



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO – REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

GERHARD DOMAGK, EL PRONTOSIL Y LAS SULFAMIDAS

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

GRADO EN FARMACIA

AUTOR: MANUEL MARÍN DOMÍNGUEZ

TUTORA: CONSOLACIÓN MARTINEZ GARCÍA

SEVILLA, 1 DE JULIO DE 2021

CURSO 2020-2021

INDICE

- AGRADECIMIENTOS.....	4
- RESUMEN.....	5
- INTRODUCCIÓN.....	6
- OBJETIVOS.....	8
- METODOLOGÍA.....	9
- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	11
I. Vida y obra de Gerhard Domagk: una vida asociada a la investigación en la universidad y en la sombra del nazismo.....	11
II. Descubrimiento del Prontosil (1932-1935) y tratamiento de su hija.....	17
III. Sulfamidas: desarrollo químico, mecanismo de acción.....	23
IV. Usos de las sulfamidas.....	24
V. Estudios actuales sobre el uso de las sulfamidas.....	28
- CONCLUSIONES.....	30
- INDICE DE FIGURAS.....	31
- BIBLIOGRAFÍA.....	32

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todos aquellos que me han ayudado a lo largo de la etapa universitaria, desde los profesores, la mayoría de los cuales sembraron en mí el interés por la ciencia e hicieron que amase esta carrera, hasta mi familia, apoyo incondicional desde el inicio y que siempre me animó a seguir adelante.

A Consolación Martínez, por toda la ayuda brindada y sin la que esta revisión bibliográfica no hubiese sido posible.

RESUMEN

Gerhard Domagk nació a principios del siglo pasado en Alemania, justo en la víspera de la Primera Guerra Mundial. Tras participar en ésta, quedó impactado por la muerte de sus compatriotas en los hospitales de campaña por heridas infectadas, lo que hizo que quisiese dedicar su vida a investigar un tratamiento eficaz contra estas infecciones. Tras la guerra, estudia medicina y comienza a trabajar como investigador en la universidad, y más tarde es contratado en I. G. Farben para dirigir un laboratorio de patología experimental donde se estaba ensayando la utilidad terapéutica de diversos colorantes. En 1932 descubre un compuesto que presentaba actividad antibacteriana in vivo, el Prontosil, que saldría comercializado al año siguiente y abrió la senda para el posterior descubrimiento y uso clínico de gran cantidad de compuestos del mismo grupo, las sulfamidas. El uso de estos compuestos se generalizó para tratar multitud de infecciones, lo que supuso un enorme avance en la historia de la medicina, pues se pasó de observar con impotencia como seres microscópicos cobraban cientos de vidas cada año a combatir eficazmente contra ellos. El científico recibiría el Premio Nobel de medicina en 1939, pese a haber tenido que rechazarlo años antes obligado por el régimen nazi, que llegó incluso a detenerle en relación a la concesión del galardón.

El uso de las sulfamidas fue sustituyéndose con la aparición de los antibióticos tradicionales, pero a día de hoy, debido al auge de las resistencias sobre los antibióticos, ha vuelto a resurgir la investigación sobre estos compuestos como alternativa.

Palabras clave: Domagk, Prontosil, sulfamidas, colorantes.

INTRODUCCIÓN

Para el año 2050, la Organización Mundial de la Salud estima que la totalidad de los antibióticos utilizados actualmente para prevenir o tratar enfermedades humanas serán ineficaces. Esto es debido al uso incorrecto que se viene dando desde hace años de estas sustancias, tanto de uso animal como humano, lo que provoca y acelera la aparición de resistencias bacterianas. La resistencia a los antimicrobianos es un conjunto de mecanismos que ocurren de forma natural, mediante los cuales los microorganismos (se usa de forma genérica el término “resistencia bacteriana” pero abarca a bacterias, virus, hongos y parásitos) desarrollan cambios que les confieren resistencia a los medicamentos para los que antes eran sensibles (OMS, 2020).

Pero volviendo la vista atrás, ¿Cuál es el origen de la lucha antimicrobiana? Es de sobra conocido el descubrimiento por Alexander Fleming en 1928 de la penicilina, el primer antibiótico de la historia, tras observar cómo en una placa contaminada con *Penicillium* se había inhibido el crecimiento de *Staphylococcus aureus* alrededor de la zona de crecimiento del hongo (Flórez et al., 2014).

