UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

ESCUELA NACIONAL DE MEDICINA VETERINARIA.

" CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA FARMACOLOGIA DE LA SULFANILAMIDA EN LA VACA LECHERA "

T E S I S

que

PARA SU EXAMEN PROFESIONAL

presenta el pasante

JOSE MARIANO CRUZ A.

MEXICO, D.F., 1944

BIBLIOTECA CENTRAL
U. N. A. M.

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

A MIS PADRES:

Sr. Don EDUARDO CRUZ G. Sra. Doña MARIA A. DE CRUZ.

A MIS MAESTROS:

Dr. Don DANIEL MERCADO.

Dr. Don SALOMON MOLERES. Dr. Don MANUEL H. SARVIDE.

Al Sr. Don ANGEL H. DIAZ.

I N D I C E

Prólogo.

I.- Historia de las Drogas del Grupo de las Sulfas.

II.- Constitución Química de las Drogas del Grupo de las Sulfas.

III.- Relación entre la Constitución Química y la Acción Antibacteriana de la Sulfanilamida.

IV.- Conceptos acerca de la Acción de la Sulfanilamida y derivados sobre las bacterias.

V.- Teorías acerca del Mecanismo de Acción de las Drogas del Grupo de la Sulfanilamida.

VI.- Farmacodinamia de la Sulfanilamida.

VII.- Parte Experimental.

VIII.- Conclusiones.

IX.- Bibliografía.

P R O L O G O

Al realizar el presente trabajo no he pretendido resolver, en todos sus aspectos, el complejo problema de la farmacología de la sulfanilamida, tarea que habiendo merecido el esfuerzo de los muchos investigadores que actualmente se consagran a ella, ha demostrado suficientemente estar fuera del alcance de un estudiante.

Pero he creído que al estudiar uno de los aspectos del problema, la absorción, concentración y eliminación de la droga en la vaca lechera, podía contribuir, con arreglo a mis modestas posibilidades a la resolución del conjunto, y que de cualquier manera, las conclusiones a que se llegue, si tienen como base los resultados de la observación y de la experimentación, puedan ser útiles en la práctica de la profesión.

Si consigo que mi modesto trabajo sea considerado de alguna utilidad, no solo quedarán generosamente recompensados los esfuerzos y sacrificios realizados, y además obtendré un poderoso estímulo para continuar dedicando mi esfuerzo a la experimentación:

Espero que mis Maestros juzguen con benevolencia este trabajo que constituye las primicias del esfuerzo y trabajo de un estudiante.

Desde estas líneas rindo el testimonio de mi gratitud a las personas que con sus consejos y su experta dirección, han conducido cada uno de mis pasos en este trabajo, mis Maestros Daniel Mercado y Salomón Molerés, sin cuyo interés y acertada guía no hubiera podido realizarlo.

JOSE MARIANO CRUZ A.

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA FARMACOLOGIA DE LA SULFANILAMIDA EN LA VACA LECHERA.

I.- HISTORIA DE LAS DROGAS DEL GRUPO DE LAS SULFAS.

Gelmo, en 1908, en sus investigaciones sobre los colorantes azóicos, sintetizó el para-amino-benceno-sulfonamida, ajeno completamente de la utilidad que este compuesto y sus derivados traerían a la quimioterapia antibacteriana.

Un año más tarde (1909), Diessel, Hoslein y Kothe, prepararon varios colorantes azóicos de la sulfanilamida. El propósito inicial era obtener colorantes para la industria tintórea y descubrieron que los de naturaleza azóica que tenían el grupo Sulfonamida, se caracterizaban por su gran firmeza, sucediendo lo contrario con los colorantes que carecían de este grupo. Atribuyeron esta cualidad a la íntima combinación que se realiza entre el colorante y las proteínas de la lana y seda.

En 1913, Eisenberg, descurbió que la crisoidina (2:4 diamino-azo-benceno) tenía poder bactericida "in vitro".

Achichibalin y Zeide, en 1914, sintetizaron el piridio (Fenil-azo-2, 6-diamino-piridina), a partir de la crisoidina, y Ostromislensky en 1926, lo usó en terapéutica como antiséptico urinario.

En Alemania, se preparó el Prontosil (4' Sulfonamida, 2-4 diamino-azo-benceno,) en el año de 1920.

Los colorantes azóicos del grupo de la Sulfanilamida, no se

usaron como agentes quimioterapéuticos en el control de las infecciones, sino hasta el año de 1930, por Miltzsch. El 25 de diciembre de 1932, en Alemania, la Oficina de Patentes concedió a los Dres. Fritz Mientszch y Joseph Klarer, patente sobre el prontosil original (Clorhidrato de 4'sulfonamida-2, 4 diamino-azo-benceno) y otros colorantes azóicos del grupo de la sulfanilamida, pero esta patente no se conoció sino hasta el 13 de diciembre de 1934.

En el año de 1933, el Dr. Foersters presentó ante la Sociedad Dermatológica de Düsseldorf, el primer informe sobre el uso del prontosil en la clínica. Un año más tarde, el Dr. Grüts dió a conocer los grandes beneficios del prontosil en el eritema séptico, y el Dr. Veil, declaró haber obtenido resultados favorables en el tratamiento del reumatismo con el prontosil. Con estos informes no se presentó ninguna prueba sobre la naturaleza estreptocóccica de las afecciones mencionadas.

No fue sino hasta el 15 de febrero del año de 1935, cuando Gerhard Domagk, publicó el primero de la serie de sus notables trabajos experimentales relativos al prontosil; en él demostró que este colorante rojo es un medicamento relativamente poco tóxico cuando se suministra a pequeñas dosis, por vía digestiva y que impide la evolución de las infecciones producidas por estreptococos hemolíticos, las cuales, sin el tratamiento por esta droga, son ordinariamente letales en el ratón; comprobó también, que se curan las infecciones estreptocóccicas del conejo, y que tiene una acción favorable en las estafilococcias de este mismo animal; en cambio, no obtuvo resultados satisfactorios en las infecciones experimentales por neumococos y otros gérmenes. Las experimentaciones a que se refiere esta publicación tienen un grande interés, porque sobrevivió el 100% de los ratones tratados. Domagk informó, poco tiempo des-

-pués, que el prontosil sólo actúa como agente quimioterapéutico en el animal vivo, y que no tiene efecto bactericida "in vitro".

Poco tiempo después Klec y Römer, publicaron los resultados de un trabajo experimental que se prolongó durante dos años, y en el cual demostraron, igualmente, la gran efectividad de la droga en las infecciones provocadas por los estreptococos hemolíticos (angina con linfangioadenitis, erisipela, artritis aguda, complicaciones sépticas de la escarlatina, etc.) y por gérmenes del grupo coli. Schrens, en su informe asegura que el prontosil es efectivo en el tratamiento de la erisipela; pero que en las infecciones estafilocóccicas obtuvo resultados poco satisfactorios. Anseln finalmente, comprobó que en el tratamiento de la fiebre puerperal, la droga es de un valor incalculable.

Domagk, prosiguiendo sus investigaciones sobre la quimioterapia de las infecciones, el 4 de julio de 1935, confirmó los excelentes resultados del prontosil en las infecciones clínicas y experimentales producidas por estreptococos; al mismo tiempo, dió a conocer su nuevo colorante azóico soluble (4'sulfonamida-fenil, 2 azo, 7 acetilamina, 1-hidroxinaftaleno, 3,6-disulfonato de sodio) al que se llama "prontosil S" (Ne-prontosil, Prontosil soluble), el cual es tan efectivo y mejor tolerado que el prontosil en las infecciones estreptocóccicas. Poco tiempo después confirmó que el prontosil no tiene acción sobre los neumococos de los tipos I y II en las infecciones experimentales en el ratón, y que en cambio, sobre el neumococo tipo III, tiene un efecto terapéutico marcado.

En Francia, en el mes de mayo de 1935, comunican a la Academia de Ciencias, Levaditi y Vaisman, que han confirmado los trabajos de experimentación llevados a cabo por Domagk, en ratones infectados con estreptococos hemolíticos y que fueron tratados con pron-

-tosil (4'-sulfonamida-2,4-diamino-azo-benceno). Esta sustancia fue sintetizada en Francia por A. Girard, y se le dió el nombre de "Rubiazol". Estos investigadores opinan que el rubiazol obra estimulando las defensas del huésped, en particular la fagocitosis y que también, retarda la multiplicación de los gérmenes, sin destruirlos totalmente.

Freponéls, Nitti y Bovet, este mismo año, sugieren que los colorantes azóicos usados en la quimioterapia de las infecciones estreptocóccicas, deben sufrir ciertas modificaciones en los tejidos del huésped, que tiene como resultado la ruptura de la unión azóica para transformarse en para-amino-benceno-sulfonamida. Siguiendo esta idea, el profesor Fourneau preparó el corhidrato de para-amino-benceno-Sulfonamida y demostró que este producto es eficaz en la terapéutica de las infecciones experimentales en el ratón y conejo, producidas por estreptococos. Esta demostración tuvo gran importancia porque vino a demostrar que la unión azóica no es necesaria en el tratamiento de las infecciones estreptocóccicas y que un compuesto orgánico relativamente simple es un agente terapéutico eficaz.

En 1936, Leonard, Colebrook, Buttle, Gray y Stephenson, confirmaron los resultados de los investigadores alemanes y franceses.

Whithy, en Inglaterra, informó el 28 de mayo de 1938, que la sulfapiridina (2-para-amino-benceno-sulfonamida-piridina) es efectiva en el tratamiento de las infecciones experimentales producidas por estreptococos hemolíticos, meningococos y neumococos, especialmente para los tipos I, II, V, VII y VIII. Posteriormente, Whithy anuncia haber obtenido efectos favorables con la sulfapiridina.

En 1937, Rosenthal y sus colaboradores, en los Estados Unidos, sintetizan y estudian varios nuevos compuestos, entre ellos -- el Ulirón (N^4-Sulfanilil-N^1, N^4 dimetil-sulfanilamida-).

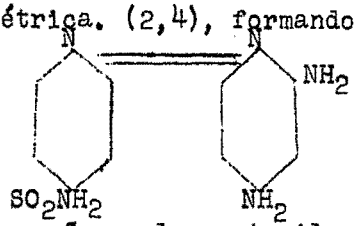
En Estados Unidos, en el año de 1939, Forbinder-Walter y - Lott-Bergeim, preparan el Sulfatiazol y su derivado metilado y estudian su acción en las infecciones experimentales y clínicas por estafilococos, neumococos y otros.

II.- CONSTITUCION QUIMICA DE LAS DROGAS DEL GRUPO DE LAS SULFAS.

Prontosil.

Fue conocido bajo este nombre en Alemania y con el de Rubiazol en Francia.

Esta sustancia está integrada por la para-amino-benceno-sulfonamida unida por una doble ligadura diazóica a la trifenilamina-asimétrica. (2,4), formando un compuesto diazo.

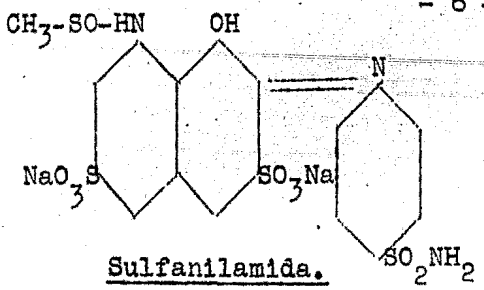


4'Sulfonamida, 2,4 Diamino-azo-benceno.

(Prontosil, Prontosil flavun, Streptozon, crisoidina).

Como el prontosil es muy poco soluble, se buscó un producto que lo fuera, para poder usarse por vía parenteral, lográndose preparar un compuesto que se llamó Prontosil II o "Neo prontosil soluble".

En este compuesto el para-amino-benceno-sulfonamida se une, por una doble ligadura diazo, a un derivado naftalénico que tiene - un oxidrilo en posición 1, dos grupos sulfónicos en forma de sales de sodio en posiciones 3 y 6, a lo cual debe su solubilidad, y finalmente su radical acetilamina en posición 7.

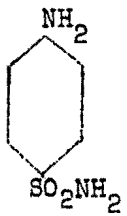


4 Sulfonamida-fenil-2 azo-7 acetilamino 1 hidróxi-naftaleno- 3,6 disulfonato de sodio.

Sulfanilamida.

Como se dijo anteriormente, en 1935 se demostró que la Unión azóica era destruída por el organismo y que la propiedad antiestreptocóccica de los colorantes azóicos pertenece al grupo sulfamídico, desde esa época se descartaron esos productos y se usó la sulfanilamida.

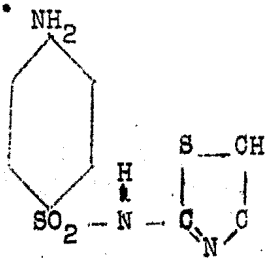
La sulfanilamida está compuesta por un anillo bencénico que en su posición 1 y 4 se ha sustituído en hidrógeno por un radical amino y un radical sulfonamida respectivamente.



Para-amino-benceno-sulfonamida.

Sulfatiazol.

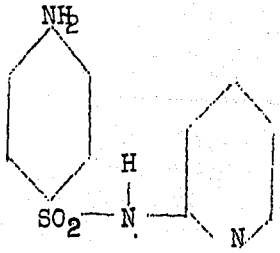
Este compuesto resulta de la sustitución de un hidrógeno del grupo sulfonamida del p.amino-benceno-sulfonamida, por un radical tiazol.



Para-amino-benceno-sulfonamida-tiazol

Sulfapiridina.

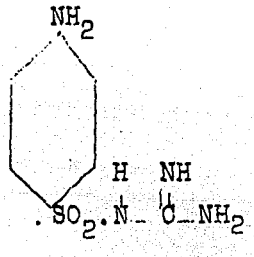
Este compuesto está formado por la unión del radical piridina al para-amino-benceno-sulfonamida.



Para-amino-benceno-sulfonamida-piridina.

Sulfaguanidina.

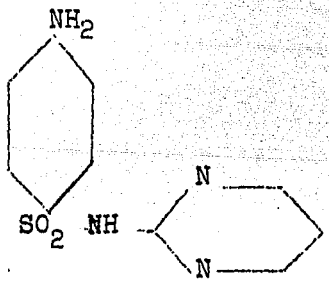
La sulfaguanidina está formada por la unión del para-amino-benceno-sulfonamida al radical guanidina.



P.amino-benceno-sulfamida-guanidina.

Sulfadiazina.

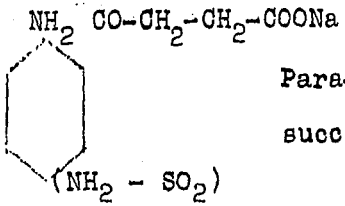
Resulta de la unión del radical pirimidina a la sulfanilamida.



P.amino-benceno-sulfonamida-pirimidina.

Sulfanilamida Succinato de Sodio.

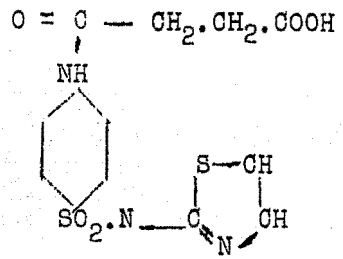
La sulfanilamida succinato de sodio resulta de la unión de la sal sódica del ácido succínico, con la sulfanilamida.



Para-amino-benceno-sulfonamida-succinato de sodio.

Succinilsulfatiazol.

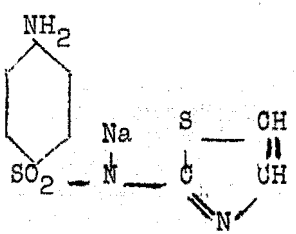
Este compuesto resulta de la sustitución de un hidrógeno del grupo amino del sulfatiazol por el ácido succínico.



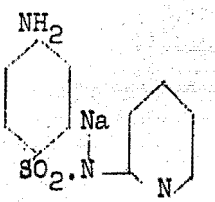
Para-amino-benceno-sulfonamida-succiniltiazol.

Sulfatiazol Sódico y Sulfapiridina Sódica.

Estos compuestos resultan de la sustitución del hidrógeno libre del radical sulfonamida del sulfatiazol y la sulfapiridina.



Para-amino-benceno sulfonamida-sódica-tiazol.



Para-amino-benceno-sulfonamida-sódica-piridina.

III.- RELACION ENTRE LA CONSTITUCION QUIMICA Y LA ACCION ANTIBACTERIANA DE LA SULFANILAMIDA.

Los conocimientos de las relaciones entre la constitución química y la acción antibacteriana de la sulfanilamida y derivados, son muy escasos para llevar a cabo un estudio completo de este problema tan importante, pero sin embargo, se citarán algunos conceptos generales que aclaran en gran parte este estudio tan complejo.

En 1935, Trefonel y sus colaboradores, demostraron que en el prontosil la unión azóica no es necesaria para la acción bactericida de esta sustancia, porque se rompe la doble ligadura en el organismo para transformarse en sulfanilamida. Estos investigado-

-res hicieron las pruebas del valor quimioterápico de la sulfanilamida y encontraron que el grupo Sulfonamina debe estar unido al anillo bencénico para que esta droga tenga poder bactericida.

Por los estudios de estos investigadores, se demostró que los colorantes azóicos tienen poder bactericida en virtud de transformarse en sulfanilamida en el organismo.

En 1937, Bliss y Long confirmaron los estudios anteriores reduciendo el "prontosil" con clorhidrato de cisteína y demuestran que el compuesto resultante (Sulfanilamida) tiene poder bactericida sobre los estreptococos hemolíticos, y que el compuesto original es inactivo "in vitro".

Las investigaciones anteriores hicieron que el interés que se tenía por los colorantes azóicos, fuera puesto sobre la sulfanilamida y derivados, haciéndose con esta sustancia la gran experimentación que se conoce. Existe, sin embargo, la idea que la doble unión en algunos colorantes azóicos complejos, puede tener un papel importante en la acción terapéutica.

Se ha demostrado que el grupo sulfonamida no es indispensable para el poder bactericida, sino lo que tiene gran importancia es la posición "para" del grupo sulfurado. Por ejemplo: 4'-4-diamino-difenil-sulfona, es cien veces más potente que la mismoa sulfanilamida, contra las estreptococcias experimentales. También se ha demostrado que los radicales que están unidos a un núcleo aromático tienen acción anti-estreptocóccica y entre los cuales se pueden citar los siguientes:

Los mercaptanes, los bisulfitos, el ácido sulfínico, el ácido sulfónico, los sulfóxidos, las sulfonas.

El grupo amino de la sulfanilamida, en posición "para" es indispensable para su actividad, pues si es desviado a otra posi---

-ción (orto o meta) o reemplazado por otro grupo, su potencia se -- reduce considerablemente o aumenta su toxidad (el compuesto que tiene la amina en posición meta, es mucho más tóxico).

Los cambios en el grupo para-amino que no disminuyen o nulifican su actividad, son los que permiten a la sustancia un compuesto final aminado, como el grupo nitro, la unión azóica o que representen productos de oxidación como la hidroxilamina.

En la sulfanilamida el grupo sulfonamida puede modificarse, siempre que los compuestos resultantes den por oxidación ácido sulfónico. El grupo ácido sulfónico aumenta la solubilidad y el potencial deoxirreducción.

La sustancia de un hidrógeno del amino por un radical acetil, provoca una disminución de su actividad. El derivado acetil - de la sulfanilamida (p.amino-acetil-benceno-sulfonamida) es casi -- inactivo "in vitro" e "in vivo".

Todos los mamíferos, con excepción del perro, convierten -- una gran cantidad de la sulfanilamida absorvida en el derivado acetilado.

IV.- CONCEPTOS ACERCA DE LA ACCION DE LA SULFANILAMIDA Y DERIVADOS SOBRE LAS BACTERIAS.

La acción de estas drogas ha sido objeto de múltiples trabajos clínicos y experimentales.

A continuación se exponen los diferentes factores que pueden intervenir, ya sea en forma aislada o mixta, para que nos puedan guiar a este respecto:

a).- Cambios morfológicos de las bacterias bajo la acción de la Sulfanilamida.

Levaditi y Vaisman, suponen que el prontosil impide la for-

-mación de cápsulas por el estreptococo, facilitando así la fagocitosis y ayudando al huésped a defenderse por sí mismo. Como prueba a su teoría publicaron micro-fotografías mostrando la formación de cápsulas por los estreptococos del exudado peritoneal de ratones -- que no habían sido sometidos al tratamiento de la Sulfanilamida, y la ausencia de cápsulas en los germenes de los animales tratados -- con dicha droga. Lyons opina que esta teoría no es aceptable por - que encontró estreptococos capsulados en el exudado peritoneal de - conejos sometidos a la acción de esta droga; pero dice que la superficie o antígeno capsular de tales cocos, se encuentra grandemente alterada por el tratamiento con la droga y esto favorece la fagocitosis.

Otros autores, han observado cambios morfológicos en los -- cultivos y en el cuerpo del gérmen, éstos consisten en un aumento - de la longitud de las cadenas, tumefacción de los cocos, marcado -- pleomorfismo, irregularidades en el contorno y vacíos transparentes en las cadenas.

Al ser observados, los gérmenes parece que se encuentran encerrados en una envoltura cilíndrica, incoloreable y formada por un material resistente; los gérmenes continúan dividiéndose muy lentamente dentro de la envoltura o desaparecen por lisis.

Los cultivos de estreptococos virulentos en presencia de una solución de Sulfanilamida a la concentración de 2.5 a 10 miligramos por ciento, sufren el fenómeno de la aglutinación espomtánea por la solución salina. Se observó que el pase de estreptococos virulen-- tos por una solución de sulfanilamida a la dilución de 10 miligra-- mos por ciento, los hace susceptibles a la fagocitosis en presencia de sangre.

Cuando se hacen sub-cultivos de los estreptococos alterados

en medios libres de Sulfanilamida se observa que recobran su virulencia.

En resumen, se puede decir que los cocos sufren diversas modificaciones morfológicas bajo la acción de la Sulfanilamida, las cuales van acompañadas de una disminución de su virulencia, pero la recobran en medios libres de la droga.

b).- Efectos de la Sulfanilamida sobre los Productos Tóxicos Bacterianos.

La Sulfanilamida, el Prontosil y el Neoprontosil al 10%, impiden la formación de hemolisina y leucocidina en los cultivos de estreptococos en placas de agar-sangre; pero cuando se hacen subcultivos de estos en placas ordinarias de agar-sangre, adquieren otra vez el poder de formar hemólisina.

Se ha encontrado que la endotoxina del genococo puede ser neutralizada por los compuestos azóicos de la sulfanilamida y derivados sulfurosos del benceno tales como el diamino-difenil-sulfona, el 4 nitro-4'amino-difenil-sulfoxido y el 4 nitro-4'amino-difenil-sulfona.

Con el 4 nitro-4'amino-difenil-sulfona fueron protegidos del 30 al 60% de los ratones contra una dosis de endotoxina que fue mortal para el 100% de los testigos.

Este compuesto también neutraliza la toxina del meningococo; pero muy poco el 4 nitro-4'amino-difenil sulfona y la sulfanilamida.

Ninguno de estos compuestos fue capaz de neutralizar los efectos de 1-2 dosis mínimas letales de toxina estafilocóccicas.

En resumen, se puede establecer que algunos derivados de la Sulfanilamida pueden hacer disminuir la actividad de algunos productos tóxicos bacterianos.

c).- Modificaciones producidas por la Acción de la Sulfanilamida sobre la Formación de Anticuerpos.

Diversos investigadores pensaron que la sulfanilamida estimula en el organismo la formación de anticuerpos. A esta idea se opusieron los experimentos de Levaditi y Vaisman quienes demostraron que los ratones que habían curado de peritonitis producida por estreptococos, con un tratamiento con prontosil, mueren cuando se reinfectan con el mismo gérmen.

Se demostró, además que el suero de los ratones que sanaron de la infección no aglutinaba los gérmenes de la misma raza; ni había diferencia entre el índice cito-opsono-fagocitario de los tratados, con ratones que no habían sido ni infectados ni sometidos a tratamiento alguno.

Estos mismos resultados se obtuvieron con ratones infectados experimentalmente con neumococos y que fueron tratados con sulfanilamida y sulfapiridina. El ratón se inmuniza a los neumococos cuando sana de la infección sin tratamiento, sucediendo lo contrario cuando son tratados y curados con sulfanilamida o sulfapiridina; se cree que esto es debido, a que estas drogas neutralizan la facultad de los gérmenes de producir toxinas, o la actividad antigénica de estas sustancias, no habiendo, por lo tanto, un agente que excite la formación de antitoxinas.

Se observó en los individuos infectados con brucelas, que el índice cito-opsono-fagocitario aumenta cuando son sometidos a un tratamiento por sulfanilamida. En cuyos infectados experimentalmente con brucelas se observó que al principio del tratamiento el título de las aglutininas se elevó descendiendo después y también el índice opsónico se elevó notablemente.

En resumen, la experimentación hecha con brucelas parece

demostrar que la sulfanilamida tiene algún valor en el estímulo de la formación de anticuerpos.

d).- Estímulo de la Fagocitosis por la Sulfanilamida.

Se cree que la sulfanilamida estimula la fagocitosis por aumento del número de fagocitos, del poder fagocitario de los mismos o bien por la movilización de los fagocitos al sitio de la infección.

Domagk, estudiando la respuesta de los leucocitos del ratón a las inyecciones intraperitoneales, llegó a la conclusión de que la fagocitosis se aumenta, pero para esto se necesita un lapso de 8 horas para poder notar alguna diferencia entre los animales tratados y los testigos.

Este investigador opina que la droga obra directamente sobre la bacteria, preparándola para la fagocitosis.

Gay y Clark, después de hacer en conejos gran número de experimentos, llegan a las conclusiones siguientes: 1.- no existe la seguridad de que la sulfanilamida obre como estimulante de la fagocitosis; 2.- la sulfanilamida produce aparentemente una acción bacteriostática suficiente para proteger los leucocitos acumulados en los focos de infección, permitiendo al mismo tiempo, la acumulación de macrófagos; y 3.- la droga no estimula la movilización de los leucocitos.

Long. y Bliss, estudiando al exudado peritoneal de ratones infectados con estreptococos hemolíticos, encontraron en los animales tratados, una disminución de las bacterias y un aumento de la fagocitosis en un 25%; en tanto que en los no tratados, la densidad bacteriana aumentó de 3 a 10 veces sobre la observada al principio acompañándose de un ligero aumento de la leucocitosis.

Poco después de los trabajos mencionados, estos mismos in-

-vestigadores, hicieron un estudio del exudado peritoneal de ratones infectados con Cl. Welchii, y encontraron que en los no tratados la leucocitosis y la fagocitosis fueron muy marcadas; en los tratados, los Clostridios fueron disminuyendo gradualmente, tanto fuera como dentro de los leucocitos y además el porcentaje de glóbulos que tomaron parte en el proceso de la fagocitosis también disminuyó. Con estos experimentos quedó aclarado que la droga obra solamente inhibiendo la multiplicación bacteriana y nó estimulando en alguna forma la fagocitosis.

En resumen, se puede decir que la sulfanilamida no estimula las defensas específicas del organismo, sino que obra sobre el gérmen inhibiendo sus funciones en alguna forma, por lo cual los procesos defensivos del organismo pueden desarrollarse mejor.

Del análisis de los conceptos mencionados, se desprenden una serie de hechos contradictorios que solo podrían aclararse con el conocimiento integral del mecanismo de acción de las drogas del grupo.

V.- TEORIAS ACERCA DEL MECANISMO DE ACCION DE LAS DROGAS DEL GRUPO DE LA SULFANILAMIDA .

Hasta la fecha, se han hecho gran número de experimentos para descubrir las bases químicas de la actividad antibacteriana, de la sulfanilamida y compuestos relativos.

La adición de sulfonamidas a los medios de cultivos en condiciones especiales, inhibe la multiplicación de muchas especies bacterianas; pero el efecto bacteriostático no tiene lugar inmediatamente después que se agrega la droga, pues es necesario que transcurran varias horas para observar dicho efecto; aún las bacterias más susceptibles (Grupo A de los estreptococos), continúan

multiplicándose normalmente por varias horas en presencia de un exceso de sulfanilamida. La existencia de este período de retardo en el efecto bacteriostático, hace pensar que el agente activo no es la sulfanilamida, sino un producto derivado de la misma, el cual ejerce su acción, tanto en el tubo de ensayo, como en el organismo animal. Mayer, demostró que los productos de oxidación de la droga, principalmente el p.hidroxilamina-benceno-sulfonamida y el p.nitroso-benceno-sulfonamida, tienen un poder bacteriostático 100 veces mayor que la sulfanilamida "in vitro" y que su acción es inmediata, es decir, carece de período de retardo. La falta de estabilidad de estos productos, hace difícil apreciar sus efectos "in vivo".

Este hecho se toma como base para la teoría de que la sulfanilamida, debe su actividad a los productos de su oxidación. En apoyo a esta, se invoca el hecho de que los productos intermediarios de la oxidación de los grupos amino-aromáticos, son poderosos oxidantes y reaccionan fácilmente. El derivado hidroxilamina, cuando reacciona con el oxígeno, forma fuertes agentes oxidantes, los cuales tienen acción bactericida, siempre que en el medio no se encuentran sustancias reductoras que protejan a las bacterias. El grupo sulfónico de la droga aumenta su solubilidad y su potencial de oxi-reducción. Se ha demostrado que los medios de cultivo que contienen sulfanilamida y en los cuales ha tenido lugar la bacteriostasis, presentan el mencionado período de retardo cuando se extraen las bacterias y se inoculan nuevas, tal como sucede en los medios nuevos a los que se agrega sulfanilamida; esto hace pensar que los productos de oxidación, deben tener una existencia transitoria.

Varios autores han demostrado que el derivado hidroxilamina se encuentra en la orina de los individuos tratados y por el examen

espectroscópico se demostró que en la sangre se encuentran dichos productos de oxidación.

Es indudable que si la sulfanilamida debe su acción bacteriostática a la formación de productos de oxidación, la bacteriostasis no ocurrirá cuando se impida la oxidación; por ejemplo, en condiciones anaerobias. Se han hecho gran número de experimentos con estreptococos desde este punto de vista, pero se han obtenido resultados contradictorios. Observaciones de esta naturaleza han sido hechas con Escherichia coli, encontrando que este gérmen no es inhibido por la sulfanilamida en condiciones aerobias en un medio de lactato o lactato-nitrato, en cambio se observa la bacteriatosis en el medio lactato-nitrato, bajo condiciones anaerobias. Si el nitrato obra como un aceptador de hidrógeno que permite la oxidación de la droga o si la sulfanilamida misma inhibe la oxidación del lacto por el nitrato, es un asunto que no está definido.

Para explicar el efecto quimioterapéutico de esta droga se han emitido muchas opiniones relativas a la fase del metabolismo bacteriano que es afectada. La sulfanilamida y principalmente sus productos de oxidación, inhiben la enzima catalasa y por lo tanto, permiten la acumulación de peróxido de hidrógeno. Se ha opinado que altas concentraciones de esta sustancia se encuentra en los cultivos que contienen sulfanilamida. La hipótesis considera la acumulación de peróxido como factor inmediato de la bacteriostasis. Esto no explica, sin embargo, la susceptibilidad "in vitro", de los gérmenes que se ha comprobado no producen peróxidos; pero existe el hecho de que la acción bacteriostática de la droga en cultivos de estreptococos es aumentada al adicionar sangre al medio, es decir, una fuente rica en catalasa.

Al principio, muchos investigadores pensaron que la sulfa-

-nilamida impide la nutrición de las bacterias, combinándose con el substrato y haciéndolo inútil para la célula ó obrando sobre la bacteria para impedirle utilizar dicho substrato. Se ha supuesto que la droga impide la utilización de ciertas sustancias alimenticias por inactivación de una enzima microbiana especial. Las peptonas y extractos de tejidos que contengan substractos que puedan ser utilizables por el gérmen, sin la acción preparatoria enzimática, pueden compensar la inutilización de la enzima.

Se demostró que el ácido paraminobenzóico y compuestos relacionados con el mismo, inhiben la acción bacteriostática de las sulfonamidas, tanto "in vitro", como "in vivo"; esto contribuyó a aclarar, y probablemente a resolver, el problema de la naturaleza de las sustancias inhibidoras de la droga, que se encuentran en las materias orgánicas. El ácido p.aminobenzóico ha sido aislado en cantidad suficiente del extracto de levadura y este hecho explica la actividad antisulfanilamida de dicho extracto, el cual contiene, además, un inhibidor de la sulfanilamida (probablemente un péptido) insoluble en éter; pero que por hidrólisis puede dar ácido p-aminobenzóico.

Se ha demostrado, con el Clostridium acetobutylicun, que una molécula de ácido paraminobenzóico es capaz de inhibir el efecto bacteriostático de 23,000 moléculas de sulfanilamida. La significación de esta observación queda limitada por el hecho de que las concentraciones mínimas de sulfanilamida, varían grandemente con la naturaleza del medio y particularmente con el contenido en inhibidor y de la droga.

Poco tiempo después del descubrimiento de la inhibición de la sulfanilamida por el ácido p-aminobenzóico, se descubrió que

esta última sustancia constituye un factor esencial para el crecimiento de ciertas bacterias, el cual está relacionado con el metabolismo de los compuestos fenólicos. Parece que todas las sustancias semejantes al ácido p-aminobenzóico obran como factores de crecimiento para el Clostridium acetobutylicum e inhiben la acción de la sulfanilamida; inversamente los derivados de este ácido que son inactivos como factores de crecimiento, también lo son como inhibidores de la acción de la droga.

Estos descubrimientos dan fundamento a la teoría de que la sulfanilamida ejerce su acción bacteriostática, oponiéndose al ácido p-aminobenzóico (por la similitud de su estructura molecular), en alguna reacción enzimática esencial para el crecimiento de los gérmenes. Se han hecho cálculos matemáticos de las velocidades de crecimiento de la Escherichia coli en medio sintético que contienen sulfanilamida y ácido p-amino-benzóico, encontrando que la inhibición es de tipo opositor.

Se ha demostrado experimentalmente que el ácido p-aminobenzóico es un metabolito esencial y que la droga por la similitud de su estructura química, puede oponerse o competir con el ácido p-amino-benzóico en la realización de algún proceso enzimático esencial para la célula bacteriana.

Como una explicación de los hechos anteriores, se dice que las bacterias no son capaces para determinar la diferencia entre la sulfanilamida y el ácido p-amino-benzóico, de manera que la enzima de la bacteria toma la sulfanilamida en vez del ácido p-aminobenzóico, Como el proceso enzimático no puede tener lugar, la reacción queda "bloqueada" y no puede obtener energía del sistema y por lo tanto, las bacterias no pueden verificar sus procesos vitales, de lo cual resulta la bacteriostasis. Si este último fenómeno

persiste por un período largo de tiempo, las bacterias degeneran y son eliminadas fácilmente por el proceso fagocitario.

De lo anterior se deduce que la bacteriostasis tendrá lugar cuando en el medio existan moléculas de sulfanilamida, en número suficiente, para impedir que los gérmenes utilicen suficiente ácido p-aminobenzóico para su nutrición.

La explicación anterior proporciona un argumento para establecer la causa de que la sulfanilamida no tenga acción sobre ciertas bacterias. Es posible que el sistema enzimático de algunos gérmenes no necesite ácido p-amino-benzóico y también es probable que aún cuando su sistema enzimático requiera el ácido p-amino-benzóico, la reacción o reacciones particulares de dicho sistema no sean rigurosamente indispensables para la vida de las bacterias.

Considerando las otras drogas de este grupo, se observa que la sulfapiridina contiene en su molécula un anillo piridina, el cual se encuentra en el ácido nicotínico; el sulfatiazol contiene en su molécula un anillo tiazol, que forma parte de la molécula de vitamina B_1; la sulfaguanidina contiene, en lugar de los anillos mencionados, un radical guanidina; la sulfadiazina tiene un anillo pirimidina que también se encuentra en la vitamina B_1. Cada una de las drogas anteriormente citadas contiene la porción de una molécula que se asemeja a una sustancia que se encuentra normalmente en el organismo.

La presencia de estos fragmentos en las moléculas de estas drogas, hace pensar que dichas sustancias compitan con productos esenciales, tales como la vitamina B_1 y el ácido nicotínico, en las reacciones enzimáticas en que intervinen estos últimos factores.

Se han reunido algunas pruebas para sostener esta teoría; pero Barry Wood ha presentado datos para sostener que la sulfonami-

-das impiden solamente las reacciones en que interviene el ácido para-amino-benzóico, utilizando en sus experimentos medios de cultivos muy simples.

VI.- FARMACODINAMIA DE LA SULFANILAMIDA.

La sulfanilamida se absorbe por el estómago en muy pequeñas cantidades, pero en el intestino delgado y grueso la absorción es muy rápida. Ha quedado demostrada la rapidez de la absorción intestinal, por el hecho de que aún en los casos de diarrea, la excreción fecal es muy pequeña.

Verificada la absorción, la sulfanilamida se distribuye rápidamente en todos los líquidos y tejidos del organismo y este fenómeno es un factor importante en el valor terapéutico de la droga. En los tejidos la sulfanilamida se encuentra aproximadamente a igual concentración, con excepción de los tejidos óseo y adiposo.

La droga se encuentra en la sangre, en el líquido céfalo-raquídeo, en la secreción uterina, en el líquido prostático, en la saliva, en el jugo gástrico y pancreático, en la bilis, en la leche, en líquido amniótico, en la sangre fetal, en las heces, la orina y en todos los exudados y trasudados.

La sulfanilamida se encuentra en los líquidos del organismo en dos formas: libre (p.amino-benceno-sulfonamida) y conjugada (P.amino-acetil sulfonamida). La propiedad de transformar la sulfanilamida en el derivado acetil, varía con la especie animal; todos los mamíferos, con excepción de los canideos, acetilan gran cantidad de la droga.

La acetilación de la sulfanilamida tiene lugar principalmente en el hígado. Los experimentos practicados en el conejo demuestran que este órgano es el que acetila la mayor parte de la

droga.

La importancia de la sulfanilamida conjugada, reside en el hecho de que es inactiva contra las infecciones bacterianas.

La sulfanilamida es eliminada principalmente por la vía urinaria. Por el riñón se elimina un 90 - 95 % de la droga ministrada; la orina alcanza concentraciones que son de 10 a 100 veces mayores de las que existen en la sangre.

La eliminación tiene lugar rápidamente cuando la ingestión de líquidos es abundante, y la función renal permanece normal.

En el perro se ha concentrado, que la eliminación renal es igual al 20 - 30% de la eliminación de creatina determinada simultáneamente, lo cual indica una reabsorción de la droga de 70 - 80% al nivel de los tubos renales.

La droga también es eliminada por la ubre e intestino y en menor cantidad por otros órganos.

A dosis terapéuticas, la droga no tiene una acción determinada sobre los distintos aparatos o sistemas del organismo, salvo las modificaciones de los elementos figurados de la sangre.

Acción tóxica de la sulfanilamida sobre la sangre y órganos hematopoyéticos.

Acción sobre los glóbulos rojos.

Una de las acciones de la sulfanilamida es la inhibición que ejercer sobre la anhidrasa carbónica, y como consecuencia, produce trastornos en la hematosis pulmonar. Se ha demostrado que la sulfanilamida inhibe la anhidrasa carbónica en concentraciones tan bajas como de 2 x 10^{-6} molar, y se ha establecido que la droga reaciona directamente con el grupo prostético de la enzima, el cual contiene zinc. En la terapéutica con sulfanilamida es seguro que esta inhibe a la anhidrasa carbónica, porque la concentración que

alcanza es superior a la cantidad capaz de producir su inactivación.

En los individuos a los que se ministran dosis elevadas de sulfanilamida, existe una disminución de la capacidad fijadora del oxígeno, debido a la acción inactivadora que ejerce la droga sobre la anhidrasa carbónica y a la formación de pigmentos anormales que no pueden verificar la función de la hematosis.

En los estados cianóticos producidos por los pigmentos anormales, meta y sulfo-hemoglobina, la inhibición de la enzima juega un papel importante al lado de éstos.

La meta-hemoglobina no es capaz de fijar oxígeno, pero se cambia fácilmente en hemoglobina normal, en cambio, la sulfo-hemoglobina no sólo es incapaz de fijar el oxígeno, sino también es un compuesto más estable que no puede transformarse fácilmente en hemoglobina: de ésto se deduce que la sulfo-hemoglobina sea mucho más grave.

La meta-hemoglobina es el principal y el más frecuente de los pigmentos patológicos. Cuando se encuentra en gran cantidad da lugar a insuficiencias respiratorias alarmantes.

Como ya se dijo, la sulfo-hemoglobinemina es más grave, pero es poco frecuente. El pigmento se forma por el mecanismo siguiente: 1o.- Que haya meta-hemoglobina previamente formada y 2o.- Por la absorción de hidrógeno-sulfurado del intestino o por la acción del grupo sulfónico de la sulfanilamida.

La acción tóxica de la sulfanilamida sobre los órganos hematopoyéticos y glóbulos rojos, puede ser de varias maneras y en diferentes grados; desde lesiones medulares profundas hasta ligeras hipoglobulias o cianosis pasajeras respectivamente.

Cuando la destrucción de glóbulos rojos es ligera, pasa clínicamente inadvertida; pero cuando es intensa, provoca anemias graves. Casi siempre la hemolisis es rápida y brusca, y en pocos días

destruye gran cantidad de glóbulos rojos. Sin embargo, los centros eritroformadores casi nunca son dañados o sufren daños ligeros, por lo cual basta la suspensión del tratamiento en la mayoría de los casos, para que desaparezcan éstos trastornos, porque la médula roja es capaz de proveer ampliamente a las necesidades del organismo si no se sigue produciendo la destrucción.

Acción sobre los leucocitos.

Estas alteraciones hemáticas consisten en una leucopenia polimorfonuclear más o menos acentuada, pudiendo estar asociada o no a una lesión medular.

Las agranulocitosis o las granulopenias malignas se presentan con menos frecuencia. Debido a la gravedad de estas lesiones, más del 50% de los casos terminan con la muerte.

La presencia de las leucopenias impone la suspensión de la droga y tratamiento del estado patológico.

Acción sobre las plaquetas.

Los trastornos de los glóbulos rojos y los leucocitos ocasionados en los tratamientos de sulfanilamida y derivados, van acompañados de una disminución de las plaquetas. Los estudios que hasta la fecha se han realizado sobre esto, no han podido demostrar si la plaquetopenia es debida a la alteración periférica de las plaquetas o a una inhibición o a lesiones del sistema megacariocítico medular.

I. Zipkin, A. K. Anderson y W. T. S. Thorp, para estudiar el efecto de la administración de la sulfanilamida sobre los elementos celulares y la hemoglobina de la sangre, en la vaca, ministraron por vía oral 5 gramos durante cierto tiempo y 10 gramos durante otro lapso de tiempo por cada 100 libras de peso diariamente.

Con la primera dosificación la hemoglobina aumentó ligeramente; en la segunda dosificación se encontró un descenso que alcanzó un mínimo 7.89 gr. por 100 c.c. de sangre representando la pérdida 19% del valor normal.

Los eritrocitos en la primera dosificación sufrieron un descenso pequeño, en la segunda se notó una reducción del 22% de la normal.

Se observó una leucocitosis mediana con la dosis de 5 gr. y con la dosis de 10 gr. se produjo una leucopenia definida que alcanzó una reducción del 52% de la normal. Después que la administración fue suspendida la cuenta leucocitaria volvió rápidamente a la normal.

Se produjo un aumento definido de los neutrófilos durante todo el período de administración, que llegó a ser de 69% sobre la normal. Los linfocitos variaron inversamente con relación a la cuenta de los neutrófilos. Se produjo una linfopemia definida, alcanzando un valor mínimo de 31%.

Con las dosis de 10 gramos por 100 libras de peso, aparecieron en la sangre leucocitos atípicos y degenerados (monocitos con núcleo lobulado, grandes monocitos atípicos y monocitos en varias etapas de desintegración).

Estos autores llevaron a cabo estas experiencias durante 20 días. Los animales con los cuales hicieron el estudio fueron pesados al terminar la observación y encontraron un promedio de pérdida de peso de 8.60 %.

VII.- PARTE EXPERIMENTAL.

Los experimentos fueron practicados en 13 bovinos que gentilmente me proporcionó el Sr. Don Angel H. Díaz, propietario del Establo "El Astillero" y en una becerra de la Escuela Nacional de Medicina Veterinaria.

Las vías de absorción escogidas fueron las siguientes: digestiva y endovenosa.

Por vía oral se ministró la sulfanilamida en polvo, suspendida en agua, y por vía endovenosa se empleó el "Sulfazón" al 25% (solución de Succinato de Sodio de Sulfanilamida al 25%).

En todos los animales en experimentación se determinó el peso, la edad y la raza.

Las muestras de sangre fueron tomadas periódicamente por punción de la yugular; las muestras de orina se obtuvieron por cateterismo vesical, anotándose en cada uno la cantidad; igualmente se tomaron muestras de leche y se anotó la cantidad producida en cada ordeña. Las heces fecales fueron recogidas y pesadas.

Las determinaciones fueron hechas en el Laboratorio de Química de la Escuela Nacional de Medicina Veterinaria, por el método de Branton Marshall; las lecturas se hicieron en el fotocolorímetro de Klett-Summerson.

Determinación de la Sulfanilamida por el método de Branton Marshall:

En la sangre y en la orina las determinaciones fueron hechas siguiendo el método de los autores mencionados.

Procedimiento para la determinación de la Sulfanilamida libre:

A 2 c.c. de sangre oxalatada se agregan 30 c.c. de la solu-

-ción de saponina; se deja lacar completamente. Después de 1 a 2 minutos se precipitan las proteínas agregando 8 c.c. de solución de ácido tricloracético; se filtra.

A 10 c.c. del filtrado se agrega un 1 c.c. de solución de nitrito de sodio al 0.1 por ciento, dejando en reposo 3 minutos. Se agrega 1 c.c. de solución de sulfanato de amonio al 0.5%. Después se agrega 1 c.c. de una solución de di-hidrocloruro de N. (1 naftil) etilenodiamina al 0.1 por ciento, se mezcla y se compara al colorímetro con la solución patrón más cercana.

Procedimiento para la determinación de la Sulfanilamida total:

a 10 c.c. de filtrado se agregan 0.5 c.c. de solución de ácido clorhídrico 4 N; se calienta durante una hora en baño de maría a la temperatura de la ebullición, se enfría y se ajusta el volúmen a 10 c.c. y se procede como para la determinación de la sulfanilamida libre.

La sulfanilamida conjugada se obtiene restando la sulfanilamida libre de la total.

Procedimiento para determinar la sulfanilamida en la orina:

La orina se diluye procurando que quede a una concentración de 1 o 2 miligramos por ciento.

A 50 c.c. de la orina diluída, se agregan 5 c.c. de la solución 4 N de ácido clorhídrico; diluyéndose después hasta 100 c.c.

2 c.c. de esta segunda dilución se tratan de la misma manera que el filtrado de sangre para la determinación de la sulfanilamida libre .

Para la determinación de la sulfanilamida total, se calientan en baño de maría 10 c.c. sin la adición de ácido.

Para la determinación de la droga en la leche y heces feca-

-les, se hicieron algunas modificaciones al método de Brantton Marshall.

Determinación de la Sulfanilamida en la Leche:

A 2 c.c. de leche homogeneizada, se agregan 30 c.c. de solución de saponina a la dilución de 0,5 por 1,000.

Después de 1 a 2 minutos se añaden 8 c.c. de solución de ácido tricloracético al 15%, filtrándose la mezcla a continuación.

Determinación de la Sulfanilamida libre:

a).- Se ponen 10 c.c. del filtrado en un tubo de ensaye aforado a 10 c.c.;

b).- Se calienta durante una hora en baño de maría a la temperatura de la ebullición;

c).- Se enfría y se ajusta el volúmen a 10 c.c.;

d).- Se filtra y se procede según el método de Brantton Marshall.

Los tiempos a), b) y c) constituyen modificaciones a dicho método:

a).- Se utiliza a tubos aforados, con el objeto de poder ajustar el volúmen a 10 c.c. después del calentamiento;

b).- Se calienta el filtrado en la forma que se expresa, con el fín de coagular las proteínas de la leche que no precipitan por el ácido tricloracético, y poder obtener un filtrado libre de proteínas;

c).- Se enfría y ajusta a 10 c.c. para obtener un volúmen exacto.

Determinación de la Sulfanilamida total:

Para la determinación de la sulfanilamida total se procede de la misma manera que para la libre, con la única diferencia que a los 10 c.c. de filtrado se agrega 0.5 c.c. de solución de ácido

clorhídrico 4 N.

Determinación de la Sulfanilamida en las heces fecales:

1.- Se pesan las heces fecales.

2.- Se agrega su peso en agua destilada, mezclándose cuidadosamente.

3.- A 2 gramos de mezcla, siguiendo el método de Brantton - Marshall, se agregan 30 c.c. de la solución de saponina al 0.5 por - 1,000 y 8 c.c. de ácido tricloracético al 15 por ciento.

4.- Se centrifuga esta mezcla y se filtra quedando el líquido de un color amarillo verdoso.

5.- A los 10 c.c. del filtrado se le agregan 3 c.c. de agua destilada y se hace la lectura al colorímetro, restando éste de la - lectura de 10 c.c. de filtrado tratando por el método de Brantton - Marshall.

Se hicieron las determinaciones siguientes:

<u>Sulfanilamida Libre:</u>

Sangre 115.

Orina 62.

Leche 36.

Heces fecales 12.

<u>Sulfanilamida total:</u>

Sangre 115.

Orina 62.

Leche 36.

Heces fecales 12.

En el archivo-protocolo del Laboratorio de Química, se encuentran los datos comprobantes del trabajo experimental realizado.

En las gráficas las curvas representan la concentración o - eliminación de la sulfanilamida total, libre y conjugada.

Sulfanilamida libre: _____

Sulfanilamida conjugada: .....

Sulfanilamida total: ----------

BOVINO "E"

Propiedad: Establo "El Astillero"

Sexo: Hembra.

Edad: 8 años.

Raza: Holando-mexicana.

Peso: 505 kilos.

Se le inyectaron por vía endovenosa 50 c.c. de "Sulfazoon" al 25%, en una sola vez.

Se adjuntan tres gráficas:

a).- Concentración en la sangre (bovino "E" sangre)

b).- Concentración en la leche (bovino "E" leche)

c).- Eliminación renal por horas (bovino "E" orina)

a).- Concentración en la sangre:- 1 minuto después de la inyección se tomó la primera muestra de sangre, encontrándose las concentraciones siguientes:

Sulfanilamida libre.....	1,86	mgr.	por	100 c.c.
" conjugada.....	3,39	"	"	100 c.c.
" TOTAL.....	5.25	"	"	100 c.c.

20 minutos más tarde se tomó la segunda muestra observándose que había disminuído la concentración en la forma siguiente:

Sulfanilamida libre.....	1,56	mgr.	por	100 c.c.
" conjugada.....	1,91	"	"	100 c.c.
" TOTAL.....	3.47	"	"	100 c.c.

Una hora después de la inyección las concentraciones encontradas fueron las siguientes:

Sulfanilamida libre.....	0,07	mgr.	por	100 c.c.
" conjugada.....	1,52	"	"	100 c.c.
" TOTAL.....	1,59	"	"	100 c.c.

Después de estas determinaciones se siguieron tomando mues-

-tras cada hora, hasta 7 horas después de aplicada la inyección, encontrándose que la concentración se mantuvo, con ligeras variaciones al mismo nivel.

b).- Concentración en la leche:

Horas (después de la inyección)	Cantidad de leche. (c.c.)	Concentración en mgr. por 100 c.c.		Mgr. de sulfanilamida eliminada.	
		Libre.	Total.	Libre.	Total.
2 h	100	1,45	5,83	1,45	5,83
5 h 10'	9,000 ordeña.	0,97	5,87	87,30	528,30
17 h 40'	10,000 "	0.97	2.70	97,00	270,00
TOTAL...	19,100			185.75	804.13

A las 17 horas 40 minutos, se habían eliminado 804 mgr. de sulfanilamida total, de estos, 619 mgr. eran de sulfanilamida conjugada (78,22%) y 185 mgr. de sulfanilamida libre (21.78%).

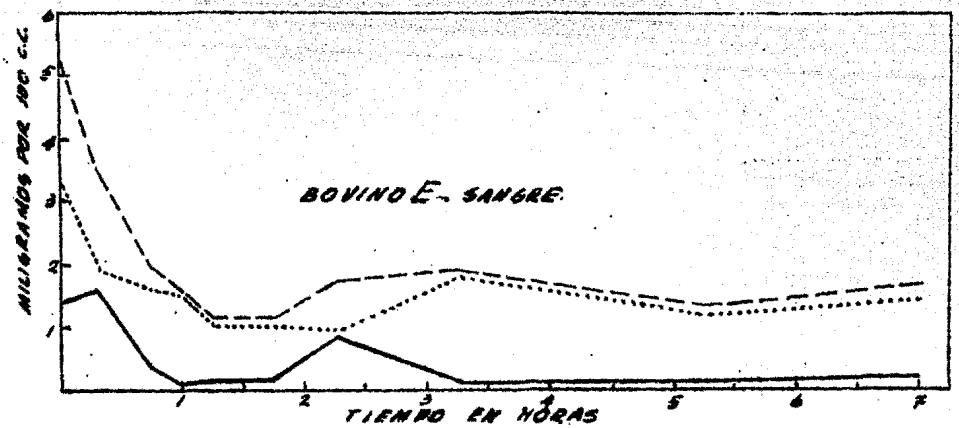
c).- Eliminación renal por horas:

Horas (después de la inyección)	Cantidad de orina obtenida por sondeo. (c.c.)	Concentración en mgr. por 100 c.c.		Mgr. de sulfanilamida eliminada	
		Libre.	Total.	Libre.	Total.
0 h 40'	2,500	2,62	37,73	65,00	817,50
2 h 40'	1,100	2,41	34,66	26,40	380,60
4 h 40'	2,500	1,98	25,51	47,50	590,00
6 h 40'	1,150	0.89	3.18	10,23	35,65
TOTAL.....	7,250			149.13	1,823.75

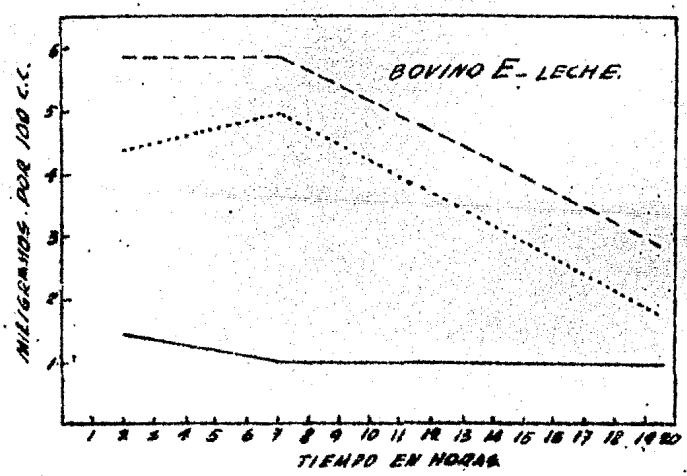
Se encontró a los 40 minutos la mayor concentración de eliminación.

A las 6 horas 40 minutos, se habían eliminado por el riñón 1,823 mgr. de sulfanilamida total, de los cuales 1,674 eran de sulfanilamida conjugada (92%) y 149 mgr. de sulfanilamida libre (8%).

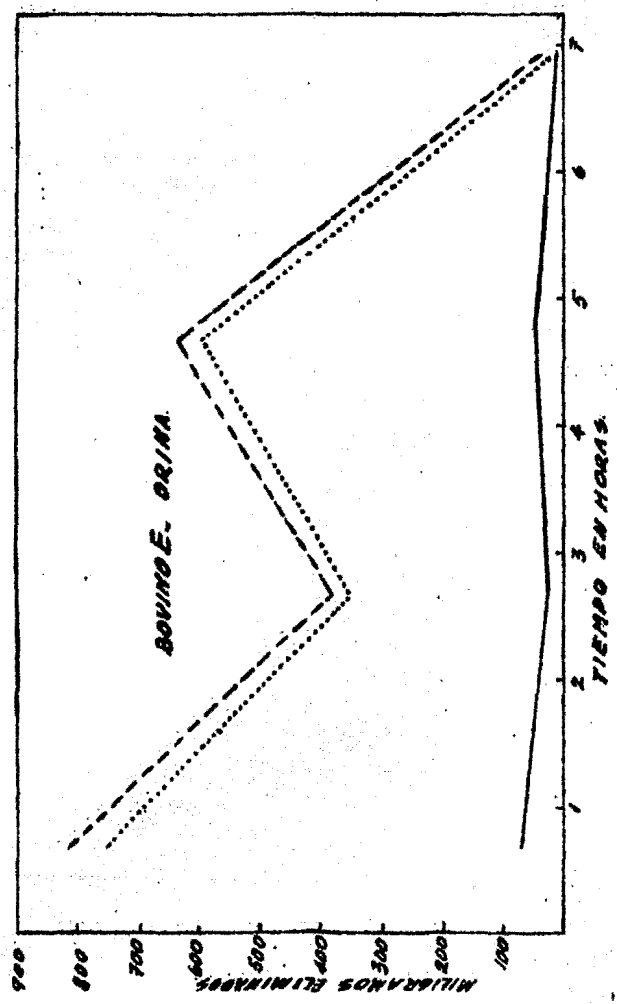
a).- Concentración en la sangre.



b).- Concentración en la leche.



c).- Eliminación renal, por horas.



BOVINO "F"

Propiedad: Establo "El Astillero"

Sexo: Hembra.

Edad: 8 años.

Raza: Holando-mexicana.

Peso: 458 kilos.

Arete: 104217.

Se le ministraron 45 grms. de sulfanilamida suspendidos en agua, por vía oral (9 centigramos por kilo de peso).

Se adjuntan tres gráficas:

a).- Concentración en la sangre (bovino "F" sangre)

b).- Concentración en la leche (bovino "F" leche)

c).- Eliminación renal por horas (Bovino "F" orina)

a).- Concentración en la sangre:

La mayor concentración en sulfanilamida total se encontró a las 6 horas de ministrada la dosis; la mayor en sulfanilamida libre a las 3 horas y la mayor en sulfanilamida conjugada a las 6 horas.

b).- Concentración en la leche:

Horas (después de ministrar la dosis).	Cantidad de leche (c.c.)		Concentración en mgr. por 100 c.c.		Mgr. de sulfanilamida eliminados.	
			Libre.	Total.	Libre.	Total.
7	6,000	ordeña.	4,02	4,30	241,20	258,00
19	7,000	"	2.47	3.86	172.90	270,20
TOTAL.....	13,000				414.10	528.20

A las 19 horas se habían eliminado por la leche 528 mgr. de sulfanilamida total, (1.17% de la cantidad ministrada), de los cuales 414 mgr. eran de sulfanilamida libre (78.40%) y 114 mgr. de

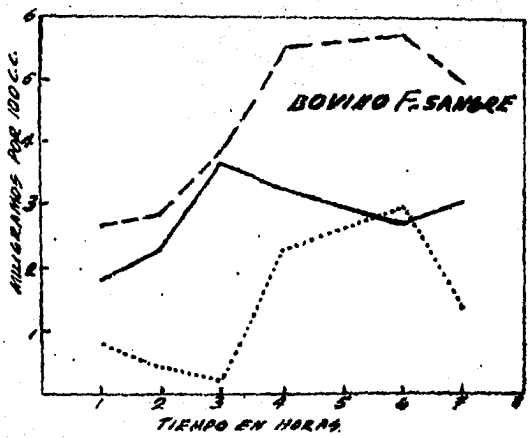
sulfanilamida conjugada (21.60%).

c).- Eliminación renal.

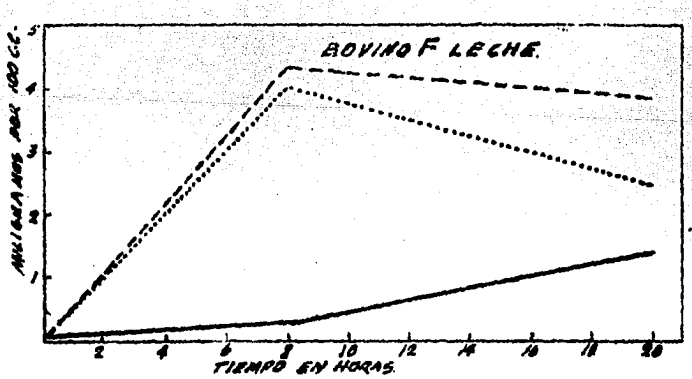
Horas (después de ministrar la dosis).	Cantidad de orina obtenida por sondeo (c.c.)	Concentración en mgr. por 100 c.c.		Mgr. de sulfanilamida eliminada	
		Libre.	Total.	Libre.	Total.
1 h 5'	600	2,36	3,92	14,16	21,52
3 h 5'	950	5,25	44,52	49,87	422,94
5 h 5'	800	23,78	46,25	190,24	370,00
7 h 5'	1,025	27.27	51.70	279,31	529,92
TOTAL.....	3,375			523.58	1,344.38

A las 7 horas 5 minutos se habían eliminado 1,344 miligramos de sulfanilamida total (2.98%) de la droga ministrada, de los cuales 523.50 mgr. eran de sulfanilamida libre (38.91%) y 821. mgr. de sulfanilamida conjugada, (61%).

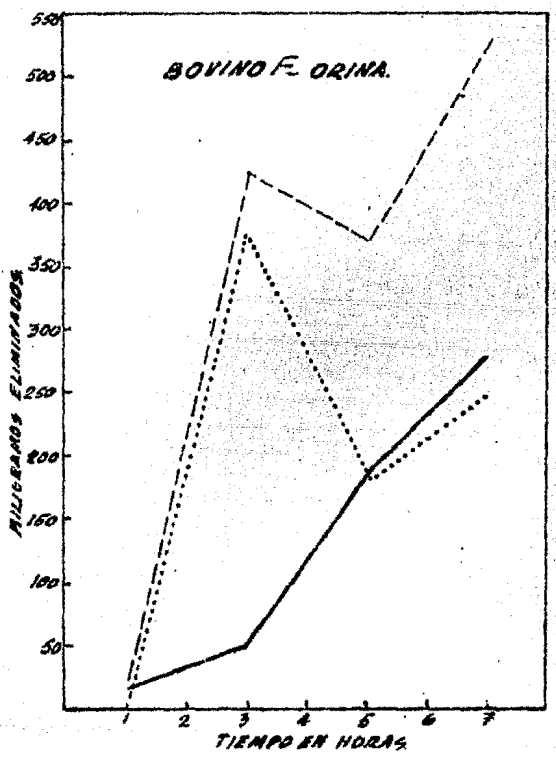
a).- Concentración en la sangre.



b).- Concentración en la leche.



o).- Eliminación renal, por horas.



BOVINO "G"

Propiedad: Establo "El Astillero"

Sexo: Hembra.

Edad: 7 años.

Peso: 564 kilos.

Se ministraron 100 gramos de sulfanilamida en polvo suspendidos en agua (17 centigramos por kilo de peso).

Se adjuntan tres gráficas:

a).- Concentración en la sangre (bovino "G" sangre).

b).- Concentración en la leche (bovino "G" leche).

c).- Eliminación renal por horas (bovino "G" orina).

a).- Concentración en la sangre.

Una hora después de ministrada la dosis se tomó la primera muestra encontrándose las concentraciones siguientes:

Sulfanilamida	libre.....	1,54	mgr. por	100 c.c.
"	conjugada....	1,37	" "	100 c.c.
"	TOTAL.....	2.91	" "	100 c.c.

La mayor concentración en sulfanilamida libre se determinó a las 7 horas (4.08 mgr. por 100 c.c.).

La concentración en sulfanilamida libre se mantuvo poco más o menos constante de las 3 a las 8 horas después de ministrada la dosis.

b).- Concentración en la leche.

Horas (después de ministrada la dosis.	Cantidad de leche (c.c.)	Concentración en mgr. por 100 c.c.		Mgr. de sulfanilamida eliminados.	
		Libre.	Total.	Libre.	Total.
1 h	50	3,27	3,53	1,63	1,76
6 h 55'	8,000 (ordeña)	6,42	11,66	513,60	932,80
21 h 40'	9,000 "	5,66	7,86	509,40	707,40
31 h 40'	8,000 "	2,12	9,19	175,20	735,20
45 h 40'	8,000 "	0.58	2.16	46,40	172,80
TOTAL....	33,050			1,246.23	2,549.96

La mayor concentración alcanzada en la leche en sulfanilamida total (11.66 mgr). y sulfanilamida libre (6.42 mgr.) fue a las 6 horas 55 minutos. La mayor concentración de sulfanilamida conjugada se encontró a las 31 horas 40 minutos (7 mgr).

A las 45 horas 40 minutos se habían eliminado 2,550 grs. de sulfanilamida total (2.55%) de la droga ministrada, de los cuales 1,246 eran de sulfanilamida libre (48.86%) y 1,314 de sulfanilamida conjugada (41.14%).

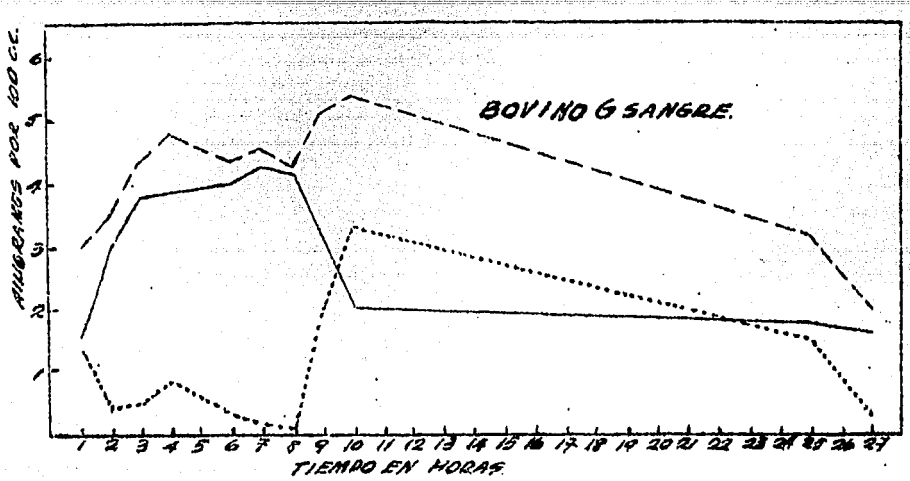
c).- Eliminación renal por horas.

Horas (después de ministrar la dosis).	Cantidad de orina obtenida por sondeo (c.c.)	Concentración en mgr. por 100 c.c.		Mgr. de sulfanilamida eliminada.	
		Libre.	Total.	Libre.	Total.
1 h 5'	1,050	50,30	61,60	528,15	646,80
2 h 5'	1,600	48,80	9,20	740,80	1,443,20
3 h 5'	1,250	50,80	130,00	625,00	1,525,00
4 h 5'	1.075	58,20	90,60	625,65	973,95
6 h 5'	1,450	101,20	106,60	1,467,40	1,545,70
7 h 5'	1,600	108,20	141.00	1,731,20	2,256,00
8 h 5'	1,900	50,80	65,80	965,20	1,250,20
9 h 5'	1,200	29,40	90,20	352,80	1,082,40
10 h 5'	550	52,00	138,00	286,00	759,00
23 h 10'	2,400	59,00	78,80	1,416,00	1,891,20
25 h 10'	3,100	13.30	41.19	412,30	1,274.10
TOTAL.....	17,175			9,150,50	14,647,10

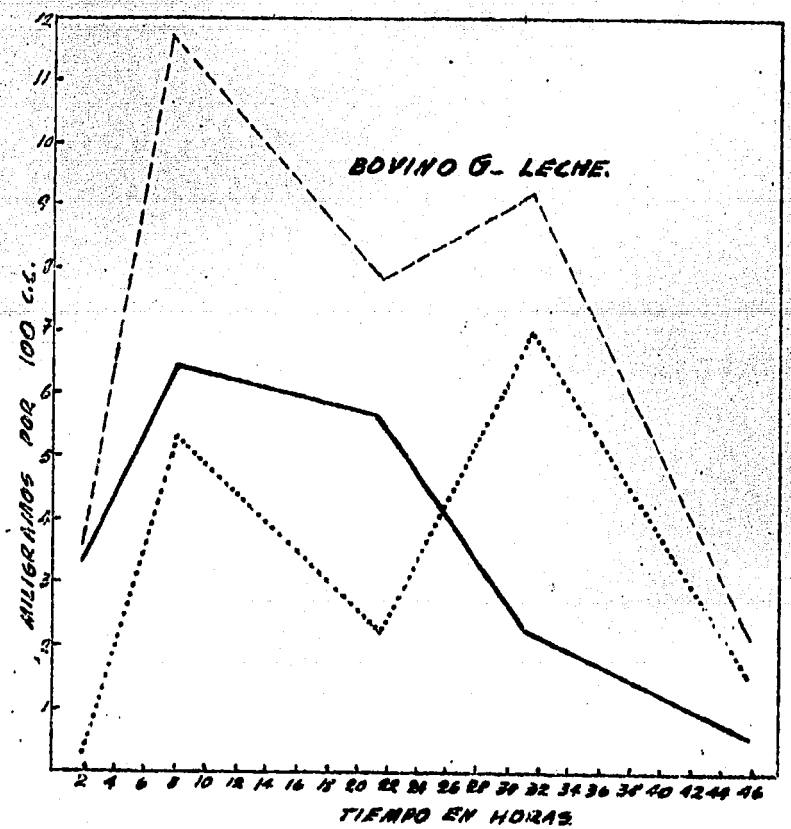
A las 10 horas 5 minutos se habían eliminado 11,483 mgr. de la droga ministrada (11.48%), de los cuales 7,332 mgr. eran de sulfanilamida libre (63.84%) y 4,151 mgr. de sulfanilamida conjugada (36.16%).

La mayor concentración y la eliminación correspondiente se alcanzaron a las 7 horas 5 minutos, después de ministrada la droga.

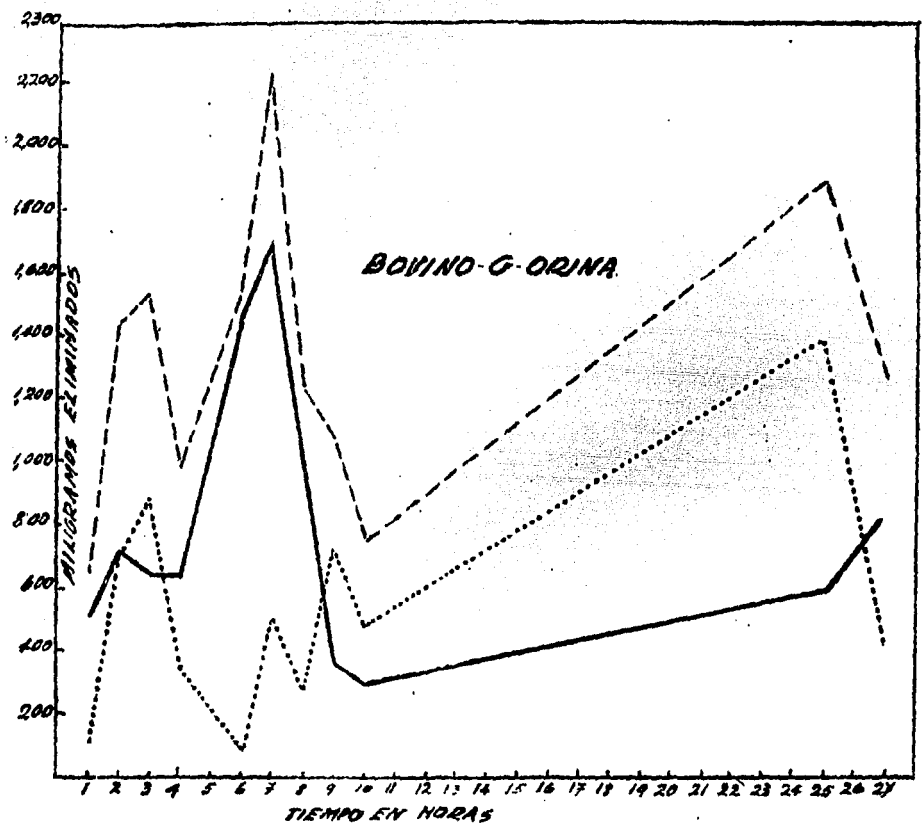
a).- Concentración en la sangre.



b).- Concentración en la leche.



c).- Eliminación renal, por horas.



BOVINO "H"

Propiedad: Establo "El Astillero"

Edad: 7 años.

Raza: Holando-mexicana.

Peso: 521 kilos.

Arete: 185260.

Se le inyectaron por vía endovenosa 100 c.c. de sulfazoon al 25%, en una sola vez.

Se adjuntan tres gráficas.

a).- Concentración en la sangre (bovino "H" sangre).

b).- Concentración en la leche (bovino "H" leche).

c).- Eliminación renal por horas (bovino "H" orina).

a).- Concentración en la sangre:

Un minuto después de la inyección se tomó la primera muestra de sangre, encontrándose las concentraciones siguientes:

Sulfanilamida libre.....	2	mgr.	por	100 c.c.
" conjugada...	18	"	"	100 c.c.
" TOTAL.....	20	"	"	100 c.c.

Una hora después se tomó la segunda muestra observándose que la concentración había disminuído notablemente:

Sulfanilamida libre.....	0,82	mgr.	por	100 c.c.
" conjugada....	4,44	"	"	100 c.c.
" TOTAL.....	5.26	"	"	100 c.c.

Después de estas determinaciones se tomaron muestras cada hora, hasta 8 horas, después de aplicada la inyección observándose que la concentración continuó disminuyendo, y después se mantuvo, con algunas variaciones, al mismo nivel.

b).- Concentración en la leche:

Horas (después de ministrada la dosis).	Cantidad de leche (c.c.)	Concentración en mgr. por 100 c.c. Libre.	Total.	Mgr. de sulfanilamida eliminados. Libre.	Total.
1	50	0,21	0,31	0,10	0,15
2	50	0,31	0,37	0,15	0,18
3	50	0,43	1,04	0,21	0,52
5	50	0,17	0,27	0,08	0,13
6	50	0,43	0,92	0,21	0,46
7	4,500 (ordeña)	0,32	0,36	14,40	16,20
8	25	0.52	0.58	0,14	0.15
TOTAL.....	4,775			15.29	17.79

Las concentraciones encontradas en la leche fueron muy bajas por lo tanto la eliminación de sulfanilamida total por la ubre, fue muy pequeña (17.89 mgr).

c).- Eliminación renal, por horas.

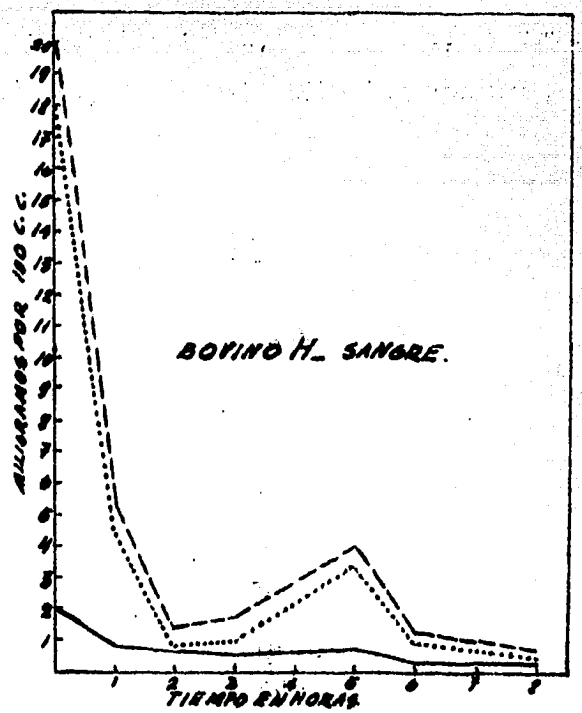
Horas (después de ministrar la dosis).	Cantidad de orina obtenida por sondeo (c.c.)	Concentración en mgr. por 100 c.c. Libre.	Total.	Mgr. de sulfanilamida eliminada Libre.	Total.
0 h 16'	3,050	12,60	58,80	674,30	1,671,40
1 h 16'	400	45,00	137,20	180,00	548,80
2 h 16'	500	24,60	138,40	123,00	652,00
3 h 16'	400	53,00	55,80	112,00	123,20
5 h 16'	1,025	18,20	25,20	186,50	258,30
6 h 16'	100	42,00	43,40	42,00	43,40
7 h 16'	1,000	27,20	39,40	272,00	272,00
8 h 16'	1,025	16.60	21.40	170,15	170,15
TOTAL.....	7,500			1,759.95	3,739.25

15 minutos después de la inyección se habían eliminado por el riñón 1,671 mgr. de sulfanilamida total, de los cuales 674 mili-

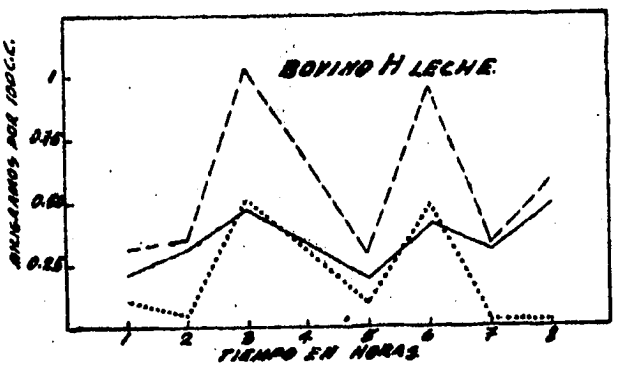
-gramos eran de sulfanilamida libre (40.33%) y 997 miligramos de sulfanilamida conjugada (59.67%).

A las 8 horas 16 minutos, se habían eliminado 3,739 miligramos de sulfanilamida total, de estos 1,759 eran de sulfanilamida libre (45%) y 1,979 de sulfanilamida conjugada (55%).

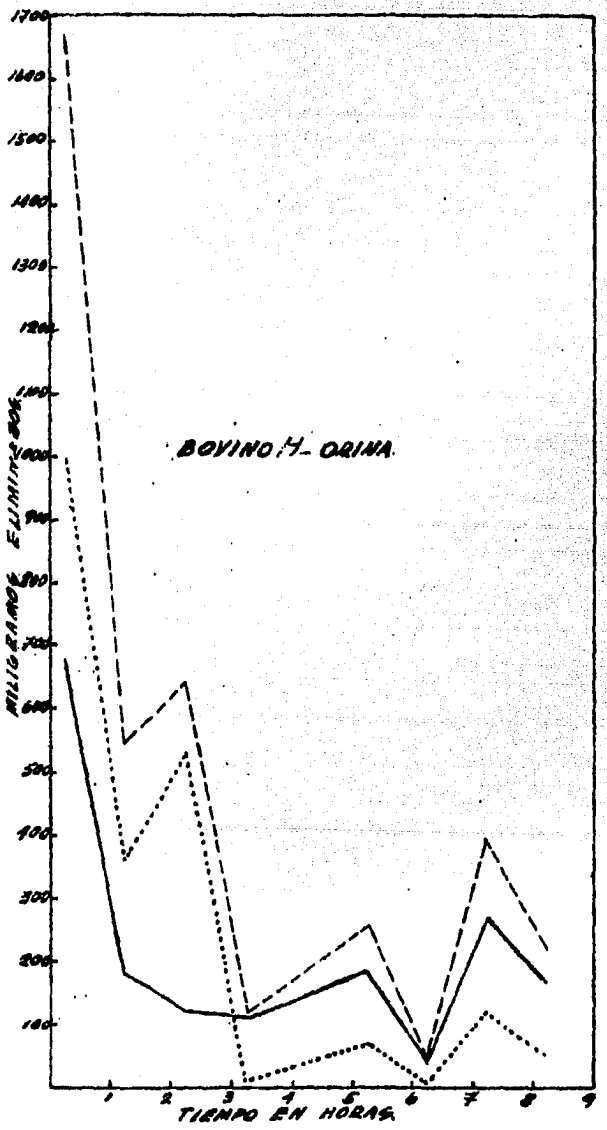
a).- Concentración en la sangre.



b).- Concentración en la leche.



c).- Eliminación renal, por horas.



BOVINO "J"

Propiedad: Establo "El Astillero"

Sexo: Hembra.

Edad: 4 años.

Raza: Holando-mexicana.

Peso: 564 kilos.

Arete: 169605.

Se dieron 100 gramos de sulfanilamida en polvo por vía oral (17 centígramos por kilo de peso).

Se adjuntan dos gráficas:

a).- Concentración en la sangre (bovino "J" sangre).

b).- Concentración en la leche (bovino "J" leche).

a).- Concentración en la sangre:

Las concentraciones más altas en la sangre se determinaron a las 4 horas, 30 minutos, de haber ministrado la dosis, siendo las siguientes:

Sulfanilamida	libre.....	6,48	mgr. por	100 c.c.
"	conjugada.....	6,85	" "	100 c.c.
"	TOTAL.....	13.33	" "	100 c.c.

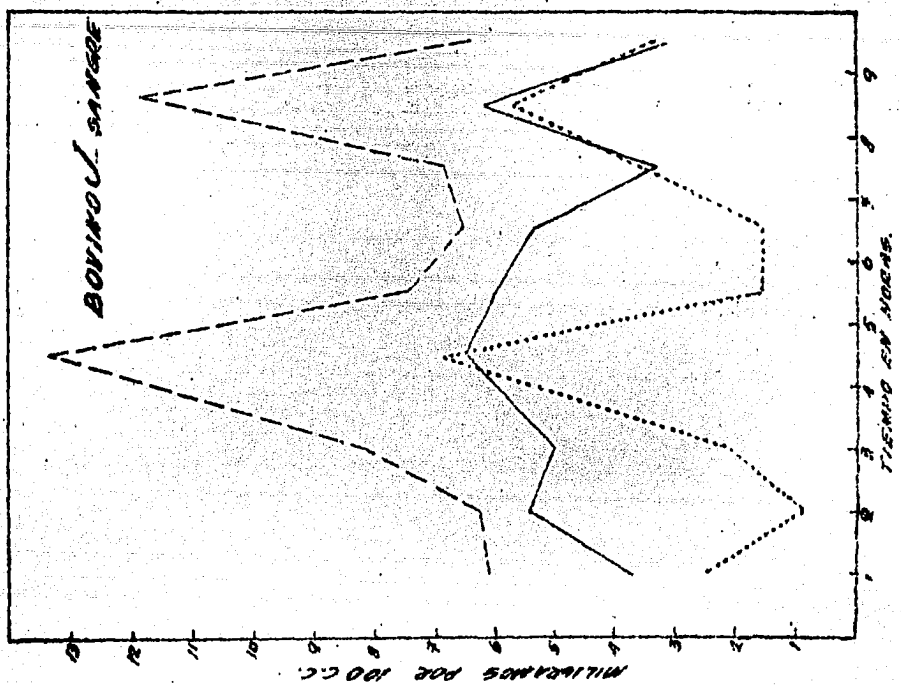
En este caso la concentración en la sangre, principalmente la sulfanilamida total y conjugada, presenta grandes variaciones.

b).- Concentración en la leche:

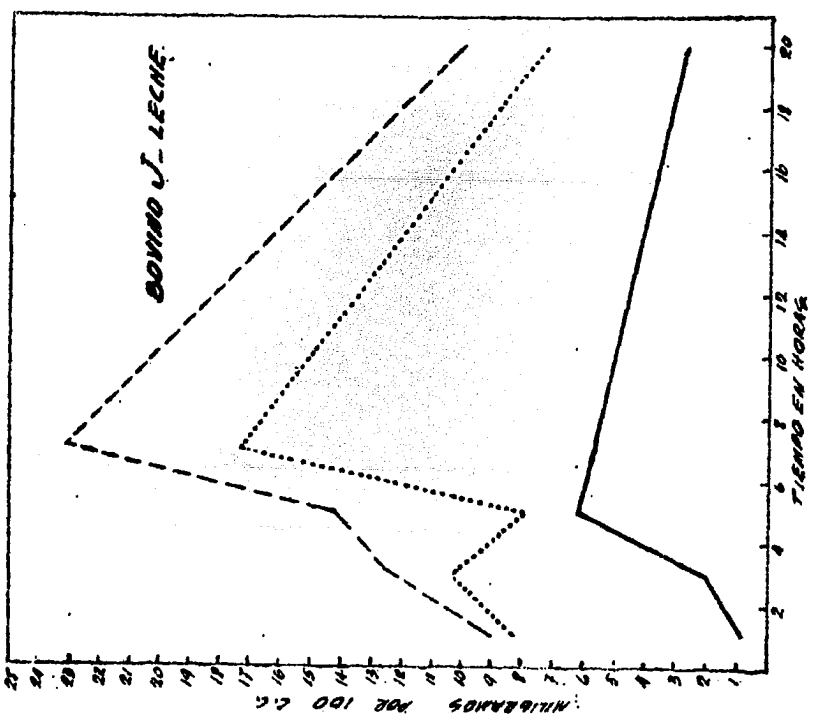
Horas (después de ministrada la dosis).	Cantidad de leche (c.c.)	Concentración en mgr. por 100 c.c.		Mgr. de sulfanilamida eliminados.	
		Libre.	Total.	Libre.	Total.
1	50	0,83	9,04	0,46	4,52
3	75	2,12	12,38	1,59	9,07
5	50	6,25	14,28	3,12	7,14
7 h 10'	8,000 (ordeña)	5,80	23,22	464,00	1,857,60
22 h	8,000 "	2.77	10.09	22,16	807,20
TOTAL....	16,175			491.33	2,685.53

A las 22 horas se habían eliminado por la leche 2,685 mgr. de la droga ministrada (2.68%). Se eliminaron en la forma acetilada 2,194 mgr. (81.34%) y en la libre 491 mgr. (18.66%).

a).- Concentración en la sangre.



b).- Concentración en la leche.



BOVINO "K"

Propiedad: Estbalo "El Astillero"

Sexo: Hembra.

Edad: 9 años.

Raza: Holando-mexicana.

Peso: 564 kilos.

Arete: 111014.

Se ministraron 150 gramos de sulfanilamida en suspensión acuosa por vía oral (26 centígramos por kilo de peso).

Se adjuntan 3 gráficas:

a).- Concentración en la sangre (bovino "K" sangre).

b).- Concentración en la leche (bovino "K" leche).

c).- Eliminación renal, por horas, (bovino "K" orina).

a).- Concentración en la sangre.

Se tomó la primera muestra a la hora de haber ministrado la dosis, encontrándose las concentraciones siguientes:

Sulfanilamida libre.....	3.03	mgr.	por	100 c.c.
" conjugada...	0.81	"	"	100 c.c.
" TOTAL.....	3.84	"	"	100 c.c.

La segunda muestra se tomó a las dos horas, y se encontró que la concentración había aumentado notablemente:

Sulfanilamida libre.....	6.07	mgr.	por	100 c.c.
" conjugada...	7.04	"	"	100 c.c.
" TOTAL.....	13.11	"	"	100 c.c.

La concentración más alta en sulfanilamida total, se encontró a las 9 horas, (15.75 mgr. por 100 c.c.); la más alta en sulfanilamida libre se registró a las 10 horas (13.78 mgr. por 100 c.c.); la concentración mayor en sulfanilamida conjugada se registró a las 4 horas (7.73 mgr. por 100 c.c.)

b).- Concentración de la leche:

Horas (después de ministrada la dosis).	Cantidad de leche (c.c.)	Concentración en mgr. por 100 c.c.		Mgr. de sulfanilamida eliminados.	
		Libre.	Total.	Libre.	Total.
1 h 5'	50	0,68	0,88	0,34	0,44
3 h 5'	50	2,42	5,41	1,21	2,70
5 h 5'	50	4,23	9,79	2,11	4,89
7 h 5'	50	4,53	10,31	2,26	5,10
9 h	2,500 (ordeña)	3,93	13,04	98,20	326,00
22 h 5'	4,500 "	2,88	6,76	129,60	304,20
23 h 5'	3,000 "	1.80	4.05	54,00	121,50
TOTAL....	10,200			284.74	764.83

La mayor eliminación se encontró a las 9 horas de ministrada la droga.

A las 23 horas, 5 minutos, se habían eliminado 764 mgr. de sulfanilamida total (0.50% de la droga ministrada) de estos 287 mgr. eran de sulfanilamida libre (37.56%) y 477 mgr. de sulfanilamida total. (62.44%).

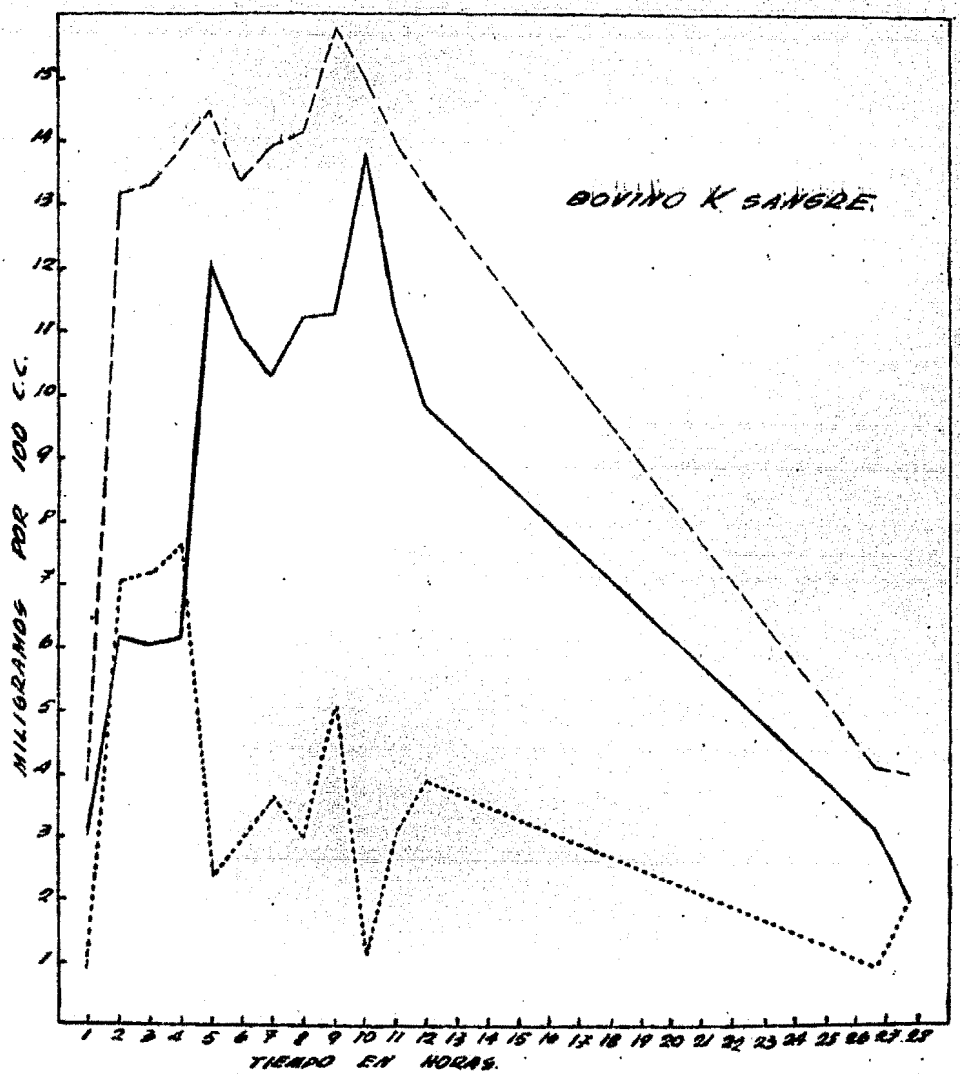
c).- Eliminación renal, por horas:

Horas (después de ministrada la dosis).	Cantidad de orina obtenida por sondeo. (c.c.)	Concentración en mgr. por 100 c.c.		Mgr. de sulfanilamida eliminada.	
		Libre.	Total.	Libre.	Total.
0 h 30'	2,025	19.80	24.84	400.95	582.16
2 h 30'	2,050	136.58	204.47	2,798.25	4,190.20
4 h 30'	1,300	143.08	292.53	1,859.00	3,802.50
6 h 30'	1,150	184.61	424.24	2,122.90	4,878.30
8 h 30'	1,050	280.64	1,240.45	2,946.30	13,024.20
10 h 30'	325	544.26	6,265.06	1,768.66	20,361.25
12 h 30'	1,250	467.74	1,853.65	5,836.25	23,160.00
26 h 30'	550	459,61	1,099,23	2,524,50	6,044,60
28 h 30'	300	189.76	291.72	569.10	569.10

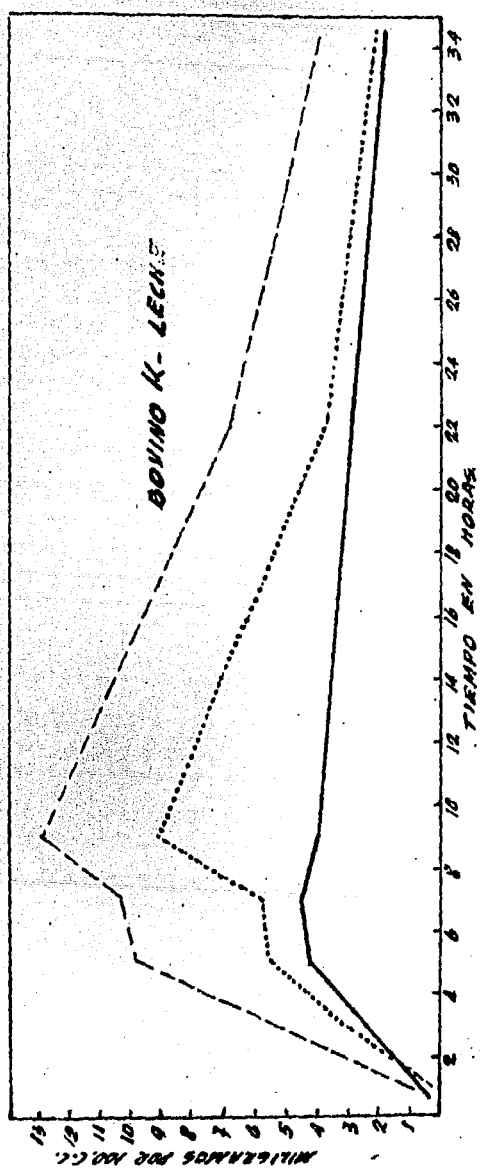
A las 9 horas de ministrada la droga, la concentración en la orina era 420 veces mayor que la de la samgre.

A las 12 horas, 30 minutos, de ministrada la droga se habían eliminado por la orina 69,998 mgr. de sulfanilamida total (46.66%) de la droga ministrada; de los cuales 17.731 mgr. eran de sulfanilamida libre (25.33%) y 52,267 mgr. eran de sulfanilamida total - - - (74.67%).

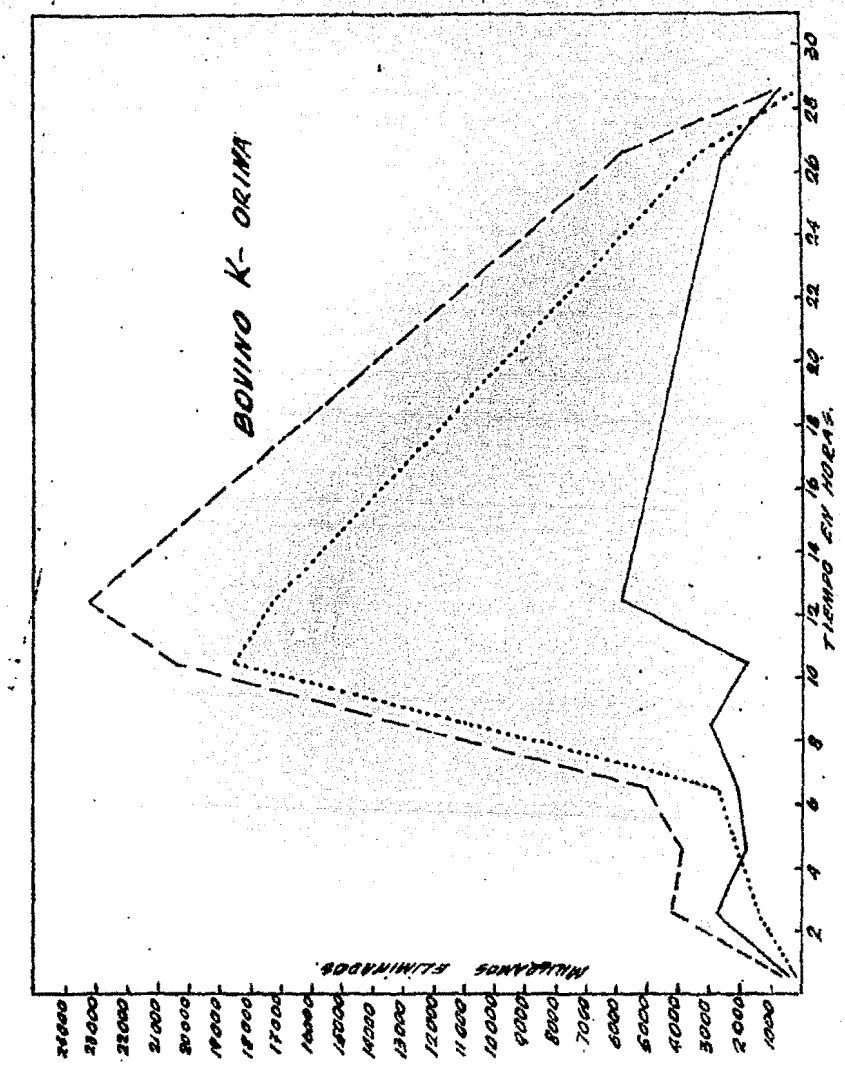
a).- Concentración en la sangre.



b).- Concentración en la leche.



c).- Eliminación renal, por horas.



BOVINO "L"

Propiedad: Establo "El Astillero".
Sexo: Hembra.

Edad: 7 años.

Raza: Holamdo-mexicana.

Peso: 564 kilos.

Se le inyectaron por vía endovenosa 100 c.c. de sulfazoon al 25%, en una sola vez.

Se adjuntan tres gráficas:

a).- Concentración en la sangre (Bovino "L" sangre).

b).- Concentración en la leche (Bovino "L" leche).

c).- Eliminación renal, por horas (Bovino "L" orina).

a).- Concentración en la sangre.

Un minuto después de la inyección se tomó la primera muestra de sangre, encontrándose las concentraciones siguientes:

Sulfanilamida	libre.....	2.00 mgr.	por	100 c.c.
"	conjugada..	27.26 "	"	100 c.c.
"	TOTAL.....	29.26 "	"	100 c.c.

15 minutos más tarde se tomó la segunda muestra de sangre, observándose que la concentración había disminuído notablemente.

Sulfanilamida	libre.....	0.57 mgr.	por	100 c.c.
"	conjugada...	3.52 "	"	100 c.c.
"	TOTAL.....	4.09 "	"	100 c.c.

En seguida se tomaron muestras cada 15 minutos, y en la quinta muestra que se tomó se encontraron las concentraciones siguientes:

Sulfanilamida libre..... 0,21 mgr. por 100 c.c.
" conjugada..... 0,39 " " 100 c.c.
" TOTAL..... 0.60 " " 100 c.c.

Después de estas determinaciones, se siguieron tomando muestras cada hora, hasta nueve horas después de haber aplicado la inyección, encontrándose que la concentración se mantuvo con ligeras variaciones, al mismo nivel.

b).- Concentración en la leche:

Horas (después de ministrada la dosis.	Cantidad de leche (c.c.)	Concentración en mgr. por 100 c.c.		Mgr. de sulfanilamida eliminada.	
		Libre.	Total.	Libre.	Total.
0 h 30'	20	0,28	0,84	0,05	0,16
1 h 30'	50	0,15	1,05	0,07	0,52
3 h 30'	50	0,42	1,17	0,21	0,58
5 h 30'	25	0,42	0,67	0,10	0,18
7 h 30'	25	0,26	0,79	0,06	0,16
9 h 30'	7,000 (ordeña)	0,13	0,61	9.10	42,70
22 h 40'..	9,000 "	0.01	0.88	0,90	79,20
TOTAL.....	16,170			10.49	123.50

Las concentraciones alcanzadas en la leche fuerm muy bajas por lo tanto la eliminación por la ubre fue muy pequeña.

c).- Eliminación renal, por horas:

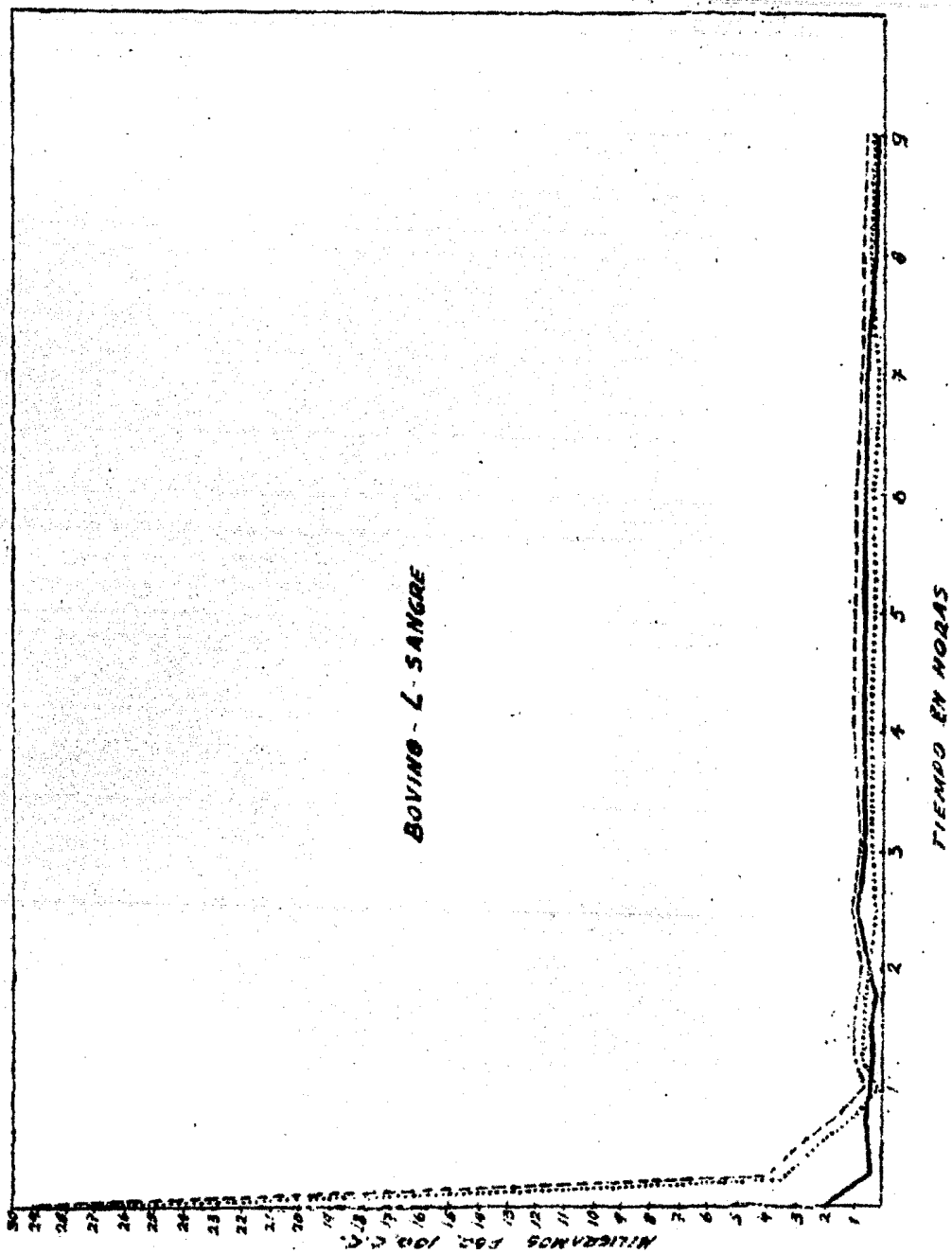
Horas (después de ministrada la dosis).	Cantidad de orina obtenida por sondeo. (c.c.)	Concentración en mgr. por 100 c.c.		Mgr. de sulfanilamida eliminada.	
		Libre.	Total.	Libre.	Total.
0 h 15'	1,800	5,93	41,13	111,74	739,80
1 h 15'	1,100	4,84	336,96	52,80	2,627,90
3 h	2,350	18,18	40,49	425,35	949,40
5 h	2,300	12,21	15,21	270,60	349,60
7 h	2,750	6,06	10,70	165,00	294,70
9 h	1,000	8,93	17,21	89,30	172,10
TOTAL.....	11,300			1,109,79	5,133,50

9 horas después de aplicada la inyección, se habían eliminado 5,133 mgr. de sulfanilamida total, de los cuales 1,109 mgr. eran de sulfanilamida libre (21.64%) y 4,024 mgr. eran de sulfanilamida conjugada (78.36%).

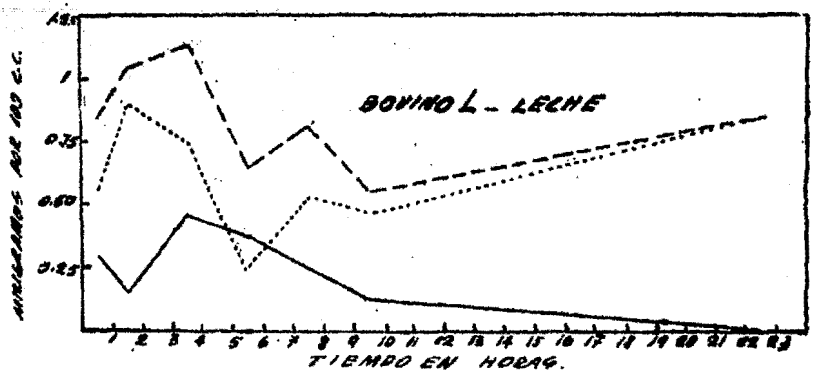
Se alcanzó el máximo de la eliminación hora y media después de la inyección.

En la investigación que se realizó no se determinó la sulfanilamida conjugada con el succinato de sodio, debido a que no existe ningún procedimiento. Posiblemente los efectos bacteriostáticos que han observado con esta droga se deban posiblemente a que la sulfanilamida conjugada con la sal sódica de ácido succínico tiene un efecto bacteriostático.

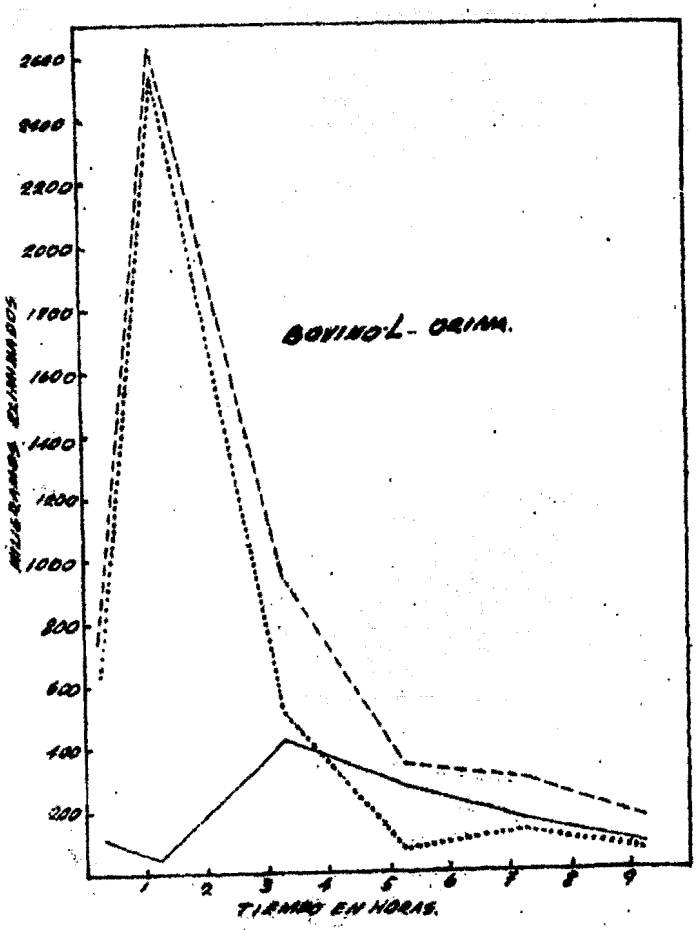
a).- Concentración en la sangre.



b).- Concentración en la leche.



c).- Eliminación renal, por horas.



BOVINO "M"

Propiedad: Escuela Nacional de Medicina Veterinaria.

Sexo: Hembra.

Edad: 10 meses.

Raza: Holando-mexicana.

Peso: 186 kilos.

Se ministraron 25 gramos de sulfanilamida suspendida en agua, por vía oral. (13 centigramos por kilo de peso)

Se adjuntan cuatro gráficas:

a).- Concentración en la sangre (bovino "M" sangre).

b).- Concentración en las heces fecales (Bovino "M" heces).

c).- Eliminación intestinal, por horas (Bovino "M" heces).

d).- Eliminación renal, por horas (Bovino "M" orina).

a).- Concentración en la sangre:

La concentración en sulfanilamida total se mantuvo más o menos constante desde dos horas después de haber ministrado la droga; hasta las 20 horas: la más alta concentración se registró a las 6 horas.

La mayor concentración de sulfanilamida libre se encontró a las 8 horas; la mayor concentración de sulfanilamida conjugada a las 20 horas.

b).- Concentración en las heces, y

c).- Eliminación intestinal por horas:

Horas (después de ministrada la dosis).	Cantidad de heces recogidas en -- gramos.	Concentración en mgr. por 100 c.c.		Mgr. de sulfanilamida eliminada.	
		Libre.	Total.	Libre.	Total.
2 h 20'	1,110	1,32	1,77	4,99	19,64
4 h 10'	710	2,60	3,72	18,46	26,41
5 h 53'	1,030	4,06	4,19	41,80	43,15
9 h 50'	1,000	5,39	6,55	53,90	65,50
12 h 19'	710	9,07	13,89	64,39	99,61
18 h 15'	1,050	13,46	22,21	140,33	233,20
22 h 45'	1,150	15,56	15,73	178,94	181,12
28 h 20'	895	11,13	12,99	99,61	116,26
32 h 25'	1,180	3,30	12,83	38,94	151,39
35 h 2'	1,030	4,00	9,17	41,20	95,45
45 h 35'	1,960	7.01	16,05	137.39	325,58
51 h 35'	580	0.00	6.75	0,00	38,95
TOTAL.....	12,405			819.95	1,396.26

La mayor concentración en las hedes fue a las 21 horas; la eliminación mayor a las 44 horas, a las 52 horas toda la sulfanilamida que contenían las heces estaba conjugada.

51 horas después de dar el medicamento, se habían eliminado por las heces 1,396 mgr. de sulfanilamida total (5.58%) de la droga ministrada, de esta cantidad 819 mgr, eran de sulfanilamida libre (59.54%) y 575 mgr. de conjugada (40.46%).

d).- Eliminación renal, por horas:

Horas (después de ministrar la dosis).	Cantidad de orina obtenida por sondeo. (c.c.)	Concentración en mgr. por 100 c.c.		Mgr. de sulfanilamida eliminada.	
		Libre.	Total.	Libre.	Total.
2	115	73,52	200,00	84,52	230,00
4	200	84,21	344,05	168,40	688,10
6	285	236,86	372,64	672,60	1,060,20
8	340	163,15	720,28	554,20	2,308,00
10	210	327,77	817,75	686,70	1,715,70
12	310	230,55	579,90	713,00	1,797,69
14	385	81,08	330,95	311,85	1,270,50
16	225	172,97	523,36	387,00	1,176,75
18	330	291,66	887,85	960,30	2,927,10
20	210	200,00	616,82	420,00	1,293,70
22	280	210,81	654,20	588,00	1,821,20
24	70	78,37	779,72	54,60	545,30
26	135	66,66	622,64	89,91	839,60
30	305	158,33	429,24	481,90	1,308,15
32	100	107,04	565,42	107,04	565,42
34	355	112,67	471,97	397,60	1,530,75
36	280	68,88	130,55	193,64	364,00
37	270	45,55	130,55	121,50	351,00
45	310	33,14	135,51	102,30	418,50
48	510	17,14	157,36	86,70	86,70
53	500	30,85	59,42	150,00	150,00
TOTAL....	5,725			7,431,76	23,448,46

A las 56 horas se habían eliminado 23,448 mgr. de sulfanilamida total (93.76% de la droga ministrada), de los cuales 7,431 mgr. corresponde a la sulfanilamida libre y 31.69%) y 16,017.mgr. de

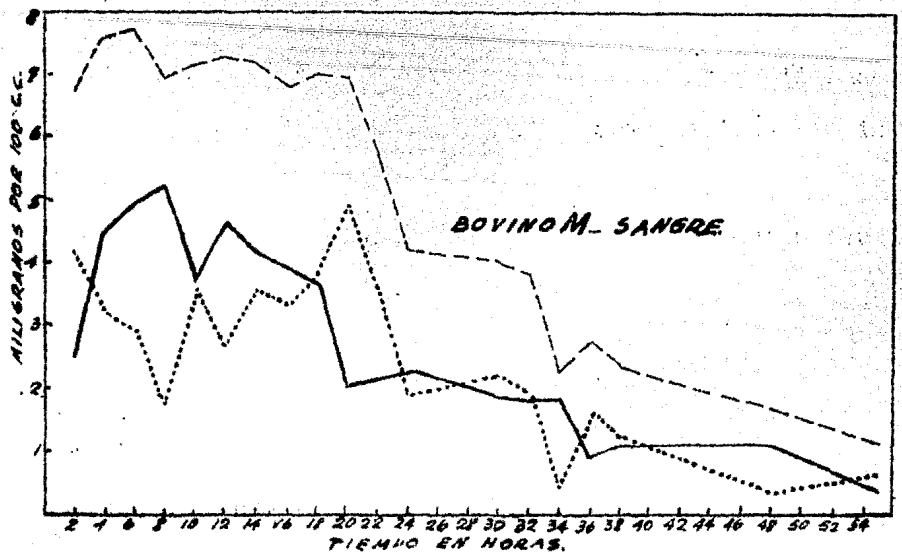
sulfanilamida conjugada, (68.31%).

Se puede observar que los períodos de mayor eliminación -- están comprendidos entre las 8 y las 24 horas después de ministrada la dosis.

A las 56 horas la eliminación total de la droga por la - - orina y heces fue de 99.34 %.

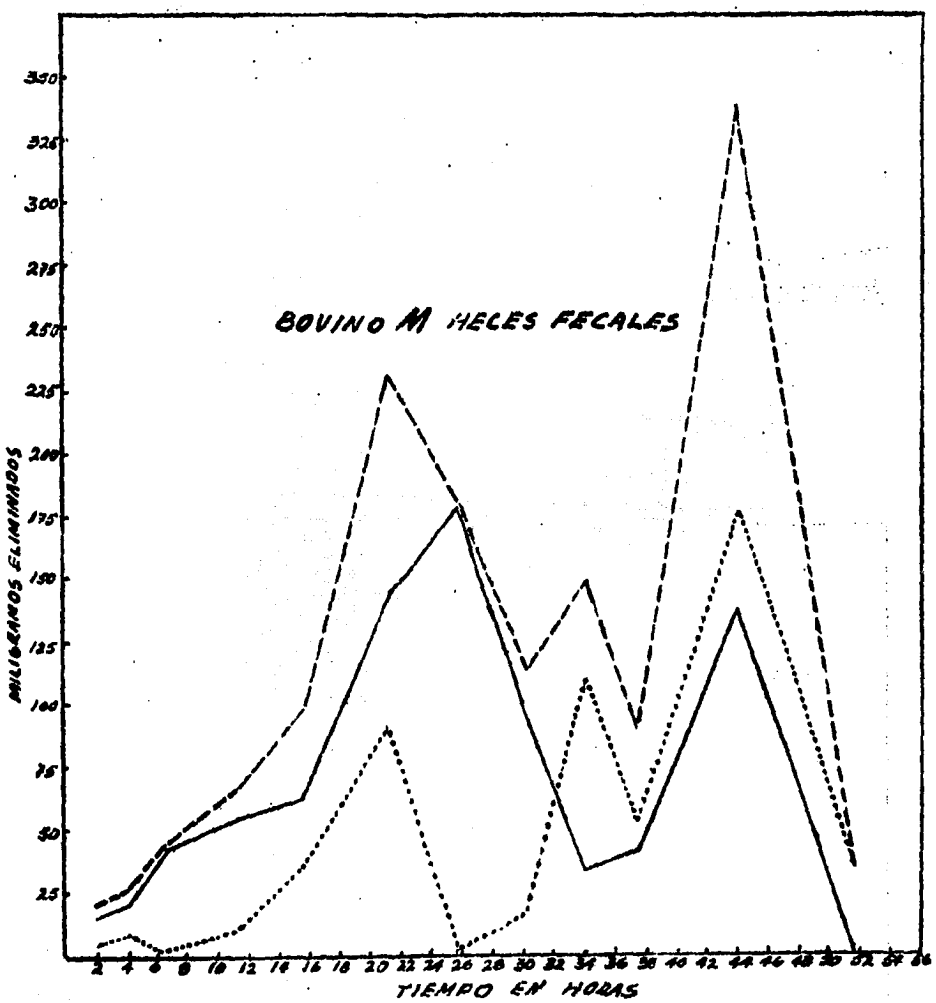
---

a).- Concentración en la sangre.

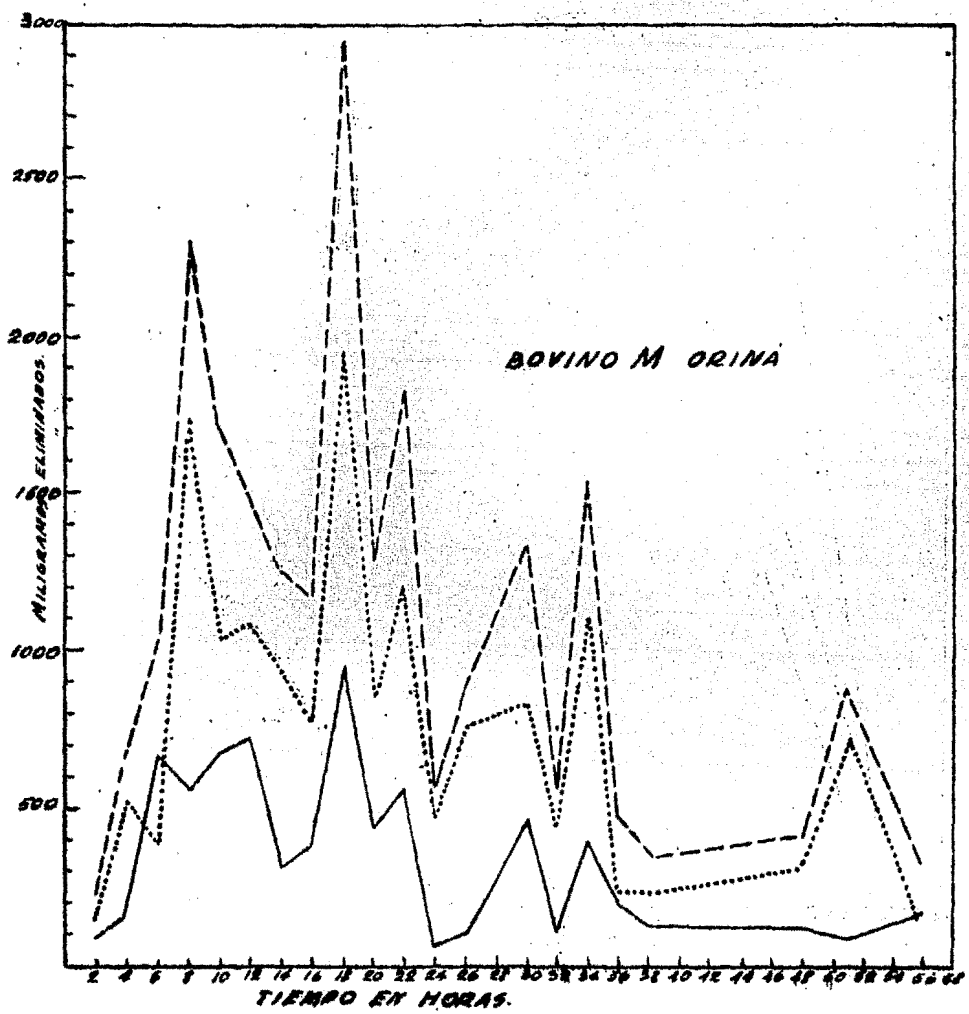


b).- Concentración heces fecales.

c).- Eliminación intestinal, por horas.



d).- Eliminación renal, por horas.



C O N C L U S I O N E S

1.- La sulfahilamida ministrada a los bovinos por vía oral a la dosis única 0.09 gramos por kilo de peso, permite concentraciones de sulfanilamida libre en la sangre, de 3.5 mgr. por 100 c.c., 3 horas después de la ingestión.

2.- La sulfanilamida ministrada a los bovinos por vía oral a la dosis única de 0.13 gramos por kilo de peso, permite concentraciones de sulfanilamida libre en la sangre, de 5 mgr. por 100 c.c., 8 horas después de la ingestión.

3.- La sulfanilamida ministrada por vía oral, a la dosis única de 0.17 gramos, por kilo de peso, permite concentraciones en la sangre de 4 a 6 miligramos por 100 c.c., entre las 4 y las 8 horas que siguen a la inyección.

4.- La sulfanilamida ministrada a los bovinos por vía oral, a la dosis única de 0.26 gramos por kilo de peso, permite concentraciones de sulfanilamida libre de 13.5 mgr. por 100 c.c. 10 horas después de la ingestión.

5.- La sulfanilamida succinato de sodio ministrada a los bovinos por vía intravenosa a la dosis de 0.047 gramos por kilo de peso permite concentraciones en la sangre de dos miligramos de sulfanilamida libre al minuto de haber practicado la inyección.

6.- Cuando se ministra la sulfanilamida por vía oral, en dosis única, las concentraciones de sulfanilamida libre alcanzadas se mantienen casi constantes desde las 3 horas hasta las 10 o 15 horas después de ministrada la droga.

7.- Cuando se ministra por vía endovenosa la sulfanilamida succinato de sodio, las concentraciones de sulfanilamida conjugada y

total alcanzadas en la sangre, descienden, en unos cuantos minutos, hasta niveles cercanos a los de la sulfanilamida libre.

8.- En la leche la concentración centecimal de la sulfanilamida conjugada y de la total, siguen curvas casi paralelas.

9.- La eliminación renal de la sulfanilamida conjugada y de la total siguen también curvas casi paralelas.

10.- Las concentraciones de sulfanilamida libre en la leche que se alcanzan por la inyección de succionato sódico de sulfanilamida son extraordinariamente bajas (de 0.5 a 1 mgr. por 100 c.c)

11.- Las concentraciones de sulfanilamida libre que se alcanzan en la leche por la ministración oral de sulfanilamida en dosis única, son mucho más altas y persistentes (alrededor de 5 mgr. por 100 c.c.) durante 10 horas más o menos.

12.- La glándula mamaria es un sitio de conjugación de la sulfanilamida.

13.- La eliminación de la sulfanilamida, se hace principalmente por vía renal (en el caso de una becerra 93.76 % de la cantidad ministrada).

14.- La eliminación de la sulfanilamida por vía intestinal, es también de cierta importancia (5.5 % en el caso de la becerra) y se inicia a las dos horas después de la ministración.

B I B L I O G R A F I A

DANIELS T. C. — Synthetic Drugs.- Anual Review of Biochimestry.- Volume XII.- 1943.

DUBOS J. — Microbiology.- Anual Review of Biochimestry.- Volume XI.- 1943.

GOODMAN LOUIS Y ALFRED GILMAN. — The Farmacological Basis of Terapéutics.- 1941.

GONZALEZ GUZMAN I. — Acción de las Sulfanilamidas sobre la Sangre y Organos Hemopoiéticos.- Prensa Médica Mexicana, Junio, 1941.

GREEN D. F. — Fundamentals of Sulfonamide Therapy.- The Cornell Veterinarian, Number 2, Abril 1943.

ILLESCAS RAFAEL. — Química de las Sulfanilamidas.- Prensa Médica Mexicana, Junio de 1941.

KOLMER JHON A. y BOERNER FRED. — Aproved Laboratory Technic.- 1941.

LONG PERRIN H. y BLISS ELEANOR A. — The Clinical and Experimental Use of Sulfanilamide, Sulfapiridine and Allied Compunds.- 1939.

MERCADO DANIEL. — Apuntes de Farmacología Veterinaria.

MORONES SAMUEL. — Farmacodinamia de las Sulfanilamidas.- Prensa Médica Mexicana.- Junio 1941.

ORTIZ PABLO. — Quimioterapia por la Sulfanilamida en algunas Estreptococcias de los Animales Domésticos. 1942.

SOLLMANN TORALD. — Manual of Farmacology and its Aplication to Therapeutics and Toxicology.- 1942.

ZIPKIN I., ANDERSON ARTHUR K. y TROP W. T. S. — A Study of the Administration of Sulfanilamide to the Normal Dairy Cow.- American Journal of Veterinary Research.- Vol. III.- Octubre, - 1942.

ZOZAYA JOSE. — Acción de la Sulfanilamida sobre la anhidrasa carbónica.- Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales.- Junio, 1941.

ZOZAYA JOSE. — Principios Generales del uso de la Sulfanilamida y sus derivados como agentes quimioterapeúticos.- Prensa Médica Mexicana, Junio, 1941.

BIBLIOTECA CENTRAL
U. N. A. M.