a una constante de disociación elevada.

PASAJE DE LA PLACENTA .- Como las sulfas atraviesan los tejidos del
 cuerpo, pueden pasar a través de la placenta y por lo tanto, pasar a la
 circulación fetal.

Todas las sulfonidas comunes pasan rápidamente al feto, excep-
 to los colorantes azules, como el gentocil rojo (Spert, 1943; Kayser
 1941) y las concentraciones de la sangre en el feto, es aproximadamente
 igual que en la sangre de la madre. La concentración en el líquido amnió-
 tico depende de la orina fetal que contiene considerables cantidades, y
 consecuentemente puede ser más alto en el líquido amniótico que en la -
 sangre materna. La posibilidad de administrar sulfonidas al feto, ha -
 sido investigado por Spert (1943), administra una dosis única de 1 g. -
 de sulfanilamida y sulfacetamida, por vía oral a la madre embarazada, para
 la atención del parto, y las concentraciones en la sangre, tanto de la

..... madre como del feto fueron bajas. Si se administra por vía intravenosa una dosis única de 7 g. de la sal sódica, esta pasa rápidamente dentro de la sangre fetal y en el término de 15-30 minutos, se logran concentraciones cerebrales de 3-7 mg. por 100 ml. de sulfanilamida (3-20 mg. en la sangre materna) ó 3-11 por 100 ml. de sulfadiazina (10-30 mg. en sangre materna). Estos niveles se mantienen por algunas horas y los niveles altos fueron obtenidos más por la sulfadiazina que por el sulfanilamida, pero más aún por la sulfadiazina sódica.

En la madre, existe el riesgo de una obstrucción renal, cuando se le administran grandes dosis de sulfanilamida durante un período de congestión renal, aunque el efecto en los niños es corto.

La administración prolongada de grandes dosis de sulfanilamida a ratas y cerdos, incrementa la mortalidad intruterina y postnatal, e impide el crecimiento de la prole. (Adair, Henschler y Hsu, 1941; Spert, 1940) Phillip (1941) reporta que 15 mujeres embarazadas que recibieron sulfanilamida se les dio una dosis de 113 g. durante el quinto y sexto mes, dieron nacimiento a fetos muertos. Por lo tanto, a las personas embarazadas, solo se administran con la dosis de precaución, dosis cortas y moderadas para tener la debida seguridad, y una sola dosis intravenosa propuesta por Spert no causa un efecto serio en el feto.

Por otro lado, Hohl (1941) registra un caso cuando a la madre se le ha administrado sulfanilamida, el bebé sufrió una serie de convulsiones que pudo ser debido al tratamiento.

Se ha encontrado que, la concentración de sulfas que existe en la leche materna (10) es muy baja para que ocasiona efectos en los lactantes.

Las sulfanilamidas después que se absorben y se distribuyen por

..... el organismo, se combinan con el plasma proteico específicamente con la fracción albúmina del plasma (40) ya que con la globulina y los lípidos se hay tal unión (Lurie, 1942).

Esta salita unida a la albúmina del plasma, se considera una sustancia inactiva bacteriostática y la cantidad de salita que queda libre en el plasma, es la que da la acción bacteriostática contra las bacterias (9). A priori, se supone que la fracción de salita libre, es una pequeña molécula que puede unirse más fácil y rápidamente a la bacteria que la porción de salita ligada a las proteínas que, por ser una molécula mayor, es más pesada y menos afín con las bacterias.

El efecto de la acción bacteriostática fue probado experimentalmente en determinaciones hechas en tubos de control que contenían *Staphylococcus coli* y colonias de diferentes salitas; el resultado de estos tubos se comparó con otros a los que se les había agregado salita al 1% de *Streptococcus aureus* esterilizada. Se encontró que el desarrollo bacteriano en mayor o menor grado (dependiente del tipo de salita) fue más abundante para los tubos que contenían *Streptococcus aureus* con respecto a los primeros. Por lo tanto, la inhibición de la bacteriostática fue la esperada de acuerdo con la suposición de que el sistema unido a la albúmina es inactivo.

Generalmente, una menor proporción de la concentración de la salita que se encuentra en el plasma, es la que está ligada a la proteína. La cantidad de salita ligada es proporcional a la albúmina presente y al tipo de salita.

Esta combinación se es disociada al destruirse por desnaturalización de la proteína con los ultravioleta (Lurie, 1942). Similarmenete, el protosol rojo es combinado con la albúmina, pero no con la globulina, tal como lo demostró Schenckelner (1940) usando técnicas de electroforesis. La cantidad ligada a la proteína según los diferentes experimentos

..... tiene las siguientes cifras, medidas por Davis (1942), Strim--
man (1943) y otros usando un método de difusión.

Proporción de por ciento de sulfos combinados con el plasma:

Sulfanilamida	5-20
Sulfapiridina	10-45
Sulfatiazol	55-80
Sulfadiazina	20-30
Sulfacetamida	5-20
Sulfacetosina	60
Sulfamerazina	60
Sulfapiraxina	30
Sulfaguanidina	8

Compuestos similares a la sulfanilamida, en su estructura pero faltándoles el grupo p-amino, y los azólos derivados de las sulfonamidas, también se ligan a las proteínas por el mismo camino que las sulfas, tanto la forma libre como la conjugada (Dane y Wood, 1942). Esto no sucede en los perros en los que, normalmente las sulfonamidas se unen a las proteínas en menor cantidad que los derivados y compuestos azólicos (Doyar, 1946). La cantidad de proteínas ligada es probablemente la responsable de las diferentes distribuciones entre el plasma circulatorio, entre la sangre y fluido cerebro espinal etc. Fleming y Heschmann (1941) consideran que la combinación puede ser disociada por la barrera fluido cerebro espinal-sangre y probablemente por la superficie externa de todas las células. Posiblemente esta cantidad puede depender en algún grado de la proporción de sulfanilamida tónica o no tónica a pH de 7.4 la combinación con proteínas puede dar lugar a derivados de sulfonamidas con fluidos y estructuras en la piel.

Se ha relacionado el efecto de la concentración de las sulfas con el suero. Se ha experimentado con sulfanilamida, sulfapiridina, sulfadiazina y sulfatiazol a un pH de 7.4 (Fig. No. 5) y cuando la concentración de la sulfas es aumentada, la preparación de castillos ligada decrece; consecuentemente, para comparar las ligaduras de varios compuestos es necesario tomar en cuenta el límite de concentraciones.

	CONCENTRACION		PROTEINA	
		PLASMA		
	Mx10 ⁻⁴	Mx10 ⁻⁴	Gramos %	
Sulfanilamida	1.4	1.7	6.19	4.6
	2.7	3.25	6.20	4.7
	5.2	6.25	5.99	5.5
	11.0	13.2	6.14	3.4
	21.0	22.6	6.18	2.1
Sulfapiridina	0.52	0.96	5.88	15
	1.25	2.2	6.13	11
	2.5	3.5	5.76	10
	4.7	7.4	6.06	10
	9.8	14.5	5.98	9
Sulfadiazina	0.48	1.2	5.76	27
	1.25	2.7	5.80	21
	3.4	6.3	6.36	15
	6.2	11.0	6.13	14
	10.7	18.0	6.09	12
	1.4	5.3	5.94	48
	3.0	9.9	6.38	37
	6.0	15.2	5.94	26
	12.1	28.1	6.09	23