Sin embargo, no se trata del primer antimicrobiano de la historia estudiado, pues desde principios del siglo XX el químico Paul Gelmo comienza a investigar la síntesis de las sulfamidias. Estos compuestos se usaron al principio como colorantes textiles, para posteriormente demostrar su actividad antimicrobiana, y sirvieron de base para la síntesis en 1932 de un nuevo producto con las mismas propiedades, el Prontosil. Aquí aparece la figura de Gerhard Domagk, pues comprobó la utilidad del Prontosil *in vivo* aplicándolo primero a ratones inoculados con cepas bacterianas mortales, y luego a su propia hija, que sufría una grave infección cuya única solución era la amputación del brazo. Tras aplicar el tratamiento, logró salvar el brazo de su retoño y consiguió una prueba más de la efectividad antimicrobiana del fármaco (Pérez Teijón, 2013; Uhlendhal y Gross, 2020).

Estas investigaciones otorgaron al científico los méritos para ser galardonado con el Premio Nobel en 1939, aunque acabó recibéndolo años después debido a la prohibición impuesta por el régimen nacionalsocialista, que le obligó a rechazarlo en primera instancia (Pérez Teijón, 2013; Uhlendhal y Gross, 2020).

Estudios posteriores dilucidaron la relación estructura – actividad de estos compuestos, lo que permitió la aparición de diversos derivados sulfamidicos, mediante modificación química de los radicales que se unían al grupo `sulfa´ (Pérez Teijón, 2013; Uhlenhdal y Gross, 2020).

La ausencia de alternativas terapéuticas a los antibióticos que sean prometedoras y estén investigándose actualmente nos lleva a la necesidad de reevaluar el posible uso de fármacos antiguos, lo que se consigue mediante el procedimiento denominado *Reposicionamiento de fármacos*, que consiste en aprovechar todo lo que ya se conoce (datos de biodisponibilidad, mecanismo de acción, toxicidad...) de un fármaco o grupo terapéutico con aprobación para un uso clínico, para estudiar posibles nuevas indicaciones (Sanchez-Puelles, 2020).

OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la figura de Gerhard Domagk y su descubrimiento, recopilando la información histórica disponible, y mostrar los acontecimientos más importantes sobre este tema. Se pretende resaltar así el valor que tuvo su aporte a la medicina y justificar por qué podemos llegar a considerarlo el padre de la quimioterapia moderna antimicrobiana. Además, establecer una cronología del descubrimiento de las sulfamidas, para posteriormente clasificar los distintos usos clínicos actuales de estos fármacos, y con ello definir la importancia que siguen teniendo en la actualidad, y sus limitaciones.

En el contexto de creciente preocupación por la resistencia a los antimicrobianos, esta revisión bibliográfica pretende también ahondar sobre la posible futura aplicación de las sulfamidas como tratamiento frente a infecciones microbiológicas derivada de la aparición de resistencias a los tratamientos actuales en un futuro cercano.

Otro de los objetivos del trabajo es establecer un juicio sobre la influencia que tuvo el régimen nazi en torno a los acontecimientos relacionados con la concesión del Premio Nobel al médico alemán, y tratar de responder consultando la bibliografía disponible a la cuestión de si el nazismo le benefició o le perjudicó.

Por último, reseñar la relación que tuvo la industria textil con el auge de la microbiología en el siglo pasado especialmente en Alemania, que destacó como potencia investigadora en este campo con numerosos científicos que hicieron enormes aportaciones, algunos de los cuales fueron laureados con el Premio Nobel.

METODOLOGÍA

Debido a las circunstancias derivadas de la pandemia, tales como el cierre perimetral de las comunidades autónomas durante varios meses del año 2021, y la dificultad de desplazamiento hasta la facultad para utilizar los recursos que ésta ofrece de forma presencial, esta revisión bibliográfica de carácter histórico se ha hecho fundamentalmente mediante la búsqueda por internet de información en distintas bases de datos.

En primer lugar, se utilizó Google Académico para la recopilación general de artículos relacionados con el Prontosil y la vida de Gherard Domagk, además del buscador de google como apoyo para establecer una perspectiva general de las distintas ideas e ir perfilando la estructura del trabajo.

Para la introducción se ha consultado la página web de la Organización Mundial de la Salud.

