

EVALUACIÓN DE NUEVAS DROGAS PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA PESTE, ESPECIALMENTE BUBÓNICA

Por el Dr. ATILIO MACCHIAVELLO

Epidemiólogo de la Oficina Sanitaria Panamericana

El suero específico, primero; luego los sulfonamidos, y, recientemente, los antibióticos, forman una triada de valor para la prevención y tratamiento de la peste. La gran cantidad de literatura acumulada sobre estos remedios deja la convicción de la bondad y utilidad de los mismos; pero, ya sea por el escaso número de observaciones en que se basan ciertos resultados; ya sea por la variable mortalidad de la peste en distintos sitios y en diversas epidemias; ya sea por la ausencia de controles adecuados, o por la diversidad de productos en composición, origen y potencia y por la desigualdad en modos de administración y dosis; o ya sea, por fin, debido al tipo de infección tratada y al período de iniciación de los tratamientos en enfermos de distinta gravedad y de variables condiciones de terreno fisiológico, el resultado es la imposibilidad que en muchos casos existe para definir el real valor de los tratamientos preconizados. La utilización de series de control tomadas de la ocurrencia y mortalidad generales de la peste, no son siempre aceptables, bastando anotar que en tales estadísticas quedan incluidos los casos más graves de peste con mortalidad precoz, y que la supervigilancia médica de los tratados, es de por sí factor favorable a la recuperación. Las escasas estadísticas de enfermos admitidos en hospitales y de tratamiento alterno no seleccionado—un caso sí y otro no—son las que mejor proveen un criterio de comparación aceptable.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, abordamos el tema dando especial importancia a los trabajos sudamericanos y en particular a las observaciones que hemos realizado en Chile, Brasil, Ecuador y Perú, entre 1928 y 1948. Las observaciones de otros autores han sido resumidas en siete tablas.

PREVENCIÓN DE LA PESTE

Suero de convaleciente de peste.—En Sud América es corriente administrar a los contactos de pestosos, 5 a 10 cm³ de suero específico (preparado en caballo), pero el suero de convaleciente sólo por excepción. En dos series de cobayos protegidos con suero de convalecientes humanos o animales, éste se mostró ineficaz.

Suero antipestoso.—Aunque aplicado como preventivo en miles de casos, la falta de controles y de estadísticas impiden juzgarlo. Aun en casos de acción aparentemente favorable, las conclusiones deben aceptarse con mucha reserva. Experimentalmente, según nuestra experiencia, su valor es nulo. En el hombre, sin embargo, parece ejercer

cierta acción profiláctica durante 12 días y disminuir la gravedad de la infección y la letalidad; pero no intuye sobre la morbilidad pestosa. La infección post-sérica, provoca una peste más leve, pero de cuadro clínico y fiebre más prolongados. La inmunización pasiva preventiva, es serio contratiempo para la seroterapia posterior, en los casos en que aquella fracase y sobrevenga infección pestosa.

Experimentalmente, el suero no protege contra las localizaciones pulmonares (Ver nota 1).

Vacunación antipestosa.—Sea por defectos de (a) preparación o de (b) estandarización, o porque (c) se aplica en zonas rurales infectadas ocasionalmente, o (d) sujetas a ciclos de reinfecciones tardías—5 a 10 años—o (e) en que la incidencia anual de la peste es menos de 5/100,000 h., el hecho es que la vacunación antipestosa con vacuna muerta, nunca ha sido analizada sistemáticamente y con controles adecuados.

(f) En los contados casos en que hemos asistido a epidemias de peste en zonas vacunadas recientemente, no ha sido posible valorar el efecto de la vacunación, por carencia de datos precisos. En la Hacienda Huallobamba, Perú, 1945, sobre aproximadamente 200 vacunados hubo 7 casos de peste, siendo aparentemente menor el porcentaje de casos en la población no vacunada y expuesta a la misma oportunidad de contagio. Todos los 7 casos sanaron, pero la evolución de la enfermedad fué más prolongada. Dos de ellos presentaron el cuadro típico de fiebre multiganglionar pestosa descrito por Macchiavello, 1941; uno desarrolló sucesivamente 17 bubones y el otro, 9. De los 5 casos restantes, 3 tuvieron 2 ó 3 bubones de gran tamaño y evolución benigna.

(g) Desde 1929 hasta la fecha, el autor ha reunido una estadística de ocurrencia de peste en 248 individuos vacunados dentro del año. De 178, en que se sabe la terminación de la enfermedad, 52 murieron (29.2%).

En resumen, a pesar de los varios millones de vacunaciones que se han realizado en Sud América, no se puede presentar ninguna estadística comparable a las de la India o Java, ni se puede llegar a ninguna conclusión científica sobre el valor de la vacunación antipestosa.—La vacuna viva ha sido usada en Argentina y queda sujeta a la misma crítica que la vacuna muerta.

Profilaxis química.—(A) *Sulfonamidos*: En los últimos años los sulfonamidos han alcanzado popularidad en la prevención de la peste en las zonas endémicas, lo que se manifiesta en el uso y abuso de estas drogas, sin la necesaria prescripción médica, pero muy a menudo por la indicación de farmacéuticos o auxiliares de sanidad. La droga más favorecida es el sulfatiazol, a causa de su menor precio.

(a) Desde 1941, hemos ensayado el valor preventivo experimental de los sulfonamidos, incluyendo los primitivos azo-derivados (azo-sulfamida o prontosil soluble, sulfonamido-crisoidina o prontosil rojo), concluyendo: (1) La sulfapiridina, la sulfadiazina y la sulfamerazina,

administradas en dosis necesarias para mantener un nivel sanguíneo de 5 mg por ciento, desde 24 horas antes hasta 24 horas después de inoculados los cobayos con 1000 *Past. pestis* virulentas, protegen 50 a 75% de los cobayos. En iguales condiciones el sulfatiazol protege de 68 a 92% de los animales, pero requiere dosis iniciales y de mantención mayores y más frecuentes y además es más tóxico que la sulfadiazina o sulfamerazina, razones por las que estas últimas deben ser preferidas. (2) 15 mg por kilo de peso, suministrados 24 horas antes de la infección hasta 4 días, protegen 95% de *R. norvegicus* inoculados con 500 mil *Past. pestis* virulentas; pero sólo 33.3% cuando la droga dejó de administrarse 24 horas después de la infección.

(b) En la prevención química de la peste humana, observamos en Tumbes, 1945, que ningún contacto de pestoso que tomó sulfatiazol a dosis promedias de 5 g en el 1^{er} día y 3 a 4 en los siguientes, enfermó de peste. En Huancabamba-Ayabaca, 1946-1947, en 100 familias de 47 localidades, sobre un máximo de 1000 individuos hubo 303 casos de peste, con 50% letalidad. Entre 79 contactos protegidos con sulfatiazol a dosis iguales que en Tumbes, hubo 11 casos con 2 defunciones. El autor previno en su propia persona la evolución de una peste iniciada como carbón pestoso, con 4 g iniciales de sulfamerazina y 1 g adicional cada 6 horas, por 5 días (Huacho, 1946).

(B) *Estreptomicina*: La estreptomicina previene la peste experimental del cobayo a dosis diarias de 10 a 15 mg por K de peso, fraccionados en 3 dosis subcutáneas. De 15 a 60 mg diarios, por 3 a 5 días pero suspendidos 48 horas antes de la infección, protegen a los cobayos cuando el inóculo infectante es muy pequeño (100 *Past. pestis*); pero con inóculo infectante de 500 a 10,000 *Past. pestis* viables*, la sobrevida fué insignificante.

TRATAMIENTO DE LA PESTE

Sueroterapia.—Sin pretender renovar discusiones sobre el valor de la sueroterapia, hago notar que las estadísticas adolecen de comunes defectos de interpretación. Por ejemplo, comparan la mortalidad en pestosos tratados en hospitales, con la mortalidad general de la peste en que se incluyen todos los casos graves de muerte precoz y faltan numerosos casos benignos no denunciados. La letalidad pestosa en sí misma varía considerablemente de uno a otro sitio y de una a otra epidemia (Pernambuco, 1902-1926, 92.02%, según Rangel; Bahía, 1935-36, 11.1%, según E. Silva). También hay grandes variaciones en la calidad de los sueros, en las dosis usadas, en las vías de administración, en la gravedad clínica de los casos tratados, en el período de la infección en que se inicia el tratamiento, etc.

* Con inóculo efectivo de *Past. pestis* vivas, la dosis infecciosa 50% de la cepa usada es para cobayos de 17 pasteurella y para *Rattus norvegicus* de (approx.) 250.

TABLA I.—Resultado de la Sueroterapia Antipestosa, 1896-1946

Referencia	Año	Localidad	Casos tratados		Casos controles	
			Casos	Muertes %	Casos	Muertes %
Yersin.....	1896	Amoy	23	8.6		90.0
Yersin.....	1897	Bombay	50	34.0		
Yersin.....	1899-1907		226	74.3	231	70.5
Yersin.....	1908-1910		146	65.1	146	71.9
Bonebakker (1940)...	1908-1910		101	88.2	133	89.4
Masuyama.....	1910	Osaka	78	89.5		
(+ incisión ganglio).....			32	21.9	129	96.9
(+ extirpación id.)			32	68.8		
Lustig.....	1897-1903		608	71.7	609	79.1
Rowland.....	1911-1912		76	68.4	76	77.6
Todd.....	1913		40	42.5		
Monziols & Broca....	1919		21	23.8		
Tiara.....	1923	Bagdad	127	36.2		
Tiara.....	1924	Bagdad	67	27.0		
Sice.....	1927	Madagascar	19	26.3	18	100.0
Dowson.....	1927		50	32.0		
Naidu (Russell)....	1932-1933	Poona	179	60.	167	85.
Naidu y Mackie....	1931	Hyderabad	15*	73.3		100.0
			(M)	21.		50.0
Bonebakker.....	1940	Ind. Holand.	111	?		
Sokhey.....	1936-1937	Bombay	94	25.5	80	62.5
Sokhey.....	1938	Bombay	69	27.7	55	65.0
Sokhey.....	1939	Bombay		60.6		
Wagle y Sokhey....	1940-1941	Bombay		23.5		
				69.5		
Wagle, Sokhey, <i>al.</i> ...	1941	Bombay	70*	28.5	82	52.4
Sokhey y Wagle....	1946	Bombay	1604	50.7		
Moreau.....	1940	Africa Occ.	2	0.0		

América del Sur y Norte América—Antillas

Agote y Medina....	1899-1900	Rosario	26	42.3		
Penna.....	1905	B. Aires	204	14.2		
Villafañe.....	1940	Argentina		70.87		
Lobo y Silvette....	1941	Argentina		?		
Terni.....	1901-1904	Brasil	110	80.9	110	81.8
Brasil.....	1902-1904	Brasil	70	82	70	85.7
Godinho.....	1900	Santos	19	36.8		
Duprat.....	1902	Río Gr. Sur	45	15.5		
Oswaldo Cruz.....	1900-1904	Río Janeiro	2001	26.6		
(Hospitales).....	1905-1906	R. Janeiro	336	23.5		
Ferrari.....	1907	R. Janeiro	101	15.0		
Tavares.....	1906	Campos	14	14.2		
	1908	Campos	136	19.1		
Guiteras.....	1914	Habana	41	19.5		
Parejas.....	1915	Guayaquil	1551	39.8		
Lloyd.....	1908-1909	Guayaquil	1491	33.0		

TABLA I.—*Conclusión*

Referencia	Año	Localidad	Casos tratados		Casos controles	
			Casos	Muertes %	Casos	Muertes %
América del Sur y Norte América—Antillas (<i>Continuación</i>)						
Lloyd	1909-1923	Guayaquil	6213	37.36		
Martínez Vinuesa	1908-1924	Guayaquil	6941	38.0		
Trujillo	1935-1936	Guayaquil		56.		
Lloyd	1916	Ambato	36	36.11		
Lloyd	1916	Alausí	69	11.59		
Miño	1933	Quillota	24	50.0		
Del Río y Zegers	1903	Iquique		44.70		
Montero	1904	Antofagasta		6.		
Cruzat	1905?	Chañaral		5.5		
Amorin	1903-1928	Callao		45.		
Pub. Health Rep.	1904	Paita	30	23.0	26	88.5
Moll y O'Leary	1945	Mollendo, 1903	36	13.89	7	40.29
Id., 1945	1929	Perú		50-60		
Lavanderos	1923	P. Rico, 1921	22	31.		
Williams	1914	New Orleans	24	16.6		
Acosta & Razetti	1908	La Guaira		16.66		
Peste Pneumónica						
Chun, 1936	1920-1921	Manchuria		100.0		
Sokhey y Wagle	1940-1941	India		100.0		
Wagle <i>et al.</i>	1941	India		100.0		
Battaglia <i>et al.</i>	1927	Merou		100.0		
	1906	Campos	7	0.0 ?		
Arantes	1936	S. Paulo	15	66.67		

* Casos septicémicos; (M) casos de moderada gravedad; ?: resultados dudosos.

En la Tabla I, se resumen las principales estadísticas de la sueroterapia. Autores más recientes muestran mayor escepticismo sobre su valor terapéutico.

En más de 1,500 casos tratados en colaboración con médicos sanitarios de 4 países de América y examinando más de 5,000 fichas adicionales de tratamientos hechos por otros médicos, nuestra impresión concuerda con lo establecido por Naidu y Avari, 1927, o sea, que el suero antipestoso modifica el curso de la peste, disminuye la pestemicia y prolonga la vida; pero no influye la mortalidad y parece hasta perjudicial aplicado tardíamente. En las zonas rurales, las dosis corrientes de suero que se aplican a los pestosos, parecen en general pequeñas. En la peste muy virulenta y neumónica, es inefectivo.

Suero de convaleciente.—Resultados comparables a los de Walker, 1937 (48 enfermos, 16.7% letalidad; 48 controles, 47.9%) no han sido mencionados entre nosotros.

TABLA II.—Resultados de la bacteriófagoterapia en la peste

Referencias	Año	Lugar	Casos	Defunciones	
				Casos	Controles
d'Herelle.....	1925	Alexandria	4	0.0%	
Doorembos.....		Suez	8	12.5	
Bonebakker, 1940....	1926	Hyderabad	56	94.0	92.4
Id.....	1932-1933	Garoet	102	66.6	
Id.....	1933-1934	Bandoeng	58	81	100.0
Id.....	1933		42	90	95.0
Naidu y Avari.....	1927	India	103	?	
Couvy <i>et al.</i>	1929	Dakar	21	28.5	
Id.....	1931			26.5	
Advier.....	1932		15	100.0 (P. pneum.)	
			35	43.0 (P. bub.)	
Girard.....	1930	Madagascar	3	100.0 (P. pneum.)	
Fonquernie.....	1932		5	100.0	
Robie.....	1933		5	60.0	
Estrade (+ suero)...	1934		9	66.67	
Id (Bact. local)....			30	20.0	
Pons.....				?	

?: Resultados poco satisfactorios.

Bacteriófago.—En la Tabla II hemos resumido los resultados obtenidos por autores extranjeros con el uso de bacteriófago antipestoso.

Nuestra experiencia sobre ratas y cobayos (Ver nota 2), nos lleva a la conclusión de que dos observaciones hechas anteriormente sobre el valor de la bacteriófagoterapia son efectivas: (a) la cepa de fago usada debe ser específica para la cepa de peste en causa (Couvy, 1932); (b) en los animales pestosos tratados con el fago específico hay liberación de sustancias tóxicas (Pons, 1933).

El primer punto tiene interés, pues sobre más de 3,000 cepas de peste estudiadas en 4 países de América, sea de origen murino, púldo, humano u otro (gatos, cobayos, cricétidos), sólo hemos encontrado bacteriófago en el material proveniente de los bubones de los casos ambulatorios de peste observados en Loja (Ver nota 2), bacteriófago inefectivo para las cepas virulentas de peste.

El segundo punto tiene una significación obvia: a mayor virulencia de la cepa infectante, mayor peligro potencial por acción del fago específico.

Terapéutica química.—Tres grupos de drogas han sido ensayados en el tratamiento de la peste experimental o humana, con resultados variables: los sulfonamidos, las penicilinas y la estreptomina.

(A) *Sulfonamidos*: En la Tabla III hemos resumido los resultados obtenidos con sulfonamidos en el tratamiento de la peste experimental y en la Tabla IV, en el tratamiento de la peste humana, utilizando prin-

TABLA III.—*Tratamiento de la peste experimental con sulfonamidos*

Referencia y año	Especie animal	Observaciones, Sobrevida % de animales tratados
1.—Sulfanilamida		
Girard, 1941	Cobayo	Peor que sulfapiridina
Savino y Morales, 1942.	Cobayo	0%; no protege contra 1 DMM <i>P. pestis</i>
2.—Sulfapiridina		
Schütze, 1939	Ratón; Cobayo	Buena protección
Girard & Girard, 1939	Id + Rata	Idem
Durand, 1939	Ratón	Idem.—A veces, peste latente
Girard, 1941	Cobayo	Buena protección
Sokhey, 1939; Sokhey & Dikshit, 1940	Ratón	10%
3.—Sulfatiazol		
Sokhey, 1939	Ratón	80%
Sokhey y Dikshit, 1940	Ratón	80-90%
Savino y Morales, 1942	Cobayo	Buena protección contra 10 ⁴ DMM
Phillips y Barnes, 1943	Ratón	73.6%
4.—Sulfadiazina		
Phillips y Barnes, 1943	Ratón	80-90%
Wayson y McMahon, 1944	Cobayo	86.7%; Sólo 63.6% sobrevida en peste inducida por picada pulga infectada
Wayson y McMahon, 1946	Ratón	80-90%
	Cobayo	93.3%
Hornibrook, 1946	Ratón	36.3%
Gupta <i>et al</i> , 1946	Cobayo	Domina septicemia
Sokhey y Wagle, 1948	Ratón	Bueno; 50% con 20 mg diarios por 5 días
5.—Sulfamerazina		
Sokhey y Wagle, 1948	Ratón	70%
6.—Sulfapirazina		
Wayson y McMahon, 1946	Cobayo	37.5%

cialmente un espléndido resumen preparado por el Dr. W. M. Bonne, aun inédito.

De acuerdo con las características químicas, farmacodinámicas y biológicas, el sulfatiazol es el compuesto teóricamente más eficaz para el tratamiento de la peste (Ver nota 3); pero la experiencia clínica, especialmente la de los autores hindúes (Ver Tabla V) y en particular la de

IV TABLA.—*Acción terapéutica de los sulfonamidos en la peste humana*
(Formas bubónicas y septicémicas)

(Ver además Tabla V. Algunas cifras no mencionadas por los autores, han sido calculadas sobre los datos conocidos, por ej. n° defunciones o porcentajes. Cuadro adaptado del sumario de W. Bonne, aun inédito.)

Referencia, año y lugar	Casos	Defun- ciones	Letali- dad, %	Casos contro- les	Defun- ciones	Letali- dad, %	Notas
<i>1.—Sulfanilamida</i>							
Vine, 1937, Nilgiris.....	3	0	0.0				
Carman, 1938, Naibori..	6	3	50.0	9	9	100.0	
Van Hoof, 1938, Congo Belga.....	3	1	33.3				
Kamal, 1940 (Platzer, 1946).....	113	36	31.8	195	57	29.1	(1)
	125	40	32.0				
<i>2.—Sulfapiridina</i>							
Kamal, 1940 (Platzer, 1946).....	37	3	8.1	195	57	29.1	(1)
Girard, 1941.....	19	4	21.0				
—, 1941, Haifa.....	10	0	0.0				
Chopra <i>et al</i> , 1941.....	1	0	0.0				
Wagle, Sokhey <i>et al</i> , 1941.....	53	13	24.5	82	43	52.4	
Mani, 1941, India.....	70	21	30.0	149	80	53.6	
Plum, 1942, Naibori....	401	227	55.0				(2)
Idem.....	134	127	95.0				(3)
Mckay-Dick, 1945, USA.	26	?	?				(4)
	725	395	54.4				
<i>3.—Sulfatiazol</i>							
Villafañe, 1941-2-5, Ar- gentina.....	73	14	19.1				
Wagle, Sokhey <i>et al</i> , 1941.....	32	5	15.6	82	43	52.4	
Mani, 1941-43, India....	333	71	21.3	149	80	53.6	(5)
Burga Saavedra, 1942, Perú.....	2	0	0.0				
Wagle, 1944, India.....	89	30	33.7			53.0	
Marthur y Goyal, 1945, Karnal.....	81	17	21.0	39	33	84.6	(6)
Kuang y Chu, 1946....	2	0	0.0				
Shamanna y Hedge, 1946, India.....	26	6	23.0				
Simeons y Chhatre, 1946, Id.....	131	15	11.45				
	769	158	20.54				

TABLA IV.—*Conclusión*

Referencia, año y lugar	Casos	Defun- ciones	Letali- dad, %	Casos contro- les	Defun- ciones	Letali- dad, %	Notas
<i>4.—Sulfadiazina</i>							
Mani, 1943, India.....	81	10	12.3	149	80	53.6	(7)
Magrou, 1945, Ferriville.	28	2	7.1				
Simeons y Chhatre, 1946.....	765	61	7.9				
Kuang y Chu, 1946.....	19	6	31.5				
Sokhey y Wagle, 1948...	168	16	9.5				
	1061	95	8.9				
<i>5.—Sulfamerazina</i>							
Sokhey y Wagle, 1948...	72	6	8.3	165	96	58.1	(7)

Notas: (1) Todos los casos tratados con sulfapiridina y 32, con sulfanilamida, recibieron suero antipestoso. (2) Letalidad para los tratados en el 1º día de enfermedad: 12.1%; 2º día: 22.1%; 3º: 35.3%; 4º o más: 87.5%; (3) Tratamiento muy tardío; (4) Casos no sumados al total. (5) Incluye 60 casos que recibieron además, suero antipestoso. (6) En 72 casos tratados oportunamente hubo 8 defunciones (11.1%). (7) Incluye casos previamente tratados por Wagle, Sokhey, Dikshit y Ganapathi, 1944 y Wagle, 1944. Adición: Moreau, 1940, menciona 2 curaciones con 1162 F; Mondain, 1, y Weisberger, 1941, Majunga, 11 casos tratados con 2 fracasos (18.2%). Girard, con Septolix, 1941, 11 casos tratados y 2 fracasos (18.2%).

Sokhey *et al*, en casos septicémicos, favorece a la sulfadiazina y sulfamerazina. Es sorprendente que aunque las sulfonamidas son usadas a larga mano en Sud América y repartidas por varios servicios antipestosos gratuitamente, existan escasos informes sobre su valor terapéutico (Villafañe *et al*, 1941; Burga Saavedra, 1942; Savino y Morales, 1942). Ello posiblemente se debe a que la mayoría de las series tratadas cuentan con menos de 5 enfermos y no aceptan análisis estadístico serio, si bien en conjunto los resultados son favorables. Nuestras experiencias de laboratorio con casi todos los derivados de sulfanilamida repiten datos ya publicados. En el tratamiento humano anotamos algunos resultados:

(a) Por arriba de 2,300 m de altura (Sierra del Ecuador, 1940-41) la sulfapiridina (M&B 693 y Dagenan) en dosis de 10 g iniciales y 2 g cada 4 horas, por 48 horas, fué tóxica para 5 enfermos de los cuales murieron 4 (2 al 8º y 11º días) presentando cianosis, vómitos y erupción morbiliforme.

(b) 5 enfermos tratados con sulfanilamida (prontosil album) a dosis iniciales de 5 g y 1 g adicional cada 4 horas, por 4 a 5 días, presentaron cianosis y acidosis. Suspendida la droga tuvieron una aparente mejoría por 4 a 5 días, muriendo después de neumonía pestosa secundaria, con excepción de 1 (Ver nota 4).

TABLA V.—Resultados comparativos obtenidos por los autores hindúes, en el tratamiento de la peste bubónica y septicémica con drogas sulfonamidas, desde 1939 hasta 1948

Referencias	Tipo Peste y notas	Año	Controles:				Casos tratados con sulfonamidos:										
			Varios tratamientos		Suero anti-pestoso		Sulfapiridina		Sulfatiazol		Sulfadiazina		Sulfamerazina				
			Casos	Letal. %	Casos	Letal. %	Casos	Let. %	Casos	Let. %	Casos	Let. %	Casos	Let. %			
Sokhey, 1939	.	1939	95.0		60.6		43.3		41.8								
Sokhey y Wagle (1)	Tot. S	1940-41	53.6		23.5		27.0		20.8								
			96.4		69.0		72.2		55.4								
Wagle, Sokhey, Dikshit & Ganapathi	T S	1941	82	52.4	70	28.5	53	24.5	32	15.6							
				95.0		60.6		43.4		41.8							
Mani	T S	1941	149	53.6			70	30.0	147	22.4							
			75	90.6			33	57.5	62	41.9							
Mani (2) (3)	T S	1942							111	19.9							
									43	39.5							
Mani (3)	T S	1943							75	21.3	81	12.3					
									40	37.5	43	20.9					
Wagle (4)	T (4)	1944		53.0					89	33.7	91	21.9					
										21.0		12.0					
Simeons y Chhatre	T	1946							131	11.4	765	7.9					
Sokhey y Wagle (5)	S	1946		91.0		50.7		50.0	1328	41.6		20.9					
Sokhey y Wagle (6)	T S T S	1948									47	4.2	72	8.3			
											11	18.1	13	38.4			
			165	58.1							168	9.5	149	7.9			
			91	92.3							61	21.3	223	31.8			

Sulfatiazol + Suero antipestoso: (1) Letal. %: T, 20%; S, 38.1%; (2) T, 20%; S, 32%; (5) S, 32%; (3) Iguales controles que en 1941; (4) Excluidos los moribundos; (5) Los porcentajes se refieren sólo a los casos septicémicos, de 1,604 casos tratados; (6) Incluye casos 1944-1948.

T: Casos de peste bubónica y septicémica.

S: Sólo casos septicémicos.

Ver otros autores hindúes en Tabla IV.

(c) Este efecto tóxico no se observó con sulfatiazol (Huancabamba-Ayabaca, 2,500 a 3,300 m de altura, 1946-7) a dosis de 10 y 5 g diarios, durante el período febril. Entre 101 enfermos la letalidad fué 10.9%.

(d) En la epidemia de Tumbes (Macchiavello 1946), sobre cuarenta casos hubo 3 fulminantes (menos de 12 horas desde la aparición del bubón), 8, rápidamente fatales, 2, ambulatorios y 4, leves. Excluyendo los casos de peste siderante y ambulatoria, 22 de 35 enfermos recibieron sulfatiazol oral a dosis de 10 a 15 g diarios. La mayoría recibió igualmente una dosis inicial de suero antipestoso de 10 a 20 cm³, que no fué repetida posteriormente y que, por lo mismo, no puede tomarse en consideración. Un niño de 9 años ingirió 50.5 g de sulfatiazol; otro, de 14 años, 52.5 g; en adultos las dosis fueron de más de 70 g en total, excepto en los fallecidos precozmente, en que la dosis menor fué de 20 g en total. Entre los 22 tratados la letalidad fué 31.8% (7 casos) y entre los 13 controles, 30.7% (4 casos). Entre los efectos tóxicos de la droga se anotaron: erupción cutánea, edema, oliguria, incontinencia de orina, fiebre (interpretada erróneamente como debida a la peste y tratada con mayores dosis de sulfatiazol) y coma. En 3 casos tratados, la muerte fué tardía y con acentuada caquexia (31 días promedio de sobrevida).

(e) En Laredo, Trujillo, 1947, Macchiavello y Ulloa, trataron con cibazol parenteral (sulfatiazol sódico) 16 enfermos de peste. Excluyendo uno en estado agónico que murió poco después de la primera inyección y otro en convalecencia, la mortalidad de la serie fué 0%. Las dosis fueron de 2 a 4 g iniciales, según la edad y 1 a 2 g diarios adicionales, intercalados con sulfatiazol oral en dosis de 1 a 2 g cada 4 a 6 horas, durante el período febril. Las dosis totales administradas fueron: de 12 a 20 g, en 4 casos; de 21 a 30, en 5; de 49, en 1; de 63 a 64, en 3 y de 151, en 1. En 10 casos el tratamiento se comenzó antes de las 48 horas de iniciada la enfermedad, y en 11 casos la mejoría se obtuvo antes de las 72 horas de comenzado el tratamiento. El promedio de días febriles fué de 3, en 2 casos leves; de 5.5 días, en 4 casos de mediana gravedad y de 6 días, en 6 casos graves. Seis enfermos tuvieron como principal complicación, abscesos cuya evolución no fué influida por altas dosis de sulfatiazol. Una niña de 3 años, hospitalizada en estado de coma, estaba afebril y lúcida a las 48 horas. En 4 casos no hospitalizados, ni tratados, siendo 1 ambulatorio, la mortalidad fué 50%.

(f) En 7 casos no relacionados entre sí, de peste bubónica asociada con neumococos* (en el jugo ganglionar), se obtuvo 100% de curaciones con sulfadiazina, a dosis de 5 g iniciales y 2 g cada 6 horas, durante 3 a 4 días.

(g) En 25 casos graves sin relación unos con otros, en que la septicemia se ha comprobado por cultivos, se han obtenido 21 curaciones (3 con sulfatiazol, 10 con sulfadiazina y 8 con sulfamerazina), manteniendo constantemente nivel sanguíneo de las drogas entre 10 y 20 mg por ciento.

* En Sud América esta asociación es, por lo común, grave.

En resumen, el tratamiento de la peste bubónica con sulfonamidos requiere la mantención de un nivel sanguíneo constante hasta 24 a 48 horas de la caída febril, de 10 mg por 100 cc lo que se obtiene con 0.05 g de sulfamerazina, 0.10 g de sulfadiazina, 0.15 g de sulfatiazol y 0.05 g de sulfatiazol sódico parenteral, como dosis iniciales por kilo de peso corporal y dosis de mantenimiento de 15 mg por k de peso, cada 8, 6, 4 y 4 horas, respectivamente. Esto equivale a dar aproximadamente, para un adulto, 3 a 4, 6 a 7, 10 a 12 g y 4 ampollas de 1 g por 5 cm³, de las 4 sulfas en el orden mencionado, y 1 g, ó 1 ampolla, adicionales, en los períodos de tiempo que se indicaron.

En la *peste neumónica* el uso de los sulfonamidos modernos parece de utilidad, según se aprecia en la Tabla VI. En 1945, en la zona de Conchor-Chuqizongo-Naobamba, se observaron 3 casos de peste neumónica curados con sulfamerazina-sulfadiazina (Nota 5).

TABLA VI.—Valor terapéutico de los sulfonamidos en la peste pulmonar (*neumonia pestosa*)

Autor, año, localidad	Droga	Casos tratados	Casos curados	% casos curados
<i>1.—Peste experimental</i>				
Girard, 1941 (cobayos) . . .	Sulfapiridina	6	3	50.0%
<i>2.—Peste humana</i>				
Van Hoof, 1939, Congo Belga	Astreptine	12	2	16.67
Extrade	Sulfapiridina	8	0	0.0
Plum, 1942, Naibori (1) . . .	Id	1	1	100.0
Townsend, 1942, Egipto . . .	Id	9	0	0.0
Sokhey y Wagle, 1940-1 . . .	Sulfatiazol	?	0	0.0
Sokhey <i>et al.</i> , 1941, India . . .	Id	4	0	0.0
Roux y Mercier, 1946, Orán	Id	5	3	60.0
Than Aung, 1947, Birmania	Id	1	1	100.0
Minter, 1944, S. Francisco . .	Sulfadiazina	1	1	100.0
Magrou, 1945, Ferriville . . .	Id	1	1	100.0
Huang, Chu, <i>et al.</i> , 1947	Id + Espstrept.	1	1	100.0
Tieh <i>et al.</i> , 1948, Mukden . . .	Sulfadiazina	5	3	60.0
		48	13	27.0

(1) Peste pulmonar secundaria.

(B) *Penicilina*: Entre 800 mil y 6,400,000 unidades, fueron inefectivas en el tratamiento de 8 pestosos (Laredo 1946).

(C) *Estreptomicina*: En la Tabla VII se ha resumido la experiencia de los autores extranjeros sobre la peste humana y experimental tratada con estreptomicina, datos que parecen indicar que el antibiótico será

en el futuro el tratamiento de elección de la peste en los casos graves y septicémicos o neumónicos.

TABLA VII.—*Valor terapéutico de la estreptomycin en la peste experimental y humana*

Autor y año	Especie	Casos tratados	Casos curados	Letalidad, %
Wayson y McMahon, 1946	Ratón			10.0%
	Cobayo			0.0
Hornibrook, 1946	Id, (1) Trasmisión por picada			6.7 (1)
	Ratón			80.
	48 hr después infección			20.
				10.0
0.5 mg				0.0
1.0				Baja
2.0				0.0
2.0				15.0
Quan <i>et al</i> , 1947	Ratón, etc.			40.0
Herbert, 1947	Cobayos			95.0
	Ratón tratado 1 ^{er} día infección			0.0
Sokhey y Wagle, 1948 (3.2 mg por 2 días + 0.8 × 5 días)	Id, 24 hr después			10.0%
	Id, 48 hr después			
Videla, 1947	Ratón, 48 hr después	5	5	0.0 (2)
	Id, 72 hr. después	1	1	0.0 (2)
Huang, Chu <i>et al</i>	Hombre	5	5	0.0
Karamchandi y Rao, 1948	Id. Total	124	119	4.0 (3)
Sokhey y Wagle, 1948	Septicemia	30	27	10.0 (4)
		135	130	3.7%

(1) De pulga infectada.

(2) Se usó previamente sulfadiazina. El caso chino fué pneumónico.

(3) $\frac{2}{3}$ g inicial, $\frac{1}{3}$ c/4 hrs.

(4) $\frac{2}{3}$ g c/4 hrs.

Consideramos que aun no se han fijado en forma definida las dosis efectivas de la droga, en relación a las formas clínicas de la enfermedad y grado de la invasión pestosa. Para precisar ciertos aspectos de la terapia que son útiles en clínica, hemos realizado una serie de experimentos que se pueden resumir así:

(1) Actividad *in vitro* de la estreptomycin: La dosis de droga necesaria para inhibir el desarrollo de *Past. pestis* en cultivos líquidos varía, según las cepas, de 0.25 a 2.50 microgramos por cm³ de medio. No existe una relación definida entre la sensibilidad a la estreptomycin y la virulencia de las cepas.

(2) Actividad *in vivo*, en cobayos: (a) Dosis terapéutica: En los pacientes (o animales de experimentación), la cantidad de *Past. pestis* que se encuentra en ganglios, órganos y aun en la sangre, puede ser de

varios millones por cm^3 o gramo, y a veces, por mg o milímetro cúbico. De ahí que en esta serie de animales se probó el valor de la estreptomina, frente a un inóculo infectante de 10,000,000 de bacilos pestosos. Los resultados se mencionan en la Tabla VIII.

TABLA VIII.—Acción terapéutica de la estreptomina en la infección pestosa experimental del cobayo.—Inóculo infectante: 10,000,000 de *Past. pestis* por cobayo

Estreptomina por Kg. por día, mg.	Nº dosis y frecuencia en horas, hasta completar total diario de estreptomina	Días tratamiento (1)	Iniciación tratamiento después infección, en horas	Cobayos usados	Cobayos muertos	% cobayos muertos	Promedio vida en cobayos muertos	Hemocultivos positivos al 3 ^{er} día	Autopsias positivas al morir o al 10 ^{er} día (2)
5	4 × 6 hr	10	12	5	2	40%	7.0	3	2
5	4 × 6	10	24	5	4	80%	5.5	5	4
5	8 × 3	10	24	5	2	40%	5.0	4	2
10	4 × 6	10	12	5	0	0%		2	0
10	4 × 6	10	24	5	1	20%	9.0	4	1
10	8 × 3	10	24	5	1	20%	9.5	3	1
15	4 × 6	10	12	6	1	16.6	9.0	1	2
15	4 × 6	10	24	6	0	0		4	1
30	4 × 6	10	12	5	0	0		1	0
30	4 × 6	10	24	4	0	0		3	0
30	4 × 6	10	48	5	3	60%	4.3	5	3
30	8 × 3	10	48	5	2	40%	5.5	5	3
45	3 × 8	5	30	5	0	0%		1	0
45	3 × 8 (2d)								
	2 × 12 (4d)	6	30	5	0	0%		0	0
45	4 × 6	6	48	5	1	20%	8.0	2	1
Resumen acumulativo									
5-10	8-4 × 3-6 hr	10	12-24	30	10	33.3%	6.4	21	10
15-45	8-3 × 3-8 hr	5-10	12-48	46	7	15.2%	5.8	22	10
Controles toxicidad de la estreptomina (sin peste)									
30	4 × 6	10	6 hr	5	1	20%	4.0		
45	3 × 8	10	8	5	0	0			
Controles peste (3)									
0 mg				20	20	100%	4.1	18	20

(1) Máximo tratamiento, excepto en los muertos antes de 10 días.

(2) Autopsia considerada positiva por signos necróticos y presencia de *Past. pestis* viables en cultivos.

(3) La cepa usada produce 100% de mortalidad en cobayos con inóculos mayores de 1000 *Past. pestis*.

(b) El uso de un inóculo infeccioso conteniendo 10 mil *Past. pestis* por cm³, dió los siguientes resultados; se usó una dosis fija de estreptomycinina de 30 mg por kilo de peso, inyectada por vía subcutánea 2 veces por día, cada 12 horas:

<i>Past. pestis</i> ; (total inoculado)	Días trata- miento	Iniciación tratamiento	Cobayos	Cobayos muertos	Promedio sobrevida cobayos muertos	
1,000 <i>P.p.</i>	10	48	5	0		
	6	24	3	0		
5,000	10	48	5	0		
10,000	10	24	3	0		
	6	48	5	2	4.0	
1,000	0		5	5	5.2	Controles

(c) En una tercera serie de 10 cobayos, se tomaron como controles para la iniciación del tratamiento, los dos que murieron primero y se trataron los 8 restantes con un total de 60 mg diarios de estreptomycinina fraccionados en 4 dosis de 15 mg inyectados subcutáneos cada 6 horas. El 1^{er} cobayo control murió a las 48 horas y el 2^o aprox. a las 60 horas, encontrándose en ambos septicemia y signos de peste. El tratamiento se inició poco antes de las 72 horas, cuando ya todos los animales presentaban extenso edema subcutáneo y bubones palpables en la región de inoculación (ingle izquierda). La dosis infectante fué de 2.5 millones de *Past. pestis*. Todos los cobayos tuvieron hemocultivo positivo a las 30 horas. Al 3^{er} día de tratamiento ya no había edema subcutáneo, ni septicemia. Al 6^o día todos los cobayos parecían sanos, palpándose aun algunos bubones en regresión. Al décimo día 4 fueron sacrificados, dando cultivos negativos de bazo. El resto sobrevivió. Cuatro controles adicionales murieron en un promedio de 5 días.

(d) Cepas de *Past. pestis* resistentes por adaptación: Dos de 5 cepas cultivadas en agar sulfito conteniendo 0.1 microgramo de estreptomycinina, desarrollaron resistencia para 25 a 50 veces la dosis mínima previamente inhibidora. Aun no sabemos si este cambio es permanente.

(e) Aumento de la resistencia *in vivo*: Cobayos tratados con 2 mg diarios de estreptomycinina durante el curso de la peste experimental, presentan 3 tipos diferentes de evolución: a) peste típica; b) peste moderada o latente por 6 a 8 días, luego septicemia mortal en 48 horas, insensible al tratamiento hasta con 100 mg diarios de droga; c) peste prolongada con caquexia terminal y abscesos múltiples en ganglios y vísceras. Esto indica la conveniencia de una terapéutica precoz y continuada a dosis suficientes.

CONCLUSIONES

(1) La sulfamerazina, la sulfadiazina y el sulfatiazol tienen real valor curativo en la peste, siempre que se mantenga un nivel sanguíneo de droga mayor de 10 mg por ciento. El nivel sanguíneo constante mayor de 5 mg por ciento, previene la infección.

(2) La estreptomycinina a dosis diarias de 2 a 4 g parece útil en los casos de peste septicémica y neumónica. En los casos corrientes 0.5 g por día, durante el curso de la peste, bastan para una curación completa. Su uso inyectable anula el valor preventivo.

(3) Ambos tratamientos deben ser precoces, continuados y suficientes, pero es inútil continuarlos más de 48 horas después de obtenida la caída febril. Las pirexias medicamentosas deben ser diferenciadas de la reacción febril propia de la infección.

(4) El suero antipestoso, aunque de menor valor curativo, sigue siendo tratamiento útil cuando no se dispone de las drogas mencionadas. Debe aplicarse a dosis suficientes y precoces y es inútil después del 5° día de enfermedad.

NOTA 1

Cualquiera comparación sobre el valor terapéutico o preventivo de un preparado antipestoso, usando como base la mortalidad global de la peste debe tomar en consideración las enormes variaciones que hay de un lugar a otro. Damos algunos ejemplos: La letalidad pestosa ha sido de más del 90% en Paraíba, 1912-1926 (Rangel) y San Francisco, 1900-1904 (Kellogg) y en cambio, de 29.33% en Santa Cruz, 1938 (Veintemillas), 10%, en Itapeperica, São Paulo, 1929-30 (Oliveira) y 0.6%, en Ceará, 1934 (Justa). En globo, la letalidad promedia de peste en Sud América, es del 40%. Así, en Rosario, 1901-1938, 35.27% (Albornoz); en Arce, Tarija, 1921-1922, 35.21%, sobre 1,363 casos (Mealla); Ceará y Pernambuco, 1934-38, 40% sobre 1,393 casos (Barros Barreto); Chile, 1903-1930, 40% sobre 5,500 casos (Macchiavello); Guayaquil, 1908-1930, 38.9% sobre 7,529 casos (Miño), y Montevideo, 1901-1929, 43.70% (Carbonell). La alta incidencia familiar de la peste, común en la Sierra Andina, es rara en la costa. En estos casos la seroprofilaxis de contactos carece de valor estadístico. Así, en 11 localidades, entre 247 contactos de 65 enfermos de peste, hubo 5 casos de peste. En 9 focos de la costa, con 58 enfermos y 205 contactos inmunizados pasivamente con suero, hubo 3 casos; pero entre todos los contactos de 184 casos controles, sólo hubo 11 casos entre no inmunes y por consiguiente los aparentes favorables resultados de la seroprofilaxis carecen de significación estadística.

En los dos focos restantes—ambos de la Sierra Andina—se inmunizaron pasivamente 42 contactos de 7 pestosos, con sólo dos fracasos. En cambio, en un número probable de 56 contactos—no todos familiares—de otros 3 enfermos, hubo 21 casos de peste. Estadísticamente, el

resultado es halagador; pero epidemiológicamente se descubrió que en los 3 casos fatales mencionados, existían fuertes epizootias murinas en los mismos locales donde se habían celebrado los velorios y por lo mismo la mayor oportunidad de infección a que estuvieron sujetos los contactos inutiliza toda comparación.

(b) En 3 localidades de los Andes con 8 viviendas agrupadas de a 1, 3 y 4, respectivamente, hubo en total 32 casos de peste sobre 65 habitantes (promedio de 4 casos por vivienda). De los 62 contactos de los 3 primeros casos de peste, la mitad recibió suero inmune a dosis de 5 cm³ para menores de 15 años y de 10 cm³ para los otros. Entre los no inmunes hubo 16 casos de peste (51.6%). Entre los inmunes hubo 13 casos (45.2%) y de estos se presentaron: 1, dentro de las 24 horas después de administrado el suero; 3, entre el 2 y 12 días y 9, después del 12° día, mientras en el primer grupo todos los casos, menos 1, ocurrieron antes del 12° día. Entre los no inmunes la mortalidad fué de 56.2% y entre los inmunes de 30.7%. Entre los 7 sobrevivientes del 1er grupo, el promedio de días febriles fué de 7.6, y entre los 9 enfermos que recibieron suero y sobrevivieron a la peste, el promedio de días febriles fué de 9.5.

En resumen, el suero pareció ejercer una acción protectora durante 12 días, disminuir la gravedad de la infección y la letalidad; pero no influyó sobre la incidencia de la infección y provocó un cuadro clínico febril más prolongado, aunque más leve.

(c) En 1941, con Urigüen, realizamos en Ambato, en nuestro Laboratorio para Investigaciones de Peste, las siguientes experiencias:

(1) Utilizando cepas andinas neumotrópicas de *Past. pestis*, cuyas propiedades fueron descritas por Macchiavello y Urigüen, 1944, se inocularon diversas series de cobayos previamente protegidos con 0.5, 1 y 2 cm³ por k. de peso, de sueros antipestosos provenientes de dos institutos europeos—París y Sajonia—y dos americanos—Butantán y Bacteriológico Argentino. Todos los sueros se comportaron de manera igual, o sea, no protegieron significativamente a los cobayos, pero prolongaron la sobrevida, entre 15 y 90% de días, en relación a los controles.

Contrario a lo comúnmente observado en peste, la cepa utilizada es lisa virulenta. Por acción *in vitro* del suero antipestoso, se transforma en rugosa de virulencia disminuída variable, presentando las formas R aumento de tamaño, contornos difusos y menor afinidad por los colorantes de anilina y por el Giemsa. Lo mismo se observó en los frotos de órganos de los animales tratados con suero, encontrándose estas formas al lado de las formas típicas normales de contornos definidos y bien teñidas. La distribución de las formas S virulentas y R de virulencia disminuída, en los distintos órganos fué variable y en los cultivos comprobatorios se encontró la siguiente incidencia de colonias rugosas R,

(en este caso, de virulencia menor que las S virulentas, normales de esta cepa): Hígado, 95% R; ganglio, 50% R; bazo, 30% R; sangre, 10% R; pulmón, 3% R. Exceptuada la sangre, en que la desaparición de la *pasteurella* avirulenta pudo deberse a procesos adicionales de lisis, fagocitosis, etc., concluimos que la diversa proporción de formas virulentas y avirulentas en los diversos órganos, puede deberse a diferente impregnación de los mismos por el suero antipestoso, explicando indirectamente la ineficacia del suero en la peste neumónica. Esta diferente impregnación, puede explicar la relativa ineficacia del suero antipestoso *in vivo*, con prolongación de la sobrevivida de los animales de experimentación y del hombre, y la discordancia con el efecto observado *in vitro*.

(2) En otras series de experiencias realizadas con Urigüen, 1941, utilizando cepas R virulentas no neumotrópicas, encontramos que el suero antipestoso, al prolongar la vida de los cobayos de experiencias, favorece las localizaciones pulmonares tardías, sea por una simple mayor oportunidad de colonización de este órgano, o sea, según pensamos nosotros, porque a la falta de impregnación por el suero específico, se suma el efecto de las trombosis capilares que producen los grumos de *pasteurellas* formados por el efecto aglutinante del suero en la linfa, antes que ésta penetre en la circulación y pase a los pulmones, que actúan a manera de filtro para dichos grumos.

No ha sido raro observar que enfermos tratados con dosis insuficientes de suero específico, hacen tardías localizaciones pestosas pulmonares secundarias.

NOTA 2

La única ocasión en que hemos podido aislar bacteriófago antipestoso de casos de peste humana, ha sido en enfermos de la Hacienda "La Capilla" de Loja (1942). Ahí se observaron alrededor de 20 casos de peste bubónica ambulatoria, casi asintomática, similares a la "ingua de frio" del Brasil. Del pus ganglionar de los enfermos se aisló un bacteriófago en cultivos, activo sólo a temperaturas mayores de 25°C. El bacteriófago resultó casi específico para las cepas de peste aisladas de Loja, las que eran totalmente lisadas. Cultivos incubados a menos de 25°C e inoculados a cobayos, produjeron una peste atenuada que se perdía en pases sucesivos por el mismo animal. De las vísceras era recuperada difícilmente la *Past. pestis* y el bacteriófago. La acción sobre las cepas lisas de *Past. pestis* aisladas en el Ecuador interandino y algunas cepas extranjeras, eran sólo parcialmente lisadas (*plaques*). En los sitios de acción del bacteriófago los bacilos pestosos aparecían difusos y mal coloreados (como "sombas"). Cuando se inocularon filtrados conteniendo bacteriófago a cobayos o ratas inoculadas con las cepas de Loja

(de por sí de baja virulencia) la curación de los animales fué constante; pero el porcentaje de sobrevivientes en series inoculadas con cepas crecidas en frío fué casi igual, de modo que no se pudo apreciar una acción curativa evidente del bacteriófago puro. Cuando las mismas cepas se cultivaron a 37°C y fueron inoculadas a los mismos animales al comienzo de la lisis, no se produjo peste, pero en los ganglios vecinos al punto de inoculación se encontraron formas abigarradas que pudieron interpretarse como formas de involución. Cuando el mismo bacteriófago se inoculó a animales sometidos a infección por cepas de peste parcialmente sensibles al bacteriófago y de alta virulencia, los animales murieron más precozmente que los controles y con signos tóxicos probablemente debidos a liberación de toxinas por lisis pasteurellar (miocarditis, nefritis, hemorragias subserosales del intestino, pleura y pericardio, focos de congestión pulmonar sin presencia de pasteurellas, etc.). Cuando las cepas de peste fueron insensibles a la acción del bacteriófago, la inoculación a cobayos produjo peste típica y no hubo modificaciones por la inyección de filtrados de bacteriófago, ni en sentido favorable ni desfavorable. (Macchia-vello, 1946).

NOTA 3

Algunas consideraciones generales sobre los sulfonamidos pueden ser de interés. El benceno adicionado de un grupo cromofórico Azo, se transforma en azo-benceno, base de muchos colorantes de anilina. En las primeras sulfonamidas esta unión azo se estimó esencial para el efecto terapéutico de los compuestos derivados de la adición al azobenceno de un fijador o mordiente del grupo sulfónico. Tréfouel y Tréfouel, Nitti y Bovet, 1935, 1937, sospecharon que la parte terapéuticamente activa no era el colorante, sino el mordiente, que en el organismo se transformaba en sulfanilamida. Del ácido bencensulfónico se deriva la sulfanilamida por reemplazo de un H del anillo bencénico por una amina y del OH del ácido sulfónico, por una amida, siendo únicamente activa la posición *para*. Por lo tanto este compuesto es una para-amino-benceno-sulfonamida. En los primeros derivados de la sulfanilamida (prontosil rojo, prontosil blanco, azo-sulfamida o prontosil soluble, benzil-sulfanilamida, etc.) las sustituciones tenían lugar en la porción amino de la molécula. En los sulfonamidos modernos, la sustitución se hace en la porción amido, siendo los mejores elementos terapéuticos aquellos en que un H se reemplaza por un anillo heterocéflico, o sea, conteniendo otros elementos fuera del carbono. Entre éstos, los más conocidos son la sulfapiridina, previamente usada como M & B 693, el sulfatiazol, la sulfadiazina y la sulfapirazina, según los anillos heterocéflicos sean piridina, tiazol, pirimidina o pirazina. La sulfamerazina y la sulfametazina, son mono y dimetil derivados de la sulfadiazina. Todos estos compuestos son poco solubles en agua, excepto los derivados

sódicos de sulfapiridina, sulfatiazol y sulfadiazina, que tienen el inconveniente de ser altamente alcalinos, casi tanto como la soda N/10. En el organismo se acetilan, especialmente en el hígado, dando origen a derivados inactivos y tóxicos. Las sulfas se eliminan en sus formas libre o conjugada, especialmente por el riñón, teniendo tendencia a precipitar durante su excreción. Se exceptúa la acetil-sulfadiazina, que es más soluble que la propia droga, tanto en la orina como en el suero, hecho que tal vez tenga importancia para explicar la menor toxicidad de esta sulfa.

La potencia de un sulfonamido depende de numerosos factores. El índice bacteriostático es la concentración *in vitro* necesaria para ejercer bacteriostasis frente a una determinada concentración de ácido para-amino-benzoico. Se sabe que la acción inhibitoria del crecimiento bacteriano que ejercen las sulfas, se debe a su interferencia con los sistemas enzimáticos en que el ac. para-amino-benzoico es metabolito esencial o factor de crecimiento, en calidad de sustrato, o sea de sustancia sobre la cual obra el enzimo. En razón a la similitud de estructuras químicas, las sulfanilamidas—que no son nutritivas para las bacterias—desvían el enzimo específico de su habitual acción sobre el ácido para-amino-benzoico. Pero como la afinidad de éste por su enzimo es enorme y en cambio la de los sulfonamidos es pobre, se requiere para una acción efectiva que la concentración de las sulfas sea varios miles de veces mayor que la del ácido (26,000 veces en el caso del *Cl. acetobutylicum*, Rubbo y Gillespie, 1942). La potencia de las sulfas también depende de la tasa de absorción y de excreción y del monto y velocidad de acetilación, lo que influye en la concentración de la droga libre activa en la sangre y el tiempo que dura su nivel útil para la terapéutica. También de la distribución entre el plasma y los corpúsculos hemáticos y de la penetración en las cavidades, especialmente meníngea, aunque la tasa que alcanza en éstas no sea siempre paralela al valor curativo, como es el caso de la sulfapiridina y, más aun, de la sulfanilamida.

La potencia aumenta con el grado de ionización, que depende de la alcalinidad, y por último, indirectamente, de la toxicidad de la droga y de sus efectos secundarios.

De acuerdo con lo que antecede, teóricamente el sulfatiazol es el compuesto más valioso para el tratamiento de la peste, por su mayor índice bacteriostático, su rápida absorción, su alta disociación iónica, su mayor concentración en el plasma y menor en las células sanguíneas y su aceptable difusión en las cavidades.

La experiencia clínica, sin embargo, favorece a la sulfadiazina y sulfamerazina, porque con dosis menores y menos repetidas se obtiene un nivel sanguíneo más elevado y constante; porque tanto la droga, como el acetil-derivado, son más solubles dando origen a menores trastornos

tóxicos, especialmente renales, y porque la combinación de ambos hechos representa mayor comodidad y seguridad para los pacientes. La lenta excreción de estas sulfas se debe a que más del 90% de la droga se elimina por los glomérulos y se reabsorbe por los túbulos renales.

Para alcanzar niveles sanguíneos constantes satisfactorios con el sulfatiazol, deben administrarse dosis iniciales un poco mayor que las que se requieren cuando se usa sulfapiridina, el doble mayor que con sulfadiazina y 3 veces mayores que con sulfamerazina. Las dosis de mantención por kilo de peso deben guardar la misma proporción si se dan a intervalos fijos. Si se dan a dosis fijas en cambio, el sulfatiazol debe ser administrado cada 4 horas, la sulfadiazina cada 6 horas y la sulfamerazina cada 8 horas. Para mantener un nivel sanguíneo de 10 mg por ciento, se requiere a lo menos 3 veces la cantidad de droga necesaria para mantener el nivel a 5 mg por ciento. La concentración aproximada de 10 mg por ciento se mantiene constante en la sangre con dosis inicial de 50 mg de sulfamerazina por kilo de peso y 15 mg adicionales cada 8 horas, mientras con la sulfadiazina se precisan 100 mg iniciales y 15 mg cada 6 horas y con sulfatiazol, 150 mg y 15 mg cada 4 horas, respectivamente.

NOTA 4

La acción de la sulfapiridina en estos casos pareció más tóxica que la de la sulfanilamida, acompañándose en un caso de anemia hemolítica y hemoglobinuria y siendo la cianosis más leve que en los casos tratados con sulfanilamida. Dos casos murieron al 8° y 11° días. La cianosis provocada por la sulfanilamida se acompañó de vómitos, hipernea, acidosis y acetosis, que no mejoraron con la administración de alcalinos, sino con la cesación del tratamiento. Las localizaciones pestosas secundarias tardías en el pulmón, que no se observaron en enfermos tratados en las alturas inferiores a 2000 metros, merece ciertas explicaciones sobre el mecanismo complicado del proceso fisiopatológico, al parecer triple.

Primero, la altura influye por la baja tensión parcial del oxígeno. Wright, 1934, demostró que el oxígeno en alguna forma era tóxico a la *Past. pestis* y que la reducción del oxígeno atmosférico favorecía su desarrollo. En segundo lugar, la sulfanilamida provoca cianosis por metahemoglobinemia. La insuficiente provisión de oxígeno provocó en los enfermos una intensa disnea y la sobre aereación pulmonar favoreció el escape del CO₂, aumentando paralelamente la excreción de álcalis en la orina, produciendo acidosis en todos los casos y quetosis en 3 de ellos. Un tercer mecanismo pudo haber coadyuvado al proceso. En efecto Locke *et al* acababan de demostrar en esa fecha (1940-1941) que la sulfanilamida, aparte de su acción bacteriostática que se ejerce a través del grupo p-amino, tiene una acción inhibitoria de la anhidrasa carbónica mediante el grupo opuesto sulfón-amido, retardando con ello la conver-

sión del CO₂ metabólico en bicarbonato y por lo mismo favoreciendo la hipernea y la acidosis. Este efecto nocivo de los sulfas no se observa con los otros compuestos que tienen el grupo sulfonamido sustituido por anillos heterocíclicos. Schmitt, 1939 y Pappenheimer y Hottle, 1940, encontraron que el estreptococo hemolítico grupo A es favorecido en su desarrollo por el CO₂ (no por los bicarbonatos) de manera que mientras la sulfanilamida por un lado ejerce sobre el microorganismo una acción bacteriostática, por otro lado le favorece provocando acidosis. Pensamos que es probable que un mecanismo similar se establezca con relación al neumococo. Los hemocultivos practicados en los enfermos al momento de presentarse las lesiones pulmonares, revelaron asociaciones de *Past. pestis* con *Diplococcus pneumoniae*, tipo no clasificado, pero los esputos fueron negativos por *Past. pestis*. La reinstitución del tratamiento a dosis de 10 g diarios fué inefectivo, muriendo los enfermos en 2 ó 3 días, presentando nuevamente cianosis y acidosis. La observación sugiere que la sulfanilamida no debe ser usada en las grandes alturas. En Huancabamba, comprobamos que el sulfatiazol no tiene este efecto propio de la sulfanilamida por la acción del grupo no sustituido sulfonamido sobre enzima mencionada.

NOTA 5

Los 3 casos de peste neumónica a que nos referimos se observaron entre, 2,500 y 3,000 m de altura. Uno era sobreviviente de toda una familia muerta al parecer de peste neumónica en los días anteriores. Aparentemente su estado era gripal, pero tenía una definida localización neumónica. Otro enfermo era una mujer, conviviendo con 3 hijos menores y su marido, contacto de un caso de neumonía pestosa secundaria a peste bubónica. El 3º, era un campesino viviendo solitario en una zona de fuerte epidemia pestosa con numerosas defunciones previas a nuestra llegada. La sulfamerazina se administró a dosis inicial de 4 g y dosis adicionales de 1 g cada 8 hrs, seguidos al 3º día de 1 g de sulfadiazina cada 6 hrs. No se examinaron los esputos, pero eran típicos de peste neumónica. No se siguió la evolución de los casos, por la equivocada consideración de que en ellos la curación era imposible. La mujer protegió a sus hijos con 1 g diario de sulfadiazina; pero el marido, que enfermó pocos días más tarde, no pudo beneficiarse del tratamiento y murió. La noticia de la curación de estos casos fué una sorpresa. Desgraciadamente no hemos tenido ocasión de ensayar los sulfonamidos (ni la estreptomycin) en nuevos casos de peste neumónica. La dosis total de que dispuso cada enfermo fué de 20 a 25 g, entre las dos sulfas mencionadas.

REFERENCIAS

- Acosta., P., y Razetti, L.: Informe sobre la peste en Venezuela, *in* Actas de la IV Conferencia Sanitaria Internacional, Costa Rica, 1909-1910, pp. 201-204.
- Advier, M.: Bull. Soc. Path. Exot., 26: 94, 1933.
- Agote, L., y Medina, A. J.: La Peste Bubónica en la República Argentina y el Paraguay. Epidemias de 1899-1900, Dep. Nac. de Hig., 1901, 296 pp.
- Albornoz, F.: Epidemiología y desarrollo de la peste bubónica en Rosario, Bol. San., Dep. Nac. de Hig., 2: 4, 1938.
- Amorin: Citado por Moll y O'Leary (*Ver infra*, p. 38).
- Arantes, J. A.: Inquérito epidemiológico relativo ao último surto de peste penumónica em S. Paulo e medidas profiláticas executadas na capital e em Santos, Arch. Hyg., & Saúde Púb. 10(2): 159, 1936.
- Barros Barreto, J.: A Peste no Brasil nos últimos cinco anos.—Actas X Conferencia Sanitaria Panamericana, Bogotá, 1938, p. 144.
- Barros Barreto, J.: Serviços Federais de Saúde em 1938, 213 pp., Rio de Janeiro, 1939 (*Ver pp.* 95-105).
- Battaglia, M. I., y Uriarte, L.: Un brote de pneumopeste en Merou, Provincia Entre Ríos, en 1927, Rev. Inst. Bact. Arg., 6: 661, 1935.
- Bernard, N.; Haduroy, P.; y Olivier, E.: Yersin et la Peste. Avec cinq communications et Mémoires de A Yersin. Masson & Cie, 1944.
- Bonebakker, A.: Symptoms and Therapy of Plague, Geneesk. tijdschr. v. Ned. Ind., 76: 1410, 1936.
- Bonebakker, A.: Citado en W. M. Bonne.
- Bonne, W. M.: Draft Bibliographical Survey of Plague in Relation to the Revision of International Sanitary Conventions. Expert Committee on International Epidemic Control, World Health Organization, Docum. WHO.IC.—Plague/3, 7 abril, 1948.
- Brazil, V.: A peste bubónica em Santos, Rev. Med. S. Paulo, 1899. Citado por Moll y O'Leary.
- Burga Saavedra, V.: Dos casos de peste en su forma bubónica tratados con éxito con sulfatiazol, Actual. Med. Peruana, 8: 26, 1942.
- Carbonell, P. Baycé: Evolución de las enfermedades infectocontagiosas en Montevideo, Actas Congr. Med. Centenario, oct. 5-12, 1932, p. 179.
- Carman, J. A.: Prontosil in treatment of Oriental Plague, East. Afr. Med. Jour., 14: 362, 1938.
- Couvy, L.: C. R. Soc. Biol., 109: 1344, 1932.
- Couvy, L., y Popoff: Bull. Soc. Path. Exot., 23: 618, 1930.
- Cruz, O.: Informe del Brasil a la III Conferencia Sanitaria Internacional, México, dic. 2-7, 1907, Actas, p. 143.
- Cruzat: Citado por Dujardin-Beaumetz, Bull. Inst. Pasteur, p. 473, 1906, junio 15, y por Moll y O'Leary.
- Chopra, R. N.; de Monte, J. H.; y Chaterji, B. C.: A case of plague successfully treated with sulphapyridine, Ind. Med. Gaz., 76: 89-90, 1941.
- Del Río; Zegers, R.; Dávila, R.; y Montero, L.: Informe sobre la epidemia de peste bubónica, en Iquique en 1903, Rev. Hig., 9: 1-193, 1904.
- Doorembos, W.: Nederl. Tijdschr. Geneesk., 74: 880, 1930.
- Duprat, A.: La Peste bubonique au Brésil, Ann. d'Hyg. Pub. & Med. Leg., 354, 1910.
- Durand, P.: Action du 693 M. B. dans l'infection pesteuse, Bull. Soc. Path. Exot., 32: 267-271, 1941.
- Estrade: Citado por Bonne.
- Ferrari, A.: A soroterapia na peste bubónica, Bras. Med., 31-34, 1903.
- Ferrari, A.: Tratamento da peste, Rev. Med. Cir. Bras., 13: 434-439, 1905.

- Ferrari, A.: A sorotherapia na peste, *Rev. Med. S. Paulo*, 491, 1907.
- Ferrari, A.: A sorotherapia na peste, injeções endovenosas (mortalidade 7.2%), *Rev. Med. Cir. Bras.*, 14-23, 1908.
- Fonquernie, J.: *Bull. Soc. Path. Exot.*, 25: 677, 1932.
- Girard, G.: *Rap. Inst. Pasteur, Tananarive*, 1940.
- Girard, G.: La chimiotherapie de la peste, *Rev. Colon. Med. Chir.*, Paris, 18 (135): 18-24, 1946.
- Girard, G.: Caractères des cultures secondaires obtenues par l'action du bactériophage sur le bacille de la peste, *Ann. Inst. Pasteur*, 73: 642, 1947.
- Girard, G.: L'état actuel de la question de la vaccination antipesteuse, *Rev. Path. Comp. & d'Hyg. Gén.*, 46(575-576): 461, 1946.
- Girard, G.: Vaccination de l'homme contre la peste au moyen de germes vivants (virus vac. E.V.), *Bull. Acad. Med.*, Paris, 114: 16, 1935.
- Girard, G.: Vaccination antipesteuse par germes vivants, *Ann. Med.* 42: 478, 1937.
- Girard, G., y Girard, M.: Remarquable efficacité du corp 693 M.B., p-aminobenzene sulfamido pyridine dans le traitement de la peste experimentale, *Bull. Soc. Path. Exot.*, 32: 480, 1939.
- Girard, G.: *Bull. Soc. Path. Exot.*, 23: 936, 1930.
- Girard, G., y Robic, J.: *Bull. Acad. Med.*, 111: 939, 1934.
- Godinho, V.: Serumtherapia da peste, valor curativo do serum antipestoso de Butantan, *Bras. Med.*: 303, 1903, agosto 15.
- Guiteras, J., y Recio, A.: Seroterapia de los casos de peste en la Habana y resumen de los mismos, *San. & Benef.*, 325-347, nbre, 1914.
- Gupta, J. C.; Panja, G.; y Chatterjee, M.: The effect of sulphadiazine and penicillin on experimental animal plague, *Ind. Med. Gaz.*, 81: 234, 1946.
- Herbert, D.: Streptomycin in experimental plague, *Lancet*, 1: 626-630, 1947.
- d'Herelle, F.: *Presse Med.*, 33: 1393, 1925.
- Hornibrook, J. W.: Streptomycin in experimental plague, *Pub. Health Rep.*, 61(15): 535-538, 1946.
- Huang, C. H., y Chu, L. W.: Treatment of bubonic plague with sulfadiazine. *Am. Jour. Trop. Med.*, 26(6): 831-839, 1946.
- Justa, A.: A peste no Nordeste do Brasil, *Ceará Med.*, 15: 1-5, 1936.
- Kamal: citado en Platzler, 1946.
- Karamchandi, P. V., y Sundar Rao, K.: Streptomycin in human plague, *Lancet*, 1: 22, 1948.
- Kellog, W. H.: Present status of plague with historical review, *Am. Jour. Pub. Health*, 10: 835, 1920.
- Lavandero, R.: Observaciones clínicas y tratamiento de la peste bubónica durante la epidemia de 1921, *Biol. Asoc. Med.*, P. R., 40-41, marzo, 1923.
- Lobo, M. M., y Silvetti, L. M.: Peste rural: brote epidémico-epizootico del año 1940 en la Provincia de Tucumán, *Sem. Med.*, Arg., 262-276, 1941.
- Locke, A.: *Jour. Immunol.*, 36: 159, 1939.
- Locke, A.; Main, E. R.; y Mellon, R. R.: *Science*, 88: 620, 1938; 93: 66, 1941.
- Locke, A. *et al.*: *Jour. Immunol.*, 36: 183, 1939.
- Lustig, A., y Galeotti, G.: Sieroterapia e vaccinazione preventive contro la peste bubónica, Turin, 1899.
- Lloyd, B. J.: Bubonic Plague, *Northwest Med.*, Seattle, 4: 272-277, 1912.
- Lloyd, B. J.: Plague, past, present & future, *Jour. Am. Med. Assn.*, 729, 1925.
- Lloyd, B. J.: Personal experience with bubonic plague, *Jour. Trop. Med. & Hyg.* reimpresso, sbr. 15, 1941.
- Macchiavello, A.: Investigaciones sobre peste en el nordeste brasileño, *Bol. Of. San. Pan.*, 20: 441, 1941.
- Macchiavello, A.: Epidemiological and clinical features of plague in Brazil, *Pub. Health Rep.*, 56: 1657-1661, 1941.

- Macchiavello, A.: Estudios sobre peste bubónica en el Ecuador, con especial referencia a la región interandina, Anal. Soc. Méd., Quir. del Guayas, 24: 1094-1152 & 1171-1227, 1943.
- Macchiavello, A.: Epidemiology of plague in Ecuador, Am. Jour. Pub. Health, 33: 807-811, 1943.
- Macchiavello, A.: Epidemiology of bubonic plague in Brazil, Chile, Perú & Ecuador, Archivos de la Of. San. Pan. Traducción española in Actas de la XI Conferencia Sanitaria Panamericana, Río Janeiro, 1942.
- Macchiavello, A.: Peste bubónica en el Perú. III. Peste bubónica en las haciendas arroceras, Archivos de la Of. San. Panamericana, junio 1945. Ver además, Moll y O'Leary, notas al pie de las pp. 170 y 171.
- Macchiavello, A.: Historia de la peste en Chile, Rev. del Inst. Bact., 4(2): 24, 1932.
- Macchiavello, A.: Contribuciones al estudio de la peste bubónica en el nordeste del Brasil, Pub. No. 165 de la Of. San. Pan., 1941.
- Macchiavello, A.: Plague Control with DDT and 1080, Results achieved in a Plague Epidemic at Tumbes, Perú, 1945, Jour. Am. Pub. Health Assn., 36: 842-854, 1946.
- Macchiavello, A.: Instrucciones para el diagnóstico, tratamiento y aislamiento de enfermos de peste bubónica, y para la recolección de muestras destinadas a exámenes de laboratorio, Bol. Of. San. Pan., 24: 704-712, 1945.
- Macchiavello, A.: Peste bubónica en el Perú. XIII. Foco de peste selvática en la frontera del Perú y Ecuador, Archivos de la Of. San. Pan., Washington, D. C., 1946.
- Macchiavello, A., y Ulloa, C.: La peste bubónica en el Perú. XVIII. Reciente epidemia de peste bubónica originada en la importación de sacos de yute provenientes de la India (Laredo, 1947). Con nuevas experiencias sobre erradicación de la peste con DDT y 1080 y tratamiento de la peste humana con sulfonamidas. Archivos de la Of. San. Pan., Washington, D. C., 1947.
- Macchiavello, A., y Urigüen, D.: Peste experimental con cepas de *Pasteurella pestis* aisladas en el Ecuador interandino (Traducción inglesa en la misma revista). P. R. Jour. Pub. Health & Trop. Med., 19: 551-576 & 577-601, 1944.
- Mani: Citado por Bonne.
- Masuyama: Zschr. Klin. Med., 70(5-6), 1910. Citado por Wu Lien-Teh, in Plague, 1936.
- Mckay-Dick: citado por Bonne.
- Magrou, E.: Epidemies de peste bubonique a Ferryville (Tunisie) Rev. Med. Nav., Paris, 1: 105-121, 1946.
- Magrou, E.: Le traitement de la peste bubonique par les sulfamides (Sulfadiazine). Travail de l'Hôpital Maritime de Sidi-Abdalah, Tunisie. Reimpreso por el Serviço de Peste del Depart. de Saúde, Brasil. Sin fecha.
- Marthur, W., y Goyal, R.: Treatment of plague with sulfathiazol, Ind. Med. Gaz., 80: 383, 1946.
- Martínez Vinuesa, J. J.: La aplicación del suero Yersin en la peste bubónica, Bol. Of. San. Pan., 5: 193, 1926.
- Mealla, L.: Epidemia de peste en Entre Ríos, Universidad de San Andrés, 1938.
- Miño, C. A.: La peste bubónica en Ecuador, 107 pp Quito, 1933.
- Montero: citado por Dujardin-Beaumetz, 1906; reproducido en Moll y O'Leary, 1945.
- Moll, A., y O'Leary: Plague in the Americas, Pub. No. 225 de la Of. San. Pan., 280 pp. julio 1945.

- Monziols y Broca: Serotherapie de la peste dans une petite epidemie, Bull. Mem. Soc. Méd. d'Höp., Paris, 43: 320, 1919.
- Moreau, P.: Deux cas de peste bubonique traités par l'association serotherapie E. V. et bacteriamide per os, Bull. Soc. Path. Exot., 33: 289, 1940.
- Munter, E. J.: Pneumonic Plague. Report of a case with recovery, Jour. Am. Med. Assn., 128(4): 281-283, 1945.
- Naidu, B. P. B., y Avari, C. R.: Transact. 7th Congr. F. East. Assn. Trop. Med., Calcutta, 2: 103, 1927.
- Naidu, B. P. B., y Avari, C. R.: Ind. Med. Gaz., 19: 734, 1932.
- Oliveira, W.: A epidemiologia e prophylaxia da peste no estado de S. Paulo, Bol. Of. San. Pan., 18: 1138, 1939.
- Pappenheimer, A. M., y Hottle, G. A.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 44: 645, 1940.
- Parejas, W.: Algunos datos sobre la peste bubónica en Guayaquil, Actas y trabajos, Primer Congreso Med. Ecuatoriano, 1: 398, 1915.
- Penna, J.: Tratamento da peste oriental, Gaz. Med. Bahía, 4: 117, 168, 222, 1900-1901.
- Penna, J.: Nuevas observaciones en el tratamiento de la peste, Sem. Med., 9: 73, 1902.
- Phillips y Barnes: Citado por Bonne y Platzer.
- Platzer, R. F.: Evaluation of therapeutic agents in plague. A review of the literature, U. S. Naval Med. Bull., 46(11): 1674, 1946.
- Plum, D.: The plague epidemic in Naibori, with special reference to place, incidence and treatment, East. Afr. Med. Jour., 19: 1, 1942.
- Pons, R. & Advier: Ann. Med. Pharm. Colon., 31: 5, 1933.
- Pozzo, A. A.: La peste de Oriente, pp. 259, Ed. Alfa, B. Aires, 1945.
- Quan, S. F.; Foster, L. E.; Larson, A., y Meyer, K. F.: Streptomycin in experimental plague, Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 66: 528, 1947.
- Rangel, E.: Informes estadísticos sobre a peste no Brasil, Dep. Nac. de Saúde, Rio de Janeiro, 1928.
- Robic, M.: Serotherapie dans la peste pulmonaire primitive, Bull. Soc. Path. Exot., 30: 204-208, 1937.
- Robic, J.: Note sur le traitement de la peste par le bacteriophage, Bull. Soc. Path. Exot., 26: 756, 1933.
- Roux, A. H., y Mercier, C.: Sur cinq cas de peste pulmonaire primitive dont trois suivies de guérison, observés á l'hôpital civil d'Oran, Bull. Soc. Path. Exot., 39: 173-178, 1946.
- Rowland, S.: Jour. Hyg., 10: 536, 1910; 11 (Plague Suppl. I): 11, 20, 1911; 12 (Pl. Suppl. II): 340, 344, 350, 358, 367, 1912; 13 (Pl. Suppl. III): 403, 418, 440, 1914; 14 (Pl. Suppl. IV): 754, 756, 759, 762, 1915.
- Rubbo, S. D., y Gillespie, J. M.: Lancet, 1: 36, 1942.
- Savino, E., y Morales, N.: Acción de la sulfanilamida y sus derivados en la peste experimental, Rev. Inst. Bact., Arg., 11: 70, 1942.
- Schmitt, F.: Deut. Arch. Klin. Med., 134: 300, 1939.
- Schütze, H.: Chemotherapy in plague infection, Lancet, 326(6023): 266-268, 1939.
- Shamanna, D., y Hedge, K. V.: Some clinical impressions of a plague epidemic, Ind. Med. Gaz., 81: 432-443, 1946.
- Sice, A.: Bull. Soc. Path. Exot., 20: 106, 1927.
- Silva, E.: Tratamento e prophylaxia da peste (Bahía), Bol. Of. San. Pan., 16: 20, 1937.
- Simeons, A. T. W., y Chhatre, K. D.: One Thousand cases of bubonic plague treated in an emergency hospital, Ind. Med. Gaz., 81: 235-238, 1946.
- Sokhey, S. S.: Un nouveau serum antipesteux, Bull. Of. Int. Hyg. Pub., 28: 1097, 1936.

- Sokhey, S. S., y Wagle, P. M.: Sulphonamides and antibiotics in the treatment of plague. (En prensa.)
- Sokhey, S. S., y Dikshit, B. B.: Sulphathiazol in bubonic plague, *Lancet*, 238(6093): 1040-1042, 1942.
- Sokhey, S. S., y Wagle, P. M.: A note on the use of sulphonamides in the treatment of plague in the field, *Ind. Med. Gaz.* 81(9): 343-346, 1946.
- Terni, J. C.: A peste bubónica, vacinação, soroterapia, *Bras. Med.*, 143-152, 1900.
- Terni, C.: *Jour. Trop. Med. & Hyg.*, 9: 229, 1906.
- Than Aung: Citado por Bonne.
- Tiara, T. Sh. Y. Citado por Bonne.
- Tieh, T. H.; Landauer, E.; Miyagawa, F.; Kobayashi, G.; y Okayasu, G.: Primary pneumonic plague in Mukden, 1946, and report of 39 cases with 3 recoveries, *Jour. Inf. Dis.* 82(1): 52-58, 1948.
- Townsend: Citado por Bonne.
- Tréfouel, J.; Mdme. Tréfouel, Nitti, F.; y Bovet, D.: *C. R. Soc. Biol.*, 120: 756, 1935; y *Presse. Med.*, 45: 839, 1937.
- Trujillo, P.: *Na. Soc. Med. Quir. del Guayas*, 339, 1936.
- Trujillo, P.: *Bol. Of. San. Pan.*, 17: 820, 1938.
- Van Hoof: Citado en Bonne.
- Veintemillas, F.: La peste bubónica en Bolivia, 193 pp. La Paz, 1936.
- Videla, C. A.: Clínica y tratamiento de la peste, *Rev. Asoc. Med. Arg.*, 61: 15-25 1947.
- Villafañe Lastra, T.: Sobre el último brote de peste de Oriente en Córdoba. Estudio clínico-epidemiológico y conceptos sobre el tratamiento actual de esta enfermedad, *An. Clin. e Inst. Enf. Inf.*, 2: 141-181, 1940-1942. (Montevideo.)
- Villafañe Lastra, T.; Sosa Gallardo, J.; y Videla, L. F.: Tratamiento de la peste de Oriente por medio del sulfamido-tiazol. Consideraciones sobre 3 casos tratados, *Sem. Med.*, Arg., 48: 1073, 1941.
- Villafañe Lastra T. et al.: Tratamiento de la peste de Oriente, *Bol. Dep. Hig.*, Córdoba, 2(15): 3, 1942.
- Villafañe Lastra T., y Rodeiro, M.: Meningitis pestosa, *Rev. Med.*, Córdoba, 31: 99, 1943.
- Vine, R. S.: Plague in Nilgiris, *Jour. Roy. Army Med. Corps*, 71: 382, 1938.
- Walker: Citado en Platzler, 1946.
- Wayson, N. E., y McMahon, M. C.: Plague. Sulfadiazine treatment of guinea pigs infected by artificial methods or by flea transmission, *Pub. Health Rep.*, 59: 385-401, 1944.
- Wayson, N. E., y McMahon, M. C.: Plague: treatment of experimental animals with streptomycin, sulfadiazine and sulfapyridine, *Jour. Lab. & Clin. Med.*, 31: 323-332, 1946.
- Williams, C. L.: History of Bubonic Plague in New Orleans, *Am. Jour. Trop. Med.*, 15: 555, 1935.
- Wright, H. D.: *Jour. Path. & Bact.*, 39: 381, 1934.
- Wagle, P. M., Sokhey, S. S.; Dikshit, B. B.; y Ganapathi, K.: Chemotherapy in Plague, *Ind. Med. Gaz.*, 76: 29-43, 1944.
- Wagle, P. M.: Sulphadiazine in the treatment of plague, *Ind. Med. Gaz.*, 79: 585-599, 1944.
- Wu Lien-teh, Chun, J. W. H.; Pollitzer, R.; y Wu, C. Y.: Plague. A Manual for medical and public health workers. 547 pp. National Quarantine Service, Shanghai Station, China, 1936.
- Yersin, S.: La peste bubonique. Serotherapie, *Ann. Inst. Pasteur*, 9: 81, 1897.

EVALUATION OF NEW DRUGS FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF PLAGUE, SPECIALLY BUBONIC (*Summary*)

(1) Sulfamerazine, sulfadiazine and sulfathiazole are of real curative value in plague, so long as a blood level of the drug is maintained at over 10 mgm per cent. A blood level higher than 5 mgm per cent, prevents the infection.

(2) Streptomycin in daily doses of from 2 to 4 gm seems to be useful in septicemic and pneumonic plague cases. In common cases, 0.5 gm per day, during the course of the plague, is enough for a complete cure. Its use as injections nullifies its preventive value.

(3) Both treatments should be started in the early stages, and should be continued and sufficient, but it is useless to continue them for more than 48 hours after the fever has dropped. Fevers which are treated by drugs should be differentiated from the fever reaction of the infection itself.

(4) Even though of less curative value, the anti-plague serum continues to be useful when there is a lack of the above-mentioned drugs. It should be applied in sufficient doses and in the early stages of the disease and it is useful after the 5th day of the disease.