Combinación de sulfonamida a proteína plasma

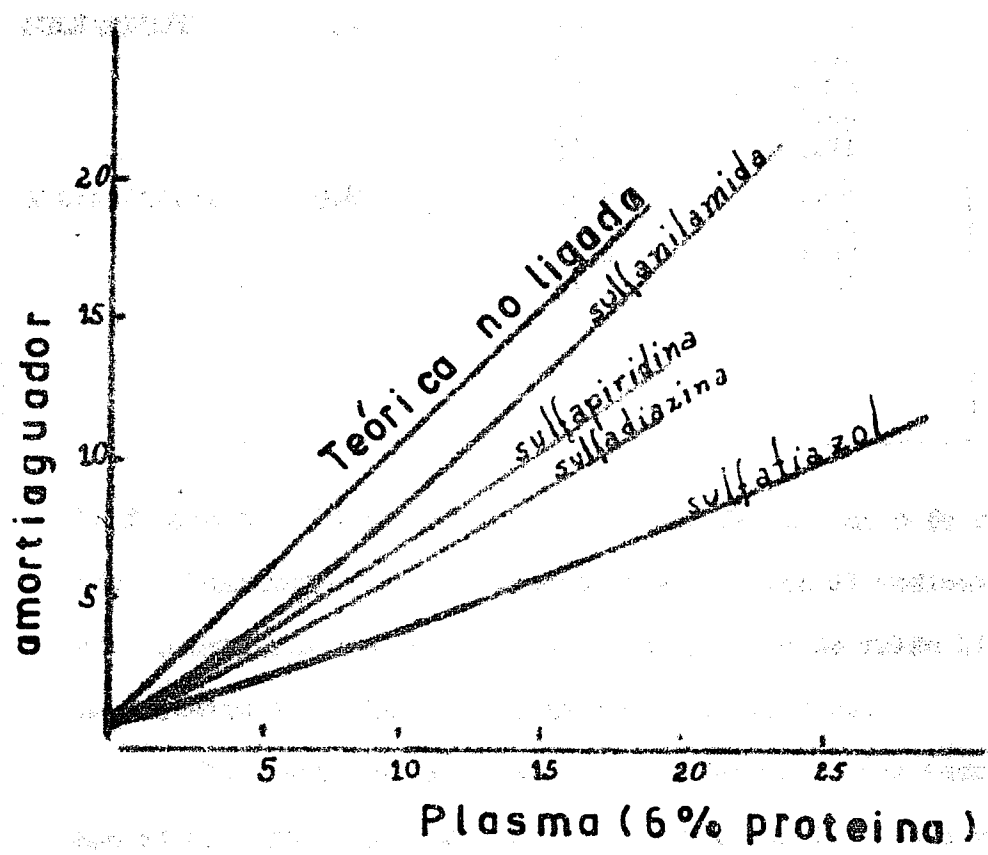


FIG. 7.- UNIÓN A DIFERENTES DILUCIONES DEL PLASMA A PH. 7.4

S U L F A	CONCENTRACION		PROTEINA	Solución de Sulfato combinado: Sulfato libre por g. de proteína.
	AMBIENTAL- DOR.	PLASMA		
	$\times 10^{-4}$	$\times 10^{-4}$	gramos por ciento.	por ciento.
SULFATIAZOL	7.4	23.8	5.58	40
		23.4	5.31	42
		19.4	4.23	39
		16.2	3.09	39
		11.6	1.71	34
SULFADIAZINA	9.8	18.4	5.94	15
		15.8	4.88	13
		13.4	3.30	12
		11.6	1.88	10

La figura No. 7 representa el resultado de una serie de diluciones del plasma dializado en un recipiente que contiene el medicamento en solución amortiguadora. Se nota que la proporción de sulfato ligada por gramo, disminuye con la menor concentración proteica.

El efecto de la temperatura se debe apreciar también ya que las soluciones de plasma y sulfato llegan a ser turbias a temperatura ambiente, y el equilibrio se obtiene a temperatura de refrigerador, bajo estas condiciones las soluciones permanecen claras. Los datos de la figura No. 3 muestran que el efecto de la temperatura en el equilibrio, es pequeño y los datos obtenidos son aplicables a las condiciones de temperatura del cuerpo.

FIG. No. 8.- TRES SOLUCIONES SIMILARES DE SULFADIAZINA DIALIZADAS CONTRA

TEMPERATURA (°C)	FRACCION	SULFADIAZINA	
		PLASMA	AMORTIGUADOR
	granos por ciento	$M \times 10^{-4}$	$M \times 10^{-4}$
50 (CLARO)	6.33	6.1	3.4
25° (LIGERAMENTE TURBADO)	6.04	5.4	3.1
37° (TURBADO)	6.20	5.3	2.9

plasma
por 24 h
a 50°C
con tem-
peratura

Un litro de suero humano, fué separado en sus fracciones según la técnica de Macrin (14) la cual consistía en una gradual adición de sulfato de amonio a través de una bolsa de celofán o papel transparente rotatoria; el precipitado filtrado después de cada adición fué disuelto en un volumen arbitrario de agua y se dializó contra un tubo de agua con amoníaco libre y después dializado contra solución amortiguadora.

Estas fracciones fueron analizadas con aparato de electroforesis Tigelius para conocer su composición de albúmina y globulina, usag de amortiguador de barbital a pH de 8.5.

Se han visto que los datos de la figura No. 9 muestran que la ligación o unión de la sulfina en sus varias fracciones son proporcionales a su contenido de albúmina; por lo que practicamente no hay ligación con las globulinas.

Cuando la proteína ha sido dializada o precipitada se acompaña invariablemente de considerables cantidades de lipoides en la forma de lipoproteínas complejas. Para asegurar que la proteína y no el lipido es la responsable de la unión, una muestra de plasma fué precipitada con alcohol frío y lavada con éter. Parte de la proteína resultante, que se supone ser el lipido libre fué desnaturalizado pero el restante

soluble estaba ligado al sulfatiazol en la cantidad acostumbrada. La unión a las proteínas no depende de la integridad de la proteína nativa. Esto se ha podido comprobar en una especie de suero de caballo el cual ha sido desnaturalizado por irradiaciones ultravioleta hasta el grado de aumentar tres veces su viscosidad (49) y se ha visto que la unión de sulfa-proteína es exactamente la misma.

Fracción	Proteína	PROPORCIÓN ELECTROFORÉTICA DE PROTEÍNAS.					Gamma.	Relación de Fármaco combinado a libro X g. Prot.
		A	A ₁	Alfa	Beta			
1.36 M.	g. S						%	
(NH ₄) ₂ SO ₄	10.55	3.0	0	0	11.0	86.0	6	
1.65	5.56	8.1	3.1	54.1	16.4	18.3	8	
2.28	4.95	22.0	3.0	65.0	7.0	3.0	23	
3.10	6.37	78.9	3.9	9.5	7.8	0	43	
3.8	2.78	47.1	44.8	8.1	0	0	70	
Suero completo	5.74	49.6	4.1	8.1	14.2	24.0	37	
Albumina	5.84	77.8	7.4	0	14.2	0	52	
Globulina	6.25	3.6	2.3	15.0	13.7	65.5	8	

Fig. 9. Unión de sulfatiazol de 1.35×10^{-4} M a las fracciones proteicas del suero a pH- 7,4

A y A₁ designan componentes de albumina. A₁ es la mas lenta, componente muy soluble, visible a pH- 6.5 pero no separado de A a pH=7.4. Alfa, Beta y Gamma son los componentes globulinicos usados. La unión parece ser particularmente marcado en el ca-

so de A.

Las dos últimas fracciones son los convencionalmente llamadas Albúmina y Globulinas.

Separadas por semisaturación con sulfato de sodio 0.05 M.