También se ha utilizado el catálogo de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla. A través de FAMA se ha accedido a otra plataforma, ClinicalKey Student, para consultar los capítulos que tratan las sulfamidas de distintos libros de farmacología general. Para esto se introdujo el ítem “sulfamida” en el buscador, que arrojaba gran cantidad de resultados, y estos se han filtrado con el orden de relevancia que daba la misma página web, seleccionando los libros que aparecían en las dos primeras páginas, al ser los más relevantes. Además, se ha usado la página Medigraphic, y debido al carácter histórico del trabajo de fin de grado, también se han accedido a otras bases de datos más relacionadas con la Historia de la Ciencia como son Dialnet, Scielo, Elsevier y otras como Pubmed.

A través de FAMA se accedió a textos relacionados con la historia de las sulfamidas en España, y también se utilizó la página web de la Universidad Complutense de Madrid. Los resultados más relevantes de dichas consultas aparecen recogidos en la bibliografía.

A la hora de estructurar los distintos apartados del trabajo, y reestructurarlos a medida que se iba escribiendo, se ha consultado de forma constante la guía para la redacción de la memoria del TFG de la Facultad de Farmacia. Para escribir la bibliografía también

se ha consultado la guía BUS de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla: Bibliografía y citas: UNE-ISO 690:2013.

Respecto a la acotación por palabras, al principio se acotaron las búsquedas, combinándolas cuando fue posible con la palabra “historia”, a los ítems “sulfamidas”, “Domagk” y “Prontosil”.

La mayoría de artículos de la época se encuentran en alemán, pero la información de casi todos aparece recogida en otros artículos y libros históricos más actuales tanto en castellano como en inglés.

Es sorprendente la poca información disponible en las distintas bases de datos sobre la vida del científico, sobre todo en comparación con la bibliografía existente para otros autores. La mayoría de ésta se encuentra en inglés y principalmente en alemán, por lo que se escapa de las posibilidades de este trabajo. Es probable que la época y el ambiente en que le tocó vivir sea la causa de que no haya demasiada bibliografía, por lo que también se tratará de indagar sobre este aspecto en la revisión bibliográfica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

I. **Vida y obra de Gerhard Domagk: una vida asociada a la investigación en la universidad y en la sombra del nazismo.**

A principios del siglo XX ya era un hecho conocido la existencia de bacterias y protozoos causantes de muchas enfermedades e infecciones potencialmente mortales en los seres humanos, pues los remedios usados hasta el momento eran ineficaces (Cerón-Hernández y Arbeláez-Quintero, 2020).

Gerhard Johannes Paul Domagk (v. fig. 1) nació el 30 de octubre de 1895 en Lagow, distrito de Brandenburgo, Alemania. En 1914 comenzó a estudiar medicina en Kiel, pero el mismo año estalló la Primera Guerra Mundial y tuvo que dejar los estudios y acudir al frente de batalla, donde actuó como soldado (v. fig. 2) hasta diciembre del mismo año, cuando tras una lesión, fue nombrado oficial médico (v. fig. 3). Sin embargo, la guerra no le hizo perder de vista sus objetivos, y consiguió reanudar sus estudios tras el final de la contienda en 1918. Se graduó finalmente en Kiel, y tras exponer su tesis, que trataba los efectos de la creatinina en el músculo (v. fig. 4), aprobó el examen médico necesario para ejercer la medicina en 1921. Justo después ejerció como médico en el hospital de la misma ciudad donde estudió, aunque lo hizo durante un periodo muy corto de tiempo pues lo suyo era la investigación (v. fig. 5), por lo que no se desvinculó de la universidad, y estuvo trabajando como asistente en ella durante un año (Uhlendhal y Gross, 2020).

En 1923 empezó a trabajar en el Instituto de Patología de la Universidad de Greifswald. Fue en este nuevo trabajo cuando comienza a interesarse por las enfermedades infecciosas, tratándolas en su tesis postdoctoral. En este momento de su vida se casó con Gertrud Strübe, con la que tuvo 4 hijos. Dos años después, en 1925, se trasladó al Instituto de patología de Münster, donde sería nombrado Profesor Asociado. A partir de 1927 acaba su actividad en la universidad y comienza una nueva etapa investigadora al asumir la dirección de un laboratorio de patología experimental creado específicamente para él, en el conglomerado de empresas químicas I.G. Farben Industrie, en Wuppertal-Elberfeld (Uhlendhal y Gross, 2020).



Figura 1. Retrato de Gerhard Domagk.

Fuente: Uhlendahl y Gross, 2020.



Figura 2. Domagk posando como granadero en 1914.

Fuente: Grundmann, 2004.



Figura 3. Domagk (segundo por la izquierda) asistiendo una operación en un hospital de campaña, en 1917. Fuente: Grundmann, 2004.

I.G. Farben era un conglomerado de empresas fabricante de tintes industriales. Aquí, Domagk se dedica a investigar la acción antibacteriana de distintos colorantes (Cerón-Hernández y Arbeláez-Quintero, 2020).

En este nuevo puesto de trabajo es donde hace el descubrimiento más importante de su carrera, tras aplicar la terapia de sulfamidas a las infecciones bacterianas en ratones, cuyos resultados fueron publicados en 1935 (se demoró por la postura crítica del régimen nacionalsocialista con la experimentación animal). Un año después Bayer comercializa el principio activo, *Sulfamidochrysoidine*, con el nombre comercial de “Prontosil” (Uhlendhal y Gross, 2020).

UNIVERSITY STUDIES AND THE FIRST TIME IN A CLINIC

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Kiel.
(Direktor: Prof. Dr. Schittenhelm.)

Beeinflussung der Kreatininausscheidung durch Muskelarbeit.

Von

Gerhard Domagk

aus Lagow.

Kiel 1921.

Es werden zunächst Störungen des Kreatinstoffwechsels bei verschiedenen pathologischen Prozessen, besonders bei Muskelerkrankungen und Fieber besprochen. Sodann werden physiologische Prozesse, welche eine Beeinflussung des Kreatinstoffwechsels erkennen lassen, angeführt. Zu den ältesten dieser Beobachtungen gehört die Feststellung vom Einfluß der Muskelarbeit auf die Kreatininausscheidung. Während mit den älteren Untersuchungsmethoden widersprechende Ergebnisse erzielt wurden, kann man nach den Untersuchungen mit der neuen Folin'schen Methode eine Vermehrung des Kreatingehalts der Muskeln durch die Arbeit als sicher annehmen. Den Zusammenhang zwischen Muskelkreatin und Harnkreatinin zeigen die Untersuchungen von Myers und Pine. Während auch über die Kreatininausscheidung bei Muskelarbeit zunächst viele widersprechende Ergebnisse vorlagen, ist durch die neueren Untersuchungen, die in kurz dauernden Arbeitsperioden ausgeführt wurden, eine Vermehrung des Harnkreatinins in den Arbeitsperioden festgestellt. Diese Ergebnisse von W. Schulz (Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie, Bd. 186, S. 126) werden durch eigene Versuche bestätigt.

Figura 4. Extracto de la tesis de Domagk. Fuente: Grundmann, 2004.



Figura 5. Domagk en el laboratorio. Fuente: Science Photo Library

La magnitud del descubrimiento de Domagk le sitúa como uno de los científicos clave en la lucha antimicrobiana y a la altura de nombres tan conocidos como Alexander Fleming y Selman Waksman (v. fig. 6), y queda patente en el intervalo de tiempo tan corto que separa la descripción inicial del principio activo (en 1935) y la concesión por el Comité del Premio Nobel del premio sólo cuatro años después, en 1939 por “el descubrimiento de los efectos antibacterianos del Prontosil” (Nobelprize.org, 2021). Sin embargo, el régimen nacionalsocialista le prohibió al principio aceptar el premio, que acabaría recibiendo un tiempo después, en 1947 (Uhlendhal y Gross, 2020).

Junto al Premio Nobel, Domagk también recibió otros premios nacionales e internacionales y títulos honoríficos, entre estos el “Civil de Sanidad” español, la “Medalla del Sol Naciente de 2ª Clase” japonesa, la Gran Cruz con la Estrella de la Orden del Mérito de la República Federal de Alemania, y los títulos de doctorado honoris causa en las universidades de Bolonia, Münster, Lima, Córdoba y Buenos Aires. También fue profesor honorario en la Universidad de Valencia y senador honorario de las universidades de Münster y Greifswald; y también presidió la Sociedad Alemana de Patología (Uhlendhal y Gross, 2020).

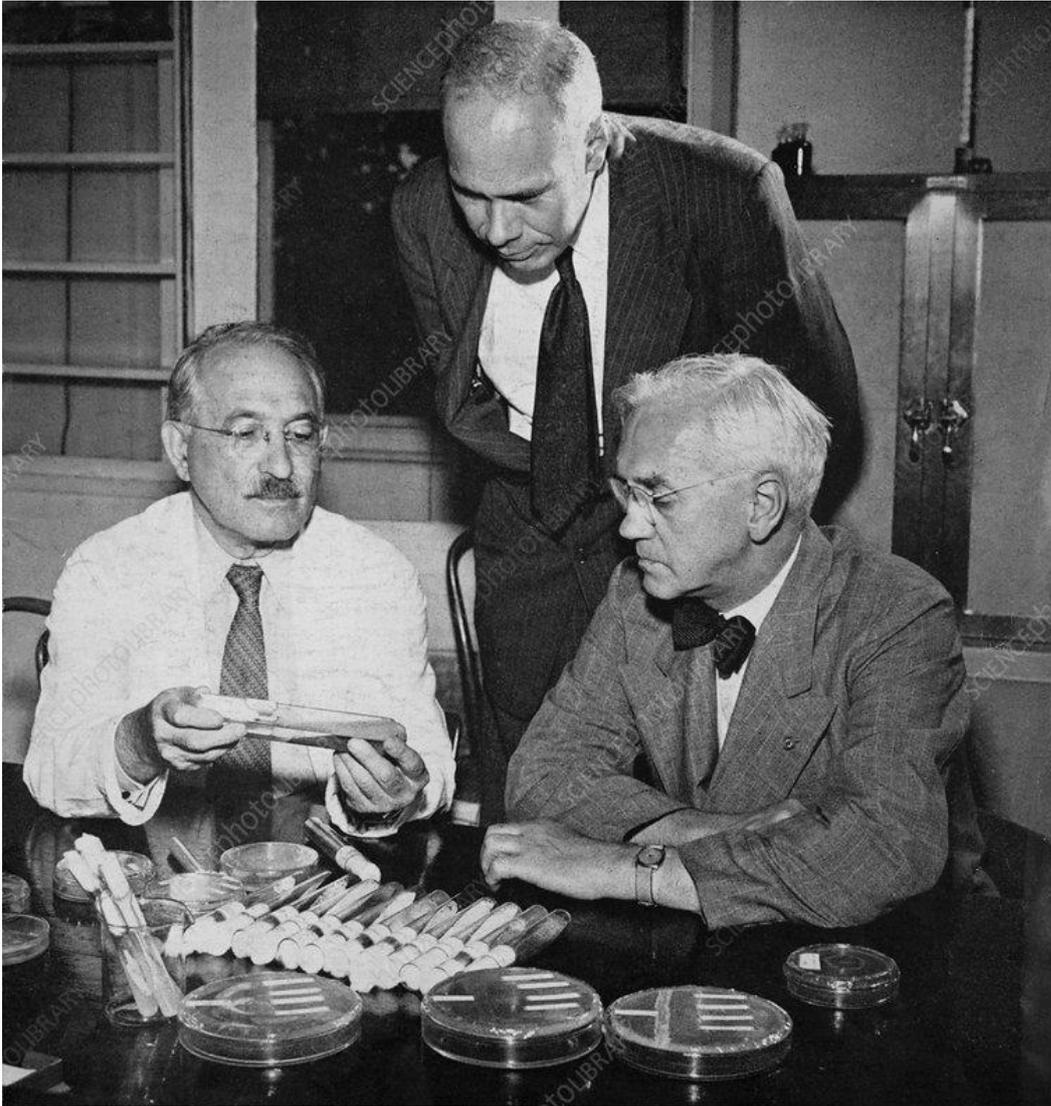


Figura 6. Waksman, Domagk y Fleming. Fuente: Science Photo Library.

El laureado científico permaneció en su puesto en I.G. Farben durante toda su vida laboral, y entre sus logros profesionales, además del descubrimiento del Prontosil, también destacan el desarrollo de medicamentos para tratar la tuberculosis y el cáncer, y su trabajo de posguerra sobre las tiosemicarbazonas. Investigó los efectos antimicrobianos de la isoniazida, que se introdujo como tratamiento de la tuberculosis y aún se utiliza como profiláctico en la actualidad. Falleció el 24 de abril de 1964. (Uhlendhal y Gross, 2020). Este suceso fue recogido por la prensa científica internacional; en España los Anales de Medicina y Cirugía le dedicaron una cumplida necrológica (Isamat Vila, 1964).

Respecto a sus vínculos con el nazismo, hay que reseñar los 3 hechos que dan que pensar que el científico fue una víctima del régimen nacionalsocialista. El primero es que no perteneció a ninguna de las principales organizaciones nacionalsocialistas: las Escuadras de Protección (*Schutzstaffel* o SS), la Sección de Asalto (*Sturmabteilung* o SA) y el Partido Nacionalsocialista Obrero Alemán (*Nationalsozialