

## **Modificación por la sulfametoxipiridazina de la frecuencia de crisis epilépticas ligadas a infecciones intercurrentes**

**JOSE CARRANZA ACEVEDO**

**E**S OBSERVACIÓN frecuente que en grupos de niños epilépticos controlados adecuadamente con drogas anticonvulsivas, aparezcan crisis no ligadas a la falta de acción de estas drogas sino a procesos infecciosos o traumáticos.

Según observaciones de algunos autores<sup>16, 64</sup> las causas que desencadenan crisis con mayor frecuencia en niños epilépticos controlados son las infecciones, especialmente las del tracto respiratorio. Debido a la falta de información al respecto, se pensó que una forma de aportar conocimientos nuevos era probando el efecto que tuvieran los agentes quimioterápicos antimicrobianos sobre el número de crisis en un grupo de niños controlados previamente.

Entre los agentes quimioterápicos que han demostrado últimamente ser útiles como profilácticos de las infecciones se encuentran las sulfonamidas de eliminación lenta, que a bajas dosis tienen gran actividad antibacteriana y baja toxicidad, así como que son de fácil manejo por requerir una sola administración cada 24 horas<sup>2, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 19, 22, 38, 40, 51, 51a, 54, 59, 60, 61, 62, 71, 84.</sup>

### **MATERIAL Y MÉTODO**

El presente estudio fue realizado en 43 niños epilépticos del Pabellón de Psiquiatría Infantil del Manicomio General de la Ciudad de México, cuyas edades fluctuaban entre los 6 y los 14 años. Del total del grupo habían un 62.8 por ciento de niños y un 37.2 por ciento de niñas. Padecían epilepsias de diferentes tipos y tiempos de evolución llegando a presentarse en algunos hasta dos o tres variedades diferentes.

En el 72.10 por ciento de los casos el diagnóstico de epilepsia estaba

asociado al de oligofrenia de mayor o menor grado, que en muchos de ellos puede deberse a la gran cronicidad de sus crisis convulsivas<sup>13, 32, 47</sup>.

Al momento de iniciar el experimento todos los pacientes estaban controlados con las drogas anticonvulsivas habituales en diversas combinaciones (fenobarbital, difenilhidantoína, primidona, metsuximida). La población total de 43 niños se distribuyó por procedimientos de azahar en dos grupos nombrados A y B. Ambos grupos fueron observados por un período de 30 días anotando durante ese lapso el número de crisis así como su coexistencia con algún proceso infeccioso cuando esto sucedía.

Los siguientes treinta días un grupo recibió la sulfonamida que elegimos o Sulfametoxipiridazina\* la cual ha resultado útil como profiláctico según comunicaciones previas<sup>12, 18, 38, 45, 68</sup>. En nuestro estudio la utilizamos a razón de una tableta de 500 mg. como dosis inicial y media tableta (250 mg.) cada 24 horas durante los 29 días restantes.

El otro grupo recibió tabletas idénticas de material inerte que fueron administradas al mismo tiempo que la Sulfametoxipiridazina por una técnica en que ni el médico que anotaba las prescripciones ni la enfermera sabían cuáles niños recibían la droga y cuales el placebo. Obviamente tampoco los niños conocían el tipo de tableta que recibían; por lo que podemos considerar que utilizamos una *técnica triple ciega*<sup>29a, 50</sup>. Para asegurar que se llevara a cabo correctamente esta técnica, se colocaron las tabletas en dos frascos numerados 1 y 2. Por azar se decidió que los niños del grupo A recibirían tabletas del frasco 1, y los del grupo B tabletas del frasco número 2.

Al igual que en el otro período, durante este también se anotó cuidadosamente la aparición de crisis y siempre que un niño tenía convulsiones fue sujeto a un examen físico riguroso tratando de localizar alguna infección.

### Tabulación

Se tabularon los datos sumando el número de crisis por niño en los períodos control y experimental tanto en el grupo que recibió Sulfametoxipiridazina como en el grupo que recibió placebo. Se sumaron también las crisis en que se encontró algún foco infeccioso agregado.

---

\* 3-sulfanilamido-6-metoxipiridazina o "Lederkyn" obsequiado por la American Cyanamid de México.

### Análisis

Se analizaron los datos aplicando la prueba de t a las cifras que representaban el número medio de crisis por niño y por día, comparando los períodos control y experimental en el grupo que recibió Sulfametoxipiridazina (A) y en el grupo que recibió placebo (B).

Se calculó t aplicando la fórmula:

$$t = \frac{y_1 - y_2}{e. s. c.}$$

donde  $y_1$  y  $y_2$  son las medias y e. s. c. es el error standard conjunto que se calculó según la fórmula:

$$\sqrt{\frac{\sum y^2 + \sum y^2}{(n_1 + n_2) (n_1 + n_2 - 1)}}$$

### RESULTADOS

Como puede observarse (Tablas 1 y 3), la disminución en el número de crisis fue ampliamente significativa para el grupo que recibió Sulfametoxipiridazina (p entre 0.001 y 0.01). En el grupo que recibió placebo (Tablas 2 y 4) también hubo una disminución en el número de crisis con un valor de p entre 0.02 y 0.05. El número de crisis que se encontraron ligadas a procesos infecciosos disminuyó grandemente en el grupo que recibió Sulfametoxipiridazina, mientras que en el grupo que recibió placebo la reducción fue mínima.

Las infecciones encontradas fueron en su gran mayoría de las vías respiratorias altas (especialmente amigdalitis) sin que ninguna de ellas fuera de tipo febril.

Durante nuestro estudio no se observó ningún efecto tóxico de la droga utilizada.

TABLA 1

Número de crisis que presentaron los 22 niños del grupo A que recibió Sulfametoxipiridazina durante los 30 días del Período Experimental

n	Núm. total de crisis	Crisis ligadas a infecciones	Núm. total de crisis	Crisis ligadas a infecciones
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	3	3	0	0
7	0	0	0	0
8	0	0	1	1
9	0	0	0	0
10	0	0	0	0
11	0	0	0	0
12	0	0	0	0
13	0	0	0	0
14	0	0	1	1
15	0	0	1	1
16	5	2	3	0
17	4	3	0	0
18	8	8	0	0
19	1	1	0	0
20	0	0	0	0
21	0	0	0	0
22	0	0	0	0
			Período Control	Período Experimental
TOTALES	21	17	6	3



TABLA 3

Prueba de t para el número total de crisis en ambos períodos del grupo A (Sulfametoxipiridazina).

	yc	ye
n	22	
T	21	5
y	0.909	0.227
sy <sup>2</sup>	115	11
$\sum y^2$	95.91	9.865
e.s.c.	0.23	
t	2.95	
p	< 0.01 , < 0.001	

TABLA 4

Prueba de t para el número total de crisis en ambos períodos del grupo B (placebo).

	yc	ye
n	21	
T	30	17
y	1.428	0.809
sy <sup>2</sup>	106	69
$\sum y^2$	63.16	55.25
e.s.c.	0.26	
t	2.38	
p	< 0.05 , < 0.02	

### DISCUSIÓN

En los resultados podemos observar una disminución significativa en el número de crisis convulsivas durante el período en que los niños recibieron la Sulfametoxipiridazina como agente quimioterápico. Esto nos muestra en forma más o menos precisa que las infecciones son uno de los mecanismos desencadenantes de convulsiones en niños controlados con drogas antiepilépticas habituales.

En nuestro estudio los procesos infecciosos encontrados fueron en su gran mayoría amigdalitis, adenoiditis y faringitis afebriles. Como es bien sabido, las sulfonamidas han conservado un lugar preponderante en el tratamiento de las infecciones respiratorias<sup>2, 9, 23, 33</sup>.

La sulfametoxipiridazina o 3-sulfanilamido-6-metoxipiridazina ha mostrado ser de gran utilidad en procesos infecciosos del aparato respiratorio<sup>2, 8, 20, 24, 41, 44, 49, 55, 72, 85</sup>, del aparato génitourinario<sup>21, 27, 28, 31, 34, 37, 41, 44, 53, 79, 84</sup>, en el tratamiento de infecciones infantiles<sup>7, 20, 24, 49, 78</sup> de la dermatitis herpetiforme y otras afecciones dermatológicas<sup>17, 57, 58, 66, 80, 87</sup>, en la blastomicosis sudamericana<sup>52</sup>, la meningitis<sup>7, 78</sup>, la lepra<sup>42, 67</sup>, el carburo<sup>63</sup>, el tracoma<sup>4</sup>, la gonorrea<sup>75</sup>, el micetoma<sup>82</sup> y en

infecciones estafilocócicas y estreptocócicas diversas<sup>66, 83</sup>. Así mismo se ha enfatizado últimamente su utilidad como profiláctico en la fiebre reumática o infecciones estreptocócicas en general<sup>12, 18, 38, 45, 68</sup>.

En nuestro estudio se obtuvo también una disminución significativa del número de crisis en el grupo que sólo recibió placebo. Esto puede explicarse como un *efecto epidemiológico* ya que las infecciones aparecieron con menor frecuencia en el grupo total al recibir la Sulfametoxipiridazina como profiláctico la mitad del grupo. Ya que no se efectuó un examen físico riguroso buscando infecciones en todos los niños, debe señalarse la posibilidad que la Sulfametoxipiridazina hubiese obrado como anticonvulsivante; aunque esto parece remoto y hasta la fecha no se han observado propiedades antiepilépticas en la Sulfametoxipiridazina ni en otras sulfonamidas utilizadas con fines profilácticos.

El número menor de infecciones puede correlacionarse con la disminución en las cifras globales de crisis convulsivas y nos hace sugerir el uso de la Sulfametoxipiridazina como profiláctico, especialmente en Instituciones con riesgos mayores de contagio. Al respecto cabe la posibilidad de analizar su uso por largos períodos y los riesgos que ello pudiera implicar. En el presente trabajo y después de un mes de tratamiento con esta sulfonamida, no encontramos ninguna reacción tóxica. Las dosis que utilizamos fueron administradas en un esquema diferente al de otros autores<sup>12, 18, 38, 45, 68</sup> pero consideramos haber obtenido niveles razonables con una dosis inicial de 500 mg. y dosis de 250 mg. cada 24 horas los días restantes. Numerosos trabajos muestran que esta sulfonamida de eliminación lenta produce niveles útiles a dosis bajas<sup>2, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 19, 22, 38, 40, 51, 51a, 54, 59, 60, 61, 62, 71, 84</sup> disminuyendo el riesgo de toxicidad renal a tal grado que no se han comunicado casos de cristaluria hasta la fecha. Sin embargo, los efectos tóxicos típicos conocidos para los compuestos sulfanilámídicos aparecen más o menos con la misma frecuencia. En efecto, en el caso de la Sulfametoxipiridazina se han observado: erupciones generalizadas<sup>1, 26, 27, 46, 48, 66, 71, 73, 76, 81</sup>, urticarias<sup>1, 3, 48</sup>, miocarditis<sup>5</sup>, eritema multiforme exudativo (Síndrome de Stevens-Johnson<sup>10, 25, 65, 86</sup>, dermatitis<sup>74</sup>, cefalea y vómitos<sup>27, 59, 66, 81</sup>, púrpura trombocitopénica<sup>26, 35</sup>, colangiolitis e ictericia<sup>29</sup>, hepatitis focal<sup>76</sup>, anemia aplástica<sup>30</sup>, pancitopenia, trombocitopenia o leucopenia<sup>39, 69</sup> y psicosis tóxicas<sup>41, 56</sup>. La mayor parte de estos efectos no han estado relacionados con las dosis usadas y son debidos casi siempre a reacciones de hipersensibilidad.

## RESUMEN

1. Se estudió la acción de la Sulfametoxipiridazina como profiláctico de las crisis convulsivas desencadenadas por procesos infecciosos en 43 niños epilépticos controlados previamente con las drogas anticonvulsivas habituales.

2. Se utilizó una técnica triple ciega en la que la mitad de los niños recibieron placebo y la otra mitad Sulfametoxipiridazina a dosis profilácticas.

3. Se obtuvo una reducción significativa del número de crisis en el grupo que recibió Sulfametoxipiridazina ( $p= 0.001$  y  $0.01$ ).

4. En el grupo que recibió placebo también se encontró una disminución en el número de crisis debido posiblemente a un efecto epidemiológico.

5. Durante todo el estudio no se observó ningún efecto tóxico de la Sulfametoxipiridazina. Se discute su uso por largos períodos a dosis profilácticas.

6. Se revisan datos de su utilidad en diversos tipos de infecciones y la toxicidad encontrada por otros autores.

## REFERENCIAS

1. Anderson P. C., Wissinger H. A.: *Incidence of cutaneous eruptions due to Sulfamethoxyypyridazine*. U. S. Armed Forces Med. J. 10:1051, 1959.
2. Barner H. B.: *A long-acting sulfonamide: Sulfadimethoxine*. Milit. Med. 126:287, 1961.
3. Bell B. M. Irones G. V., Furst W. E.: *Prolonged urticaria after ingestion of methoxyypyridazine, in children*. Antib. Ann. 1957-1958.
4. Bietti G. B., Lanzieri M.: *Essais d'emploi d'un produit sulfamidique (Sulfamethoxyypyridazine) pour le traitement du trachoma a dosages espaces*. Rev. Internat. Trachoma 34 (3) 270-87, 1957.
5. Blanchard A. J., Mertens G. A.: *Hypersensitivity myocarditis occurring with Sulfamethoxyypyridazine therapy*. Canad. M. A. J. 79:627-30, 1958.
6. Boger W. P., Strickland C. S., Glyfe J. M.: *Sulfamethoxyypyridazine, a new long acting sulfonamide*. Antibiotic Med. 3:6 378, 1956.
7. Carballo E.: *Estudio sobre la concentración en sangre y en el líquido cefalorraquídeo de la 3-sulfanilamido-6-metoxipiridazina en quince niños con meningitis purulenta*. Tesis de Internado. Curso de especialización pediátrica, Hospital Infantil de México.
8. Clapper W. E., Plank L. E.: *Blood and urine concentrations of Sulfamethoxyypyridazine in hospital patients*. Antibiot & Chemotherapy 8 (9) 461-5, 1958.



9. Cleveland W. W., Smith A. F., Lawson R. B.: A Clinical evaluation of Sulfamethoxyypyridazine, in children. *Antib. Annu.* 1957-1958.
10. Cohan S. Q.: Erythema multiforme exudativum associated with use of Sulfamethoxyypyridazine. *J. A. M. A.* 173:799-800, 1960.
11. Daikos G. K., Moschos Ch. B., Athanasiado M.: Erfahrungen mit Sulfamethoxyypyridazine. *Wien Z. Inn Med.* 40:418-22, 1959.
12. Davies A. M., Lazarov E.: Heredity, infection and chemoprophylaxis in rheumatic carditis: an epidemiological study of a communal settlement. *J. HYG. (Lond.)* 58:263-76, 1960.
13. Dekaban A.: Idiopathic epilepsy in early infancy. *Arch. Dis. Child.* 100:181-8, 1960.
14. De Langlade E., Fassone G.: Recherche nel bambino sulla curva sulfamidemica dopo carico orale di Sulfametossipiridazina, con particolare riguardo alla durata della persistenza in circolo. *Minerva med. (Tor.)* 50 (22) 788, 1959.
15. Dennig H., Waltz H.: Chemotherapy with a new long-acting sulfonamide *Medizinische Klin.* 53 (11) 419, 1958.
16. Díaz H.: Comunicación personal.
17. Duverne M. J., Volle H.: Interet de la Sulfamethoxyypyridazine en dermatologie. *J. Med. Lyon* 41:1665-75, 1960.
18. Ensign P. R., Urbanich E. M., Moran M.: Prophylaxis for otitis media in an indian population. *Amer. J. Publ. Hlt.* 50 (2) 195, 1960.
19. Finland M., Jones W. F., Ziai M., Cherrick G. R.: Sulfamethoxyypyridazine: concentrations in blood and urine during oral adminstr. of various dosages. *Am. J. Med. Sc.* 234 (5) 505, 1957.
20. Fornara P.: I nuovi sulfamidici nella cura delle affezioni infettive dell'infanzia. *Minerva ped.* 13 (6) 160-170, 1961.
21. Frisk A. R., Holmgard A.: Comparative clinical evaluation of Sulfaphenazole, Sulfadimethoxine and Sulfamethoxyypyridazine. *Antibiotic Annual* 7: 868-870, 1959-1960.
22. Frisk R. A., Wassen A.: Clinical evaluation of Sulfamethoxyypyridazine. *Antibiot. Annu.* 424-427, 1956-1957.
23. Fisher O. D., Whitfield C. R.: Terramycin and sulfonamides in the treatment of pneumonia in children. *Brit. Med. J. sep.:* 864, 1952.
24. Gallard L., Cornu P.: L'emploi de la Sulfamethoxyypyridazine en medicine infantile. *La sem. med. Prof.* 105:1162, 1950.
25. Garner R. C.: Erythema multiforme associated with Sulfamethoxyypyridazine administration. *N. Engl. J. Med.* 261 (23) 1173-5, 1959.
26. Gerbeaux J., Baculard A.: Accidents allergiques et purpura consecutifs a l'administration de Sulfamethoxyypyridazine (Sultirene). *Arch. Franc. de Pediatrie* XVI; 9 1231-5, 1959.
27. Griebble H. G., Jackson G. G.: Prolonged treatment of urinary tract infections with Sulfamethoxyypyridazine, *N. Engl. J. Med.* 258 (1) 1-7, 1958.
28. Grinaldi A. A., Mocellini J. A.: Consideraciones sobre un compuesto antibacteriano-analgésico urinario. *Día med.* 31:2476-8, 1959.

29. Hershfield B. M., Stern J. J. N. Y. St. J. M. 58 (9) 1508-10, 1958. (Toxic reaction to Sulfamethoxyipyridazine).
- 29a. Hoffer A. Osmond H.: *Double blind clinical trials. (and Triple blind clinical trials)*. J. of Neuropsychiatry 2 (5) 221-7, 1961.
30. Holsinger D. R., Hanlon D. G., Welch J. S.: *Fatal aplastic anemia following Sulfamethoxyipyridazine therapy*. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 33:679-81, 1958.
31. Hurtado R. Mai E.: *Experiencia con Sulfametoxipiridazina en el tratamiento de infecciones urinarias*. Rev. Med. Chile 88 (3) 201, 1960.
32. Illingworth R. S.: *Sudden mental deterioration with convulsions in infancy*. Arch. Dis. Childhood 30:529-37, 1955.
33. Jackson G. G.: *Sulfamethoxyipyridazine*. Practitioner 181:345-9, 1958.
34. Jackson G. G., Griebble H.: *Sulfamethoxyipyridazine: pharmacological observations and clinical use in the treatment of urinary tract infections*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 69 (3) 493-500, 1957.
35. Janovsky R. C.: *Fatal thrombocytopenic purpura after administration of Sulfamethoxyipyridazine*. J. A. M. A. 172 (2) 155-57, 1960.
36. Javelier A.: *Sur quelques applications d'un nouveau sulfamide: la Sulfamethoxyipyridazine*. Se, Med. prof. 35 (3) 51-2, 1959.
37. Jiménez Casado M.: *Sulfametoxipiridazina, nueva sulfamida de efecto prolongado*. Rev. clin. españ. 71 (6) 412-15, 1958.
38. Johnson E. E., Mathews M. J., Stollerman, G. H.: *The use of weekly oral doses of Sulfamethoxyipyridazine for rheumatic fever prevention*. The J. of Pediatrics (Phil.) 54 (4) 468-73, 1959.
39. Johnson F. D., Korst D. R.: *Pancytopenia associated with Sulfamethoxyipyridazine administration*. J. A. M. A. 175:967-70, 1961.
40. Jones N. F., Finland M. *Sulfamethoxyipyridazine and Sulfachloropyridazine*. Am. N. Y. Acad. Sc. 69 (3) 473-84, 1957.
41. Kamath P. G., Sheth U. K., Shah M. J., Kulkarni B. S.: *Clinical evaluation and toxicity of Sulfamethoxyipyridazine, a new long-acting sulfonamide* Ind. J. M. Sc. 12 (11) 892-7, 1958.
42. Languillon J., Clary J., Picart P.: *Etude de la sulfamidemie obtenue apres admin. espacee de Sulfamethopyrazine dans le but de preciser la posologie optimum dans le traitement de la lepre*. Med. Trop. (marseille) 20:565-588, 1960.
43. Larroude J.: *Tratamiento de infecciones urinarias con la combinación sulfametoxipiridazina-fenil-azo-diaminopiridina*. Sem. Med. (B. Aires) 115, 491-93, 1959.
44. Legramante A., Perrone A.: *Valore terapeutico della sulfametossipiridazina in alcune infesioni di carattere internistico*. Minerva med. 50:3287-9, 1959.
45. Lepper M. H., Simon A. J., Marienfeld C. J.: *Use of SHP in the prev. of streptococ. infections in rheumatic fever*. Ann. N. Y. Acad. Sc 69 (3) 485-92, 1957.
46. Lindsay D. G., Prlina I., Bischoff A. J., Becker W.: *Cutaneous reactions due to Sulfamethoxyipyridazine*. A. M. A. Arch. Der., 78 (3) 299-303, 1958.
47. Low N. L., Bosma J. F., Armstrong M. D., Madsen J. A.: *Infantile spasms with mental retardation*. Pediatrics 22 (6) 1153-64, 1958.

48. Maer-Louchnan G. P., Tullis D. C.: *Severe hypersensitivity to Sulfamethoxyypyridazine*. *The Lancet* 1 (7117) 202, 1960.
49. Micheli J. J., Ortega C. L.: *Resultados con el uso de la Sulfametoxipiridazina en procesos infecciosos infantiles*. *Sem. Med. (B. Aires)* 117:211, 1960.
50. Modell W., Houde K. W.: *Factors influencing clinical evaluation of drugs*. *J. A. M. A.* 167:2190-98, 1958.
51. Nichols R. L., Finland M.: *Absorption and excretion of Sulfamethoxyypyridazine a new long-acting antibacterial sulfonamide*. *J. Lab. Clin. Med.* 49 : 410-421, 1957.
- 51a. Nichols R. L., Jones W. F., Finland M.: *Sulfamethoxyypyridazine. Observations on absorption and excretion*. *Proc. Exper. Biol. & Med.* 92 (3) 637, 1956.
52. Padilha Goncalves A.: *Tratamento da blastomicose sulamericana pel asulfametoxipiridazina*. *Hospital (Río)* 56:747-50, 1959.
53. Page A. H., Riley H. D., Knight V. A. M. A. *Arch. Int. Med.* 100 (5) 701, 1957. (Sulfamethoxyypyridazine in urinary tract infections).
54. Parekh J. G., Adiga M. L., Gogate A. N., APTE N. V.: *Studies in absorption and excretion of Sulfamethoxyypyridazine, a new long-acting sulfonamide*. *Ind. J. M. Sc.* 12 (6) 427-33, 1958.
55. Parekh J. G., Adiga M. L., Gogate A. N., Apte N. V.: *Clinical trial of a new long acting sulfonamide*. *Ind. J. M. Sc.* 12 (6) 434-39, 1958.
56. Parekh J. G., Adiga M. L.: *Toxic psychosis associated with Sulfamethoxyypyridazine*. *Ind. J. M. Sc.* 12 (11) 898-907, 1958.
57. Perry H. O., Winkelmann R. K.: *Dermatitis herpetiformis treated with Sulfamethoxyypyridazine*. *Proc. Staff Mayo Clin.* 33 (7) 164-5, 1958.
58. Perry H. O., Winkelmann R. K.: *Adverse reactions to Sulfamethoxyypyridazine and its use in the treatment of dermatitis herpetiformis*. *J. A. M. A.* 169 (2) 127-32, 1959.
59. Poveda R. C.: *Sulfametoxipiridazina: Estudio de las concentraciones en sangre y líquido cefalorraquídeo en 30 niños con meninges sanas*. Tesis de Internado. Curso Hospital Infantil, U. N. A. M.
60. Pryles Ch., Finland M.: *N'acetyl-SMP. Concentration in blood and urine. Comparison with SMP*. *Am. J. J. Med. Sc.* 235 (5) 555-61, 1958.
61. Roepke R. R., Maren T. H., Mayer E.: *Experimental investigations of Sulfamethoxyypyridazine*. *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 69 (3) 457-172, 1957.
62. Ross S. Ahrens W. E., Zaremba E. A.: *Sulfamethoxyypyridazine, a long acting sulfonamide. Some preliminary clinical and laboratory observations*. *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 69 (3) 501-8, 1957.
63. Ruiz F., Ruiz A., Juárez A., Naranjo E.: *El tratamiento del carbunco con Sulfametoxipiridazina*. *Med. Rev. Mex.* 40:241-7, 1960.
64. Russell Brain.: *Diseases of the nervous system*" 5th. edition Oxford University Press, 1956. Pag. 911.
65. Salvaggio J., González F.: *Severe toxic reactions associated with Sulfamethoxyypyridazine*. *Ann. of Int. Med.* 51 (1) 60-67, 1959.
66. Sánchez F. R., Sánchez A. R., Aceves R., Granda E. N.: *The use of Sulfame-*

- thoxypridazine in the treatment of infectious diseases. Antibiotic Med.* 5 (7) 437-44, 1958.
67. Schneider J., Languillon J., Clary J., Picart P., Boissan R. H.: *Traitement de la lèpre par un sulfamide retards la Sulfamethopyrazine. Med. Trop. (Marseille)* 20: 543-64, 1960.
  68. Schultz I., Frank P. F.: *The prophylactic use of Sulfamethoxypridazine during a streptococcal epidemic. Am. J. Med. Sc.* 23 (6) 779-85, 1958.
  69. Schwartz M. J., Norton W. S.: *Thrombocytopenia and leukopenia associated with use of Sulfamethoxypridazine. J. A. M. A.* 167 (4) 457-59, 1958.
  70. Shidlovsky B. A., Progot A., Turell R. *The effect of Sulfamethoxypridazine on the intestinal flora of man. Antibiotic Annu.* 651-53, 1957-1958.
  71. Smith G. G., Neffner R. W., Cleveland W. W., Lawson R. B.: *Blood and cerebrospinal fluid levels of Sulfamethoxypridazine after intravenous administration in children. Antibiotic Annu.*, 67-74, 1958-1959.
  72. Songco R. S., Estrada F. A., De León A., De León M.: *SMP. in bacterial resp. infections in children. J. Philipp. M. Ass.* 33 (7) 520, 1957.
  73. Stewart W. D., Maddin W. S., Danto J. L.: *The office use of SMP. A review of cutaneous reactions. Canad. Med. Ass J.* 82 (1) 23-4, 1960
  74. Strouse C. D.: *Fatal exfol. dermatitis with SMP. N. Engl J.* 264:39, 1961.
  75. Thomson G. M.: *Treatment of male gonorrhoea with a clortetracycline-sulfonamide combination Brit. J. Vener. Dis.* 35:254-5, 1959.
  76. Tisdale W. A.: *Focal hepatitis, fever and skin rash following therapy with SMP, new sulfonamide. N. Engl. J. Med.* 258 (14) 687-90, 1958.
  77. Tschudi M. S.: *Plasma concentr. of Sdimethoxine. Ant. Med.* 8 (2), 1961.
  78. Velasco-Joven E. A., Domingo P.: *Meningococcic meningitis treated with Sulfamethoxypridazine. J. Philipp. M. Ass.* 33 (8) 584-6, 1957.
  79. Vidal A.: *La SMP. dans le traitement des infections urinaires, La presse méd.* 67 (13) 500-501, 1959.
  80. Vigliolia P. A., Dinares O. A.: *SMP. su empleo dermatológico. Prensa Méd. Argentina* 45 (43) 3423-25, 1958.
  81. Vinnicombe, J.: *Assesment of toxicity of a new sulfonamide (Sulfamethoxypridazine. Antibiotic Med.* 5 (7) 474-76, 1958.
  82. Vipulyasekha S., Vathanabhuti S.: *Treatment of nocordial mycetoma with Sulfamethoxypridazine. Brit. J. Derm.* 72:188-91, 1960.
  83. Vyas K. J.: *Clinical trial with SMP. Ind. J. Child Hlth.* 8 (2) 101-4, 1959.
  84. Walker. W.: *Clinical experience with SMP. Ann. N. Y. Sc.* 69 (3) 508, 1957.
  85. Wallace I. R.: *Sulfamethoxypridazine in the treatment of respiratory infections in children. The Practitioner.* 183:613-17, 1959.
  86. Yafee H. S.: *Stevens-Johnson syndrome following Sulfamethoxypridazine. U. S. Armed Forces Med. J.* 10: 1468-72, 1959.
  87. Zelcer I.: *La sulfametoxipiridazina en dermatología; nota preliminar. Día Méd. (B. Aires)* 30 (55) 2081-2, 1958.
  88. Ziai M., Finland M.: *Placental transfer of Sulfamethoxypridazine New. Engl. J. of Med.* 257 (24) 1180-1, 1957.