El pH de la solución influye en la intensidad de unión de las sulfas a las proteínas. Esto se ha comprobado haciendo pruebas con sulfafisizina, sulfatiazol, sulfapiridina y sulfanilamida, y se ha visto que, al variar el pH de 6.0 a 8.5 en las cuatro sulfas disminuye la unión a las proteínas; en cambio, al aumentar la acidez, se aumenta la capacidad de unión lo que sugiere que la disociación de las sulfas es un factor en su combinación con las proteínas.

Al graficar los resultados, cada sulfas da una curva muy diferente a los otros compuestos.

Fig. 1. Gráfico de la unión de las sulfas a las proteínas en función del pH.

La solubilidad de las sulfas en la solución de la proteína de la yema de huevo es función de la concentración del ión S^{2-} en solución como el pH y la solubilidad de las sulfas en función de la concentración de S^{2-} en solución. Los datos obtenidos se muestran en el gráfico de la Fig. 1. Los datos indican que la solubilidad de las sulfas en la yema de huevo es función de la concentración de S^{2-} en solución, como que la solubilidad de las sulfas en la yema de huevo es función de la concentración de S^{2-} en solución, como que la solubilidad de las sulfas en la yema de huevo es función de la concentración de S^{2-} en solución.

La solubilidad de las sulfas en la yema de huevo es función de la concentración de S^{2-} en solución, como que la solubilidad de las sulfas en la yema de huevo es función de la concentración de S^{2-} en solución, como que la solubilidad de las sulfas en la yema de huevo es función de la concentración de S^{2-} en solución.

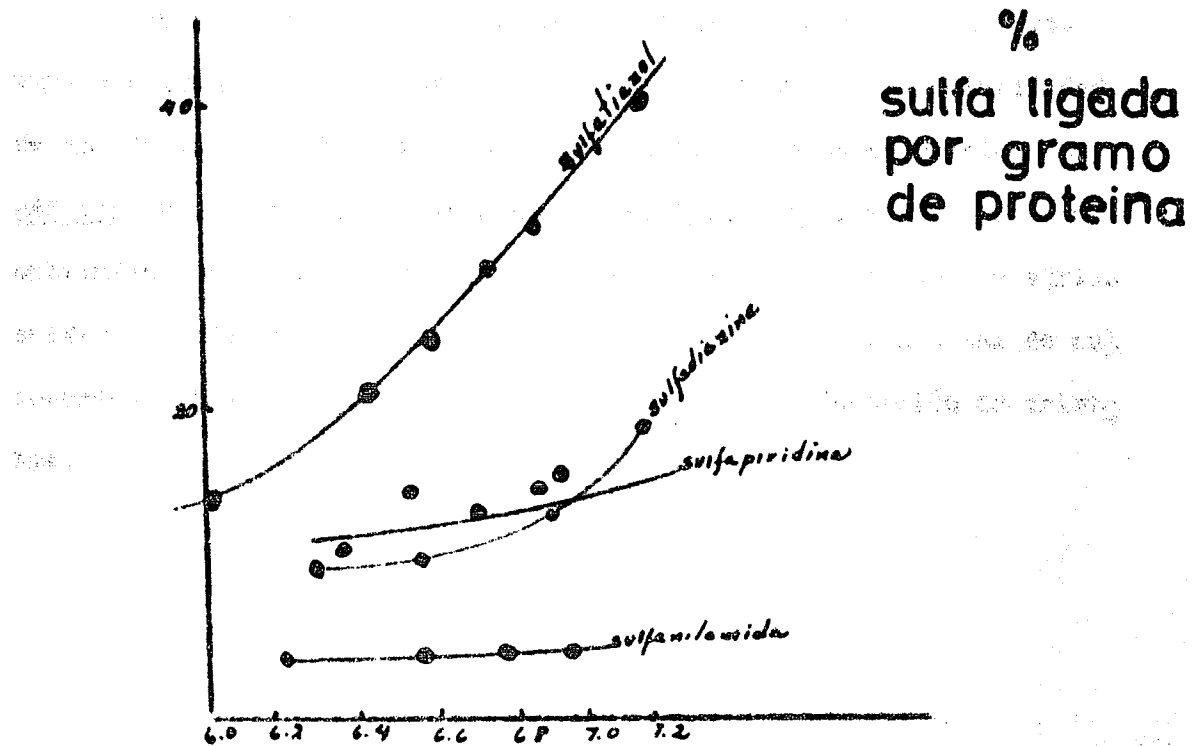


Fig. 10.- Variación de la unión de sulfonamida a proteínas plasmáticas a diferentes valores de pH.

La solubilidad de la sulfadiazina en la orina es función de la concentración del ión H^+ . La relación entre el pH y la solubilidad de diversas sulfonamidas depende de que estos compuestos se conduzcan como ácidos débiles por disociación del grupo sulfanílico ($-NH_2$). Las sustituciones del nitrógeno sulfanílico pueden producir ácidos más fuertes que la sulfanilamida. Los iones de las sulfonamidas son más solubles que la forma molecular, o sea que la solubilidad de estos compuestos aumenta considerablemente cuando el pH se halla por encima de su pK.

La sulfanilamida es un ácido tan débil que su solubilidad en la orina aumenta, apenas al alcalinizar; por otra parte, se ha comprobado que la solubilidad de la sulfadiazina en la orina a pH de 7.5 es treinta y cinco veces mayor que en el agua sin amortiguador (12).

Se ha comprobado que cuando se disuelve en agua o en orina varias sulfonamidas la presencia de una no influye en la solubilidad de las demás. Como los efectos antibacterianos en tales mezclas son aditivos mientras que su tendencia a precipitar no aumenta, este desdoblamiento es una base excelente para el empleo simultáneo de varias sulfonamidas. Tal técnica puede producir una concentración total de sulfonamida urinaria mayor, con menor tendencia a la formación de cristales.

ARTICULO 100

Las obligaciones de los Estados, en materia de energía, se regirán por el principio de cooperación, en el marco de los acuerdos y convenios multilaterales que se celebren para el desarrollo de la energía nuclear.

El Estado garantiza el acceso a la información sobre los recursos energéticos, en el marco de los acuerdos que se celebren.

C A P I T U L O I I I

El presente capítulo tiene por objeto regular el uso de la energía nuclear en el ámbito de la actividad económica, en el marco de los acuerdos que se celebren.

La responsabilidad de la seguridad de las personas y de los bienes en materia de energía nuclear, recae en el operador.

De conformidad con:

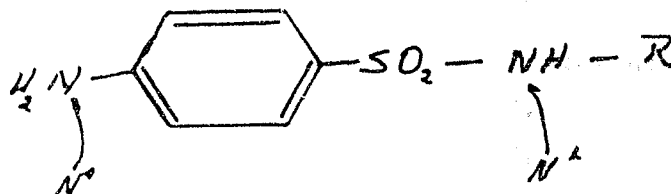
De conformidad con:

La responsabilidad de la seguridad de las personas y de los bienes en materia de energía nuclear, recae en el operador. Los operadores de las plantas nucleares deben adoptar las medidas necesarias para garantizar la seguridad de las personas y de los bienes en materia de energía nuclear. El Estado garantiza el acceso a la información sobre los recursos energéticos, en el marco de los acuerdos que se celebren.

H E P A T O L I S M O

Los Sulfonamidos sufren alteraciones en el cuerpo, en grado variable en los tejidos, especialmente en el hígado; aunque puede suceder también en otros órganos, pero en grado insignificante.

Desde el punto de vista de grado metabólico hay dos componentes estructurales en una sulfamida:



El grupo anilino que es llamado N^4 y el grupo sulfido llamado N^1 con o sin grupos substituyentes.

El grupo N^4 puede sufrir tres tipos de reacciones químicas:

- 1.- Formación de compuestos de conjugación con el ácido sulfúrico o con el glucurónico.
- 2.- Oxidación.
- 3.- Acetilación.

4.- Formación de compuestos de conjugación con el ácido sulfúrico o el glucurónico.- Los N^4 -derivados de las sulfas con estos ácidos, son productos uniaxiales secundarios. Estos compuestos no son formados espontáneamente y quizás su formación es únicamente IN VIVO con ayuda de Nucleótidos de alto nivel energético como el trifosfato de adenosina.

También se ha visto, que las sulfas pueden ser conjugadas con otros compuestos como colina, cistina, glutamina, ornitina, etc., pero en cantidades poco apreciables.

Para comprobar que la sulfa es metabolizada por otros mecanismos diferentes a la acetilación, se sometió un lote de ratones a observación después de haberlos inyectado intravenosamente; se recojieron sus excretas y a intervalos se mataron por grupos, determinando su valoración por diazotación después de la hidrólisis ácida, las cantidades de sulfamida existentes en los animales muertos. Los resultados obtenidos prueban que alrededor del 30% de la sulfa, sufre transformaciones diferentes a la acetilación - (66).

ACETILACION.- La alteración más característica en las sulfonamidas, es una acetilación en el N⁴, resultando con esto, una pérdida de la actividad quimioterápica:



La acetilación de las sulfas es acelerada por una enzima que es la acetilasa que requiere un derivado de ácido pantoténico como co-enzima y la presencia de trifosfato de adenosina.

La acetilación en el hombre tiene lugar en el hígado, aunque puede ocurrir en menor grado en otros tejidos del cuerpo como riñón, bazo, etc. (17).

La toxicidad de las sulfonamidas se debe parcialmente a la formación de estos productos acetilados, ya que su solubilidad es menor que la sustancia original y por lo tanto tienden a precipitar en los túbulos renales originando cristaluria y otras complicaciones renales.

La precipitación de los derivados acetilados se evita por el efecto que tiene el pH urinario en determinadas sulfas, como suya de con la sulfadiazina que, al alcalinizar la orina a pH de 7.5 - la acetyl sulfadiazina es de 200 a 300 veces más soluble que a pH

de 5.5; lo mismo sucede con el sulfisoxazol y sulfacetamida, — mientras que el acetil sulfatiazol no aumenta sensiblemente su — solubilidad al aumentar el pH de la orina.

Aunque la proporción de sulfenamida acetilada varía de un — paciente a otro, la proporción de derivado acetilado que se ha en — contrado en la sangre es aproximadamente la siguiente:

Sulfapirimidina.....	65 %
Succinilsulfatiazol.....	50 %
Sulfapiracina.....	30 %
Sulfatiazol.....	20 %
Sulfametilpirimidina.....	15 %
Sulfacetamida.....	10-15 %

La cantidad de producto acetilado está en función del tiempo — que permanece la sustancia en el organismo, por lo que un fac- — tor determinante es la buena excreción renal.

Las acetil sulfenamidas se combinan con la albúmina del plasma — en mayor proporción que las formas libres, y los líquidos orgá — nicos solo establecen equilibrio con la fracción no combinada. Co — mo la sulfa libre es el agente terapéutico activo, y no puede de — terminarse su nivel sanguíneo por la dosis de administración debi — do a los diferentes grados de acetilación, es conveniente determi — nar periódicamente la concentración del medicamento libre en el — plasma cuando se dan grandes dosis a pacientes con infecciones — graves.

James (28) encuentra que en los ratones tratados por mucho — tiempo con sulfanilamida, aumenta la excreción de acetil sulfani — lamida. Esto mismo sucede en el hombre y el conejo (20,30,40).

La acetilación del grupo amino N^4 ocurre en casi todas las — especies animales excepto en el perro (Rumba) especialmente en el — dalmata y en la zorra, por lo tanto son animales excelentes de ex — perimentación cuando se trata de evitar la presencia de la sulfa — conjugada.

En otras especies se produce desacetilación limitada, de modo que el proceso es reversible.

Con sulfasomisole (5-p-amino bencen sulfonamida -3-metil-isotiazol) el grado de acetilación en tres especies diferentes fueron: conejo > hombre > rata y la dosis en que se administró fué: rata > conejo > hombre por lo que se supone que el conejo es el animal en que más se acetilan las sulfas.

Al mismo tiempo, Helson (3) y Piccinini (46) han demostrado que también la administración de yoduro y bromuro de sodio en conejos, decrece la concentración sanguínea de sulfa acetilada. Stewart (61) ha demostrado que al practicar la hepatectomía subtotal en el conejo, disminuye el grado de acetilación.

En la determinación de la cantidad acetilada de sulfa (según el método de Bratten-Marshall) la novocaína y sus afines, así como la fenacetina, dan una reacción parecida, por lo que deberán evitarse estas sustancias cuando sean necesarias cantidades exactas de los productos acetilados.

Igualmente estos derivados resultan incompatibles con la urotropina (ya que el formaldehído con la sulfonamida forma precipitados insolubles que pueden dar lugar a obstrucción de las vías urinarias y poner en peligro la vida por lesión tóxica de los tubos.

ARTÍCULO III.

Los procedimientos de prueba, en materia de delitos de carácter común, serán regidos por las disposiciones de derecho sustantivo y de procedimiento que correspondan a la jurisdicción que conozca de ellos, en el momento de iniciarse el proceso. En materia de delitos de carácter especial, los procedimientos de prueba serán regidos por las disposiciones de derecho sustantivo y de procedimiento que correspondan a la jurisdicción que conozca de ellos, en el momento de iniciarse el proceso.

CAPÍTULO IV.

El presente Código de Procedimientos Penales, entrará en vigencia a partir de la fecha de su promulgación, derogando todas las disposiciones de derecho sustantivo y de procedimiento que se opongan a lo establecido en el presente Código. En materia de delitos de carácter común, los procedimientos de prueba serán regidos por las disposiciones de derecho sustantivo y de procedimiento que correspondan a la jurisdicción que conozca de ellos, en el momento de iniciarse el proceso. En materia de delitos de carácter especial, los procedimientos de prueba serán regidos por las disposiciones de derecho sustantivo y de procedimiento que correspondan a la jurisdicción que conozca de ellos, en el momento de iniciarse el proceso.

E X C E R C I O N

Las sulfonamidas se pueden excretar bajo dos formas: Una parte es un producto estable y otra sin sufrir ninguna alteración. La eliminación se lleva a cabo casi exclusivamente por el riñón a través de un proceso de filtración, reabsorción y secreción. Otros productos que contienen apreciables cantidades de sulfonamidas con el fluido prostático, la secreción salival y la secreción bronquial se encuentran en la leche materna cantidades relativamente pequeñas (1-2%).

El medicamento cuando está en la sangre, puede ser parcialmente adsorbido sobre las células y proteínas plasmáticas y parcialmente libre en el líquido plasmático, este último es la única filtrable en el glomerulo renal.

Al pasar el filtrado glomerular por los túbulos renales puede sucederle cualquiera de las tres siguientes cosas:

- 1a.- El fármaco puede ser reabsorbido hacia el torrente sanguíneo, por las células tubulares.
- 2a.- Una cantidad adicional de fármaco puede ser secretada por dichas células hacia la luz del túbulo.
- 3a.- Puede pasar sin ser reabsorbido ni adicionada de ninguna otra.

Marshall en 1940, demostró que la sulfanilamida y sulfadiazina sí se excretan en forma libre y conjugada con glucosidos por filtración alveolar habiendo una reabsorción tubular hasta de 60%. La sulfanilamida

de es eliminada aproximadamente en proporción que corresponde al 36% de la urea eliminada.

Uno considera que solo dos miembros de este grupo, la sulfacetamida y el sulfatiazol no sufren reabsorción tubular.

El ampicil sulfatiazol y ftalil sulfatiazol, son excretados en la orina. (Turull, Marino y Best, 1960).

El sulfatiazol es excretado con gran rapidez, una dosis oral es eliminada en su totalidad en 24 hs. y alrededor de la mitad de la dosis dada de sulfadiazina desaparece en 24 hs. y en ese tiempo, solo un 60% en la sulfamerazina. Del sulfisoxazol se elimina solo el 50-90% en 48 hs.

La velocidad de excreción de las sulfas es el principal factor que determina la frecuencia necesaria de administración. Un fármaco que es excretado lentamente, puede ser administrado con menor frecuencia que aquel que es eliminado con gran rapidez. Por ejemplo, el sulfatiazol, que es excretado bastante rápidamente, será administrado a intervalos de 4 hs. y la sulfamerazina de 6-8 hs.

Sin embargo, la cantidad de medicamento por unidad de tiempo fué excretada, podemos relacionarla con la concentración del medicamento en el plasma. Por ejemplo, si se había excretado que fué excretada 3 mg./min. y que la concentración del medicamento en el plasma fué de 0.25 mg/cc, los 3 mg. excretados debieron estar contenidos originalmente en 20 cc. del plasma.

$$\frac{3 \text{ mg.} / \text{min.}}{0.25 \text{ mg./c.c.}}$$

De acuerdo con la velocidad de depuración del plasma es de 80 cc/min. Para encontrar si el medicamento ha estado sujeto a reabsorción o secreción es necesario saber qué volumen de plasma fué

filtrado durante este mismo período. Si fueron filtrados 40 cc/min, entonces la mitad del medicamento ha sido reabsorbido.

$$\frac{20 \text{ c.c./min. clarificado}}{40 \text{ c.c./min. filtrado}} = 0.5$$

Mientras que el solo 10 c.c./min. fueron filtrados, la actividad secretora de las células debieron haber clarificado una actividad adicional de 10 cc/min. de plasma.

$$\frac{20 \text{ c.c./min. clarificado}}{10 \text{ c.c./min. filtrado}} = 2$$

La velocidad de filtración puede ser establecido por la determinación de la velocidad de depuración de una sustancia como la inulina, urea o creatinina que se excreta solamente por filtración glomerular.

La velocidad de depuración relacionada con la velocidad de filtración es llamada "relación de depuración" y expresa el proceso total de excreción. La relación de depuración no toma en cuenta la cantidad de medicamento la cual está en forma filtrable. Entonces en el ejemplo anterior, si el 40% de la salita está ligada a las proteínas plasmáticas y el 60% fue filtrable, la concentración efectiva es solamente 0.60 g./cc.

En cuanto al mecanismo de excreción es concerniente la velocidad de depuración correcta, será entonces:

$$\frac{2 \text{ g./min.}}{60\% \times 0.25 \text{ g./cc}} = 33 \text{ cc/min.}$$

La velocidad de esta velocidad de depuración corregida a la velocidad de filtración es llamada "Relación de Excreción" y esta relación caracteriza la excreción del medicamento. Una relación mayor a 1.0 indica excreción tubular y una relación menor que 1.0 indica una reabsorción tubular del medicamento.

Tanto la relación de separación como la relación de excreción pueden ser ahora calculadas sobre la base de volúmenes de plasma por minuto, o mg. de medicamento por minuto.

Fisher estudió la excreción de 30 fármacos relacionados la sulfanilamida en la forma siguiente:

Dió 500 ml. de agua por vía oral. Aplicó subcutáneamente 200 mg. de creatinina por milímetro de peso corporal del paciente y 75 mg./kg. de sulfanilamida, previa eliminación de la vejiga. Observó cuatro muestras de orina a intervalos de 15 min. y tres muestras de sangre a la mitad de cada período.

En este caso estudió la filtración glomerular que siguió la administración de creatinina; la velocidad de filtración glomerular es utilizada por minuto es igual al cociente de los miligramos de creatinina excretada por minuto entre la concentración plasmática de creatinina, en miligramos por mililitro. En el primer período del experimento la velocidad de filtración glomerular fue de 47.6 ml/min. Los datos de excreción de sulfanilamida, obtenidos simultáneamente se manejarán como sigue: la concentración del suero durante el primer período fue de 0.038 mg/ml. 90% de los cuales estaban en forma filtrable (libre). A una filtración glomerular de 47.6 ml/min. puede calcularse que cada minuto se filtran 1.86 mg. de sulfanilamida, sin embargo, solo se eliminaron 0.36 mg. por lo que debe deducirse que se reabsorbieron en las túbulos renales 1.27 mg/min.

Este cálculo aclara poco el mecanismo de la reabsorción. La relación de la cantidad excretada a la cantidad filtrada, en este caso 0.23, es una característica de la excreción promedio del compuesto por la nefrona (glomerulo y túbulo) en las condiciones de experimentación; esta relación se denomina "relación de excreción" y es un dato muy

útil de la excreción renal en los fármacos.

Early discute el mecanismo de reabsorción y puntualiza que la urea de molécula pequeña es pasivamente reabsorbida por simple proceso de difusión, tiene una relación de excreción de 0.6

PERIODO	PLASMA mg/ml	EXCRECION mg/ml	GRADO DE FILTRACION. GLOMERULAR. mg/ml	SULFANILAMIDA					RELACION DE EXCRECION.
				PLASMA mg/ml	PLASMA FILTRABLE. mg/ml	FILTRADO mg/ml	EXCRETADO mg/ml	RE ABSORBIDO mg/ min	
1	0.144	6.02	44.4	0.039	0.038	1.66	0.039	1.69	0.23
2	0.160	6.92	44.1	0.045	0.044	1.89	0.44	1.45	0.24
3	0.180	7.92	40.7	0.051	0.045	2.10	0.65	1.64	0.25
MEDIO			47.0						0.24

En tanto que, la sulfamerazina, de molécula mucho mayor tiene una relación de solo 0.15

Esta diferencia como Early puntualiza, pone en evidencia una reabsorción activa en la parte de las células del túbulo, pero existen procedimientos que interfieren con el mecanismo en caso de otros

compuestos.

Estos estudios han acentuado la importancia del problema de excreción cada evaluación cuantitativa de un nuevo compuesto, permite relacionar su estructura y su destino en el cuerpo y usar de agentes quimioterápicos adecuados y eficientes. El conocimiento de los mecanismos dados para la excreción de un medicamento, ayuda a descubrir medidas y modificar el proceso bacteriostático lento o rápido según convenza. El conocimiento de estos mecanismos da a conocer en primer lugar la toxicidad del medicamento para con el riñón e indica el medio de disminuir su toxicidad.

La cantidad eliminada por el riñón refleja, con bastante exactitud, el grado de absorción intestinal del medicamento. La excreción es más rápida después de la administración parenteral y se encuentran mayores cantidades totales en la orina; aproximadamente 75% de la sulfadiazina inyectada en la vena se elimina en 24 hs. Con la dosis ordinaria la concentración de sulfadiazina en la orina es de 10-25 veces mayor (de 100 a 500 mg. por c.c.) que la sangre.

Esta elevada concentración no es solo bacteriostática, si no también bactericida.

Esto es la base para el uso de sulfonamidas de acción general en las infecciones del aparato urinario.

En el caso de la sulfadiazina, se excreta en forma acétilada en un 15-40%.

Cuando la función renal es anormal, disminuye la eliminación de sulfonamida, y por lo tanto se concentra y alcanza niveles tóxicos. Se produce amuria, entonces aunque no se administre más sulfas, el nivel sanguíneo permanece constante y la sulfas se acétila cada vez más; por lo que es importante conocer el estado en que se

encuentra el ríñón en los pacientes que reciben sulfonamidas. La poca solubilidad de los compuestos libres, acetilados en la orina ácida es la causa de trastornos en el aparato urinario por Urolitiasis y la razón de la administración del bicarbonato de sodio.

La administración de agua por vía oral o la inyección intravenosa de una solución de cloruro de sodio al 0.9% o solución de glucosa al 5% disminuye la concentración de sulfas en la orina porque aumenta el volumen urinario.

En los animales, excepto el perro (4) se excretan las sulfas y sus derivados, en parte como derivados acetilados, pero el conejo excreta un glucuronato cuando se le administra sulfafiazol (55). Probablemente el fármaco es oxidado a hidrosulfafiazol y entonces conjugado. En la orina humana después de la administración de sulfapiridina, el ácido glucurónico aparece en cantidades que son paralelas a la concentración de sulfapiridina (36 y 37) lo que sugiere que el conjugado se hidroliza.

La excreción renal de las sulfonamidas en el perro, es un 20-30% con respecto a la excreción de creatinina determinadas simultáneamente, ya que el 70-80% restante, es reabsorbida en el filtrado glomerular a través del túbulo.

La excreción es independiente de la concentración de sulfas en el plasma, y dependiente de la velocidad con que fluye la orina. Relacionando la excreción de urea con las sulfas (particularmente Shannon (56) únicamente se comparó con la reabsorción en el túbulo.

Otras vías.- Después de administrar dosis sostenidas de sulfadiazina en dosis pequeñas cantidades de sulfadiazina se encuentran en la orina (100%) puesto que la fracción difusible de las sulfas

SULFAS DE ACCIÓN

URINARIAS:

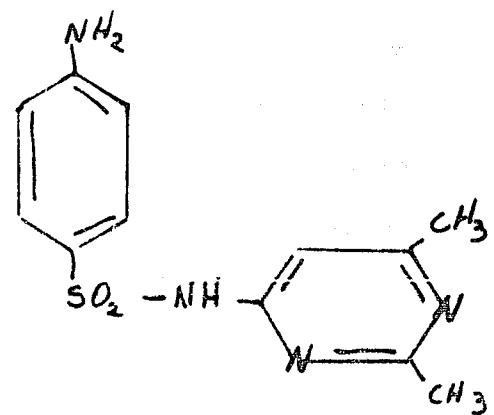
Se ha hecho una clasificación de sulfas, basándose en su mayor o menor velocidad de excreción y de absorción, ya que estas variables son las que determinan el uso terapéutico de estos fármacos.

Así, el grupo que se encuentra en altas concentraciones bacteriostáticas (un mayor por ciento de sulfas libre que excretada) y que mantiene niveles sulfonamídicos adecuados en sangre y tejidos durante la mínima concentración urinaria es el que se usa en infecciones del tracto urinario.

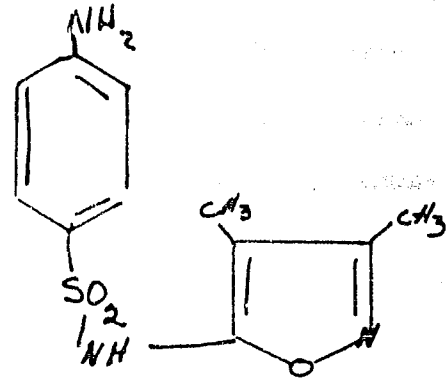
A este grupo pertenecen una serie de sulfas que se han introducido recientemente, solubles a valores de pH ácido, y de mayor afinidad que las conocidas anteriormente.

Dentro de esta clasificación de sulfas urinarias pueden subdividirse en dos grupos: Aquellas sulfas llamadas de acción rápida que se eliminan con mucha rapidez por lo que se necesitan administrar dosis frecuentes para mantener el nivel sanguíneo. A este grupo pertenecen las pirimidinas (sulfisimidina (el cozin), sulfamerazina, sulfisoxazol (gastrozin), sulfafurazina) y derivados: sulfacetamida (sulfonyl), sulfatidol (Sul-Spanion, Sul-Spartan) sulfacetidol (Sulsoyfil) sulfaclopiridamina (sulfilyn) y sulfametoxazol (gastazol).

La sulfisimidina (el cozin) es bastante efectiva y su producto de excreción urinaria es muy soluble (169 mg/100 ml) de sulfas libre) y solamente 3-10% se metaboliza

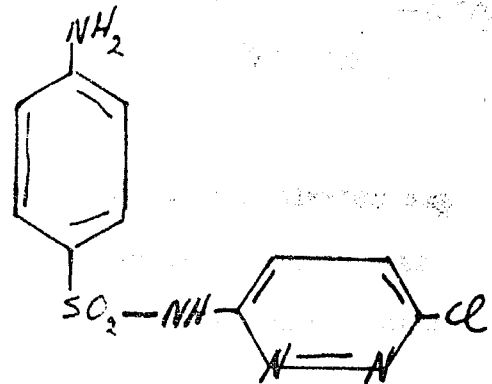


siendo pobremente soluble (0 mg/100 ml.). Además, el riesgo de cristalaria es menor comparado con los medicamentos de este grupo. El sulfisoxazol (gantrisin) es un antiséptico muy utilizado en el tratamiento de infección urinaria en muy soluble. no produce cristalaria ni reacciones de sensibilización en la piel.



La sulfadiazina es uno de los agentes de aplicación general, su solubilidad en la orina tanto de su forma libre, (13 mg/100 ml) como su derivado acetilado son bajas (20 mg/100 ml) por lo que presenta el inconveniente de usar un agente alcalinizante.

La sulfaclopiridicina (semlin) es una nueva sulfá perfectamente soluble usada en infecciones del tracto urinario causadas especialmente por proteus vulgaris. Es rápidamente absorbida y excretada, por



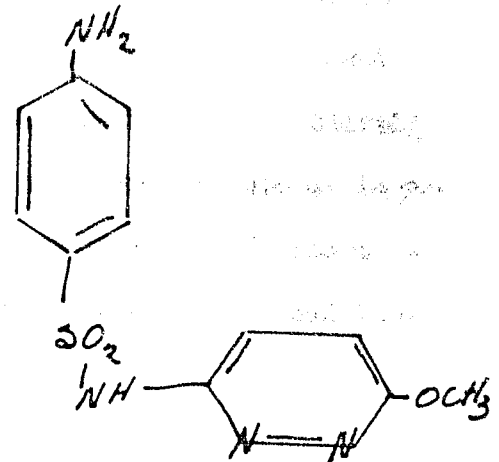
lo que se administra frecuentemente y hay tendencia a cristalaria. Este fármaco se excreta en un 10-60% como derivado acetilado y alrededor de 50% bajo alguna forma de excreción todavía desconocida.

El segundo grupo de sulfonamidas urinarias son las de larga acción las cuales tienen una velocidad de excreción lenta por lo que se administran a grandes intervalos para poder mantener un nivel sanguíneo constante o en menores dosis, esto factor trae como ~~resultado un menor riesgo de cristaliasis~~ inconveniente de que la sulfá es menos activa en el tratamiento de infecciones

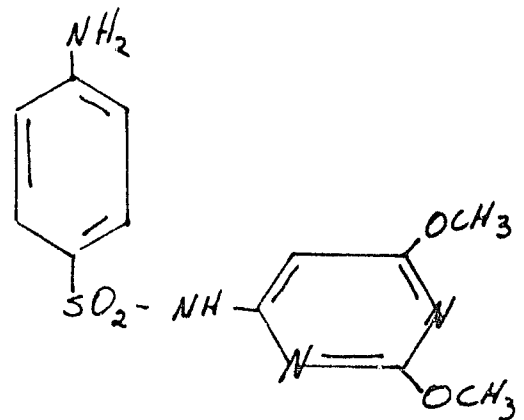
urinas debido a la baja concentración urinaria del medicamento.

Dentro de este grupo se incluye la sulfadiazina (madribon) sulfametopiridina (hyman, Midicol) y acetilsulfametopiridina (acetil hyman) que tienen una vida media en la sangre de 3-4 horas comparado con las 5-12 hs. para las sulfas que se excretan rápidamente.

La sulfametopiridina (hyman) es absorbida rápidamente desde el tracto intestinal: 60-70% de la dosis total es excretada en la orina en forma acetilada y un 30-50% en forma libre. Esta sulfamida tiene un grado de excreción excepcionalmente bajo comparado con las de su grupo: Niveles sanguíneos mínimos se encuentran a las cinco horas de una sola administración oral de 1 g. y después de 24-48 hs. los niveles sanguíneos son cerca de la mitad y después de 96 hs son de un cuarto a un octavo del nivel mínimo, por lo que sus dosis son mínimas y mucho menor el riesgo de cristalización.



La sulfadiazina (madribon) tiene propiedades semejantes a la anterior exceptando en estabilidad, ya que en esta, en vez de producirse el usual derivado acetilado, se convierte en un glucuronido soluble.



En la orina, un 3% está en forma libre, un 15% está acetilada siendo las dos, muy poco solubles en soluciones ácidas, mientras que el 80% resta-

te se convierte en glicerato soluble (2 g/100 al a pH de 6.0).

Existen algunas sulfonamidas, que son absorbidas solo ligeramente desde el tracto gastrointestinal, logrando tener altas concentraciones del fármaco en el líquido intestinal ejerciendo un variable grado efectivo en la flora bacteriana y al mismo tiempo no causan toxicidad.

La pobre absorción de estas sulfas es independiente de su solubilidad en agua. Algunas de ellas, como el ftalil sulfatiazol (sulfafalidina) y succinil sulfatiazol (sulfasuccinidina) son hidrolizadas a sulfatiazol libre en el estómago. La sulfasuccinidina que es la más pobremente absorbida, puede absorber sustancias tóxicas e irritantes desde el conducto digestivo y produce hiperactividad intestinal.

1. - [Illegible]

Vol. I, 1953.

Pg. 1-10

2. - [Illegible]

Vol. I, 1953.

1953

Pg. 1-10

3. - [Illegible]

"Introducción a los cultivos"

Vol. II.

Pg. 1-100.

C A P I T U L O V.

4. - [Illegible]

Vol. V

1960

Pg. 1-17

5. - [Illegible]

1961.

1961.

1, 196

6. - [Illegible]

Estudio de [Illegible]: teoría de las relaciones de

estructura [Illegible] de [Illegible]

[Illegible]

[Illegible]

1.- **ASA MED. GRAND. SUPPL.**

Vol. 142. 1963.

Pág. -1-99

2.- **ANNUAL REVIEW OF PHARMACOLOGY.**

Vol. XII.

1963

Pág.- 48.

3.- **I D E M .**

"Introducción a las Sulfas"

Vol. IV.

Pág. - 105.

4.- **I D E M .**

Vol. V

1963

Pág.- 17

5.- **BANKS, H. S., SULFATHIAZOLE IN CEREBROSPINAL FLUID.**

Lancet.

1961.

1, 104

6.- **HILL, P. H. & HUBBINS, R. O. Jr.**

Studies in Chemotherapy: A theory of the relation of structure to activity of sulfanilamide type compound.

J. Am. Chemistry Society.

64: 1961: 1961.

7.- **ESCHOLD, H.** UBER DIE VERWICKELFUNKTION DER SIBURSI WEISS-
KOPFER.

Ergebn. D. Inn. Med. V. Kinderh. *Journal of drugs in the body.*
42, 273
1932.

8.- **REFFENKIM.**

The interaction of drugs and cells catalysts.
Revised Edition.
1946.
Pag.- 57.

9.- **BRANTON A. C. & MARSHALL H. K. Jr.**

J. Biol. Chem.
1939.
Vol. 128. Pag.- 537-50.

10.- **CUTTINO, W. C. & SULTAN, E. E.**

Sulfonamides: Passage into spinal fluid & rectal absorption.
Ann. Int. Med.
16, 703.
1942.

11.- **DAVENPORT, H. W.**

The mechanism of the secretion of sulfonamide drugs in
gastric juices.
Yale, J. Biol. and Med.
14, 509, 1942.

- 12.- DAVIS, B. D.
The binding of sulfonamide drugs by plasma proteins:
A factor in determining the distribution of drugs in the body.
J. Clin. Invest.
38: 733: 1949.
- 13.- DAVIS, B. D.
Binding of sulfonamides by plasma proteins.
Science.
95, 78.
1948.
- 14.- DAVIS, B. D. HOLLANDER, A y GROSSBERG, J. P.
Electrophoretic patterns, colloid osmotic pressure and
viscosity of serum denatured by ultraviolet radiation.
J. Biol. Chem.
146, 669.
1948.
- 15.- DAVIS B. D. y WOOD W. B. Jr.
Studies on antibacterial action of sulfonamide drugs.
Correlation of drug activity with binding to plasma
proteins.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.
1948, 51, 203.
- 16.- DAVIS B. D. y WOOD W. B. Jr.
J. Lab. and Clin. Med.
33, 62.
1948.

17.- BRILL A. VICTOR.

Pharmacology in medicine.

2a. Edition.

Nb. Crow Hill.

Págs.- 1107-1109.

18.- MICHELOTTI F.

Tratado de Farmacología.

Editorial Aguilar.

Versión española de la novena edición alemana por:

Fernando Rosán Torres.

Madrid, 1961.

Págs.- 701 - 794.

19.- FOX, C. L. y ROSE H. M.

Ionization of sulfonamides.

Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.

1942, 50, 142.

20.- FULLER A. T.

Lancet.

1, 194.

1937.

21.- GARRIN, J. H.

Farmacología.

Editorial Ravarté, S. A.

Barcelona, Buenos Aires, México.

Págs.- 419-420.

22.- COLERIN CLARK y SMITH.

J. Clin. Invest.

15, 821.

1936.

23.- GOODMAN Y GILMAN.

Basos Farmacológicas de la terapéutica.

Segunda Edición.

México, Tomo II

U.S.M.H.A.

Pág.- 1899-1892.

24.- GOTT ARNDT.

Farmacología Médica.

3a. Edición.

Pág.- 525-526.

25.- HANKINS F.

The rate of diffusion of sulfanilamide compound.

Over. J. Pharm. and Pharmacol.

14, 226. 1941.

26.- HANKINS F. I. LAWRENCE J. S.

The salicylamides.

H. K. Lewis & Co.

London. 1950.

Pág.- 73-86.

27.- **RODERS H. L. y STROUD P. B.**

Treatment of meningococcal meningitis with sulfonamides.

J. A. M. A.

1942, 119, 691.

28.- **JAMES G. V.**

Biochemic.

33, 1688.

1939.

29.- **KATZELBOGEN S. CRUVANT V.A. y SILVERBERG C.**

**The distribution of sulfanilamide between blood and cerebro
spinal fluid with special reference to intraspinal treatment.**

A. J. M. S.

1941, 724.

1941.

30.- **KIRBAU W. W.**

Klin, Woch.

17, 116.

1938.

31.- **KRANZ & GARR.**

Pharmacology principles of medical practice.

4a. Edition.

Pgs.- 128-129.

32.- LIEBMAN, S. D. y NEWMAN H. H.

Distribution of sulfanilamide and its derivatives
between blood and aqueous.

Arch. Opt.

1931, 26, 472.

33.- LOEB J.

Proteins and the theory of colloidal behavior.

Mc. Gray Hill. N. Y. 22.

1922.

34.- LOEB P. A. BLESS E. A.

The clinical and experimental use of sulfonamide,
sulfanyridine and allied compounds.

The Mc Millan Co. N. Y. 1939.

Fig.- 59.

35.- NAREN F. T. y CAMP W. J. R.

Determination of sulfonamide in tissues, urine and blood.

J. Lab. and Clin. Med.

24: 1198. 1939.

36.- MARSHALL, H. K. Jr.

J. Biol. Chem.

122, 263.

1937-1938.

- 37.- MARSHALL E. K. Jr. HARRISON K. Jr. y W. C. CUTTING.
Renal excretion of sulfonamids.
J. Pharmacology Exp. Therap.
1937, 61.
191-195.
- 38.- MARSHALL E. K. Jr. HARRISON K. Jr. y CUTTING W.C.
J. Pharmacol. and Therap.
61, 196
1937.
- 39.- MARSHALL E. K. Jr. y LITCHFIELD J. T. Jr.
Science.
68, 85.
1938.
- 40.- MARSHALL E. J. Jr. HARRISON. K. Jr. y CUTTING. W. C.
J. Am. Med. Assn.
108, 959.
1937.
- 41.- HARRIS T. L.
Serum albumin.- The preparation and properties of crystalline horse serum albumin of constant solubility.
J. Am. Chem. Soc.
61, 2884.
1939.

42.- ROBERT & BIRD

Modern Pharmacology and Therapeutics.

Ed. Edición.

Pág.- 180-181.

43.- SHILSON B.

Journal Pharmacology Sci.

90, Pág.-912-915.

1961.

44.- NEW DRUGS.

American Med. Assoc.

Chicago.

1966.

45.- NEW DRUGS

1966.

Pág. 30-37.

A.M.A. Chicago.

46.- ILMEN.

1967.

39-47.

47.- HANSEN.

The sulphonamides and allied compounds.

Reinhold Publishing, Corp. Co.

N. Y. U.S.A.

1960. Pág.- 115-121.

48.- PICCINI F.
Arch. Intern. Pharmacodyn.
1960.
125, Pág.- 251-64.

49.- POIN, E. D. y KEOTE, P. L., LEE, J. T. y INUI, F.
Bacteriostatic properties of sulfanilamide and some of its
derivatives.
Succinil sulfathiazole, a new chemiotherapeutic agent -
locally active in the gastrointestinal tract.
Arch. Surg.
44: 187.
Feb. 1942.

50.- BROOM H.
Lancet.
1, 260.
1938.

51.- REINHOLD J. G. FLIPPIN E. F. SCHMARTZ L. y DOUGL. A. H.
The absorption, distribution and excretion of p- sulfanila-
mide pyridine. (sulfapyridine, sulfadiazine) in man.
Am. J. Med. Science.
201, 106.
1941.

52.- ROBINSON H. W. y BOGREN C. G.
The influence of serum proteins on the spectrophotometric

absorption curve of phenol red in a phosphate buffer mixture.

J. Biol. Chem.

137, 839.

1941.

53.- SCHNEIDER F. C. WYSE O. MARKS H. C. LUDWIG B. J. y

STRANSKOW F. B.

Mechanism of sulfonamide action. Acidic dissociation and antibacterial affect.

Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.

1942, 51, 283.

54.- SCUDI J. V.

J. Biol. Chem.

133, 757.

1940.

55.- SIEMIDA H. O. Jr.

J. Biol. Chem.

133, 757.

1940.

56.- RADNICK J. F. y ZIMMERMAN J. B.

Observations and the absorption, excretion diffusion and acetylation of sulfadiazine in man.

Yale, J. Biol. and Med.

13, 539.

1941.

62.- STEINHARDT J. FUGITT Y HARRIS M.

relative affinities of the anions of strong acids for wool protein.

J. Res. Nat. Bur. Standards.

1941, 26, 293.

63.- STEINHARDT J.

Participation of anions in the combination of proteins with acids.

Am. N. Y. Ac. Sci.

1942, 41, 287.

64.- STEWART M. D. y ROURKE B. A.

Surgery

5, 232.

1939.

65.- STRAUSS E. LONELL F. G. TAYLOR F. H. L. y FIELAND.

Observations on the absorption excretion and distribution of sulfanilamide, sulfapyridine, sulfathiazole and sulfamethiazole.

Ann. Int. Med.

14, 1960.

1941.

66.- THORP W. V. y R. L. WILLIAMS.

Nature.

146, 686.

1940.

57.- HANDEK J. P. BLAKE P. G. y SKIMOUR A.

Observations on the absorption, excretion, diffusion,
and acetylation of sulfathiazole in man.

Yale J. Biol. and Med.

12, 691.

1940.

58.- BRUCH J. V. H. O. RAYNE y J. G. M. BULLOVA.

Science.

89, 51

1939.

59.- SHANTON.

Am. Physiology.

117, 206.

1935.

60.- SHANNON J. A.

Trabajo presentado en la conferencia sobre sulfonamidas.

Acad. de Ciencias.

April 9, 1943; para ser publicado en:

Ann. N. Y. Acad. Sci.

61.- SIDWELL A. E. Jr. MINCH R. H. BARRON E. S. G. y HOGNESS T.

The salt effect on the hemoglobin-oxygen equilibrium.

J. Biol. Chem.

1938. 123, 335.

62.- STEINHARDT J. FUJITA Y HARRIS W.

Relative affinities of the anions of strong acids for wool protein.

J. Res. Nat. Bur. Standards.

1941, 26, 293.

63.- STEINHARDT J.

Participation of anions in the combination of proteins with acids.

Am. N. Y. Ac. Sci.

1942, 41, 287.

64.- STEWART M. D. y ROURKS B. A.

Surgery

5, 232.

1939.

65.- STRAUSS A. LOWELL P. C. TAYLOR F. H. L. y FINLAND.

Observations on the absorption excretion and distribution of sulfanilamide, sulfapyridine, sulfathiazole and sulfamethiazole.

Ann. Int. Med.

14, 1360.

1941.

66.- THORPE W. V. y R. L. WILLIAMS.

Nature.

146, 686.

1940.

67.- TIBBLIUS A. y SVENSSON H.

The influence of electrolyte concentration on the electrophoretic mobility of egg albumin.

Trans. Faraday Soc.

1940, 36, 16.

68.- WIPPLE G. H.

Hemoglobin and plasma protein. Their production, utilization and interrelation.

Am. J. N. Science.

1942, 203, 477.

69.- WHITE LITCHFIELD y MARSHALL.

J. Pharmacology.

73, 104, 1941.

70.- WILSON A. y SCHILD H. O.

Applied Pharmacology.

9a. Edición.

J. and Churchill L. t. d.

London, 1959.

71.- WILSON C. CUPPING.

Hand book of Pharmacology.

2a. Edition.

Appleton Century, N. Y.

Figs. 13-17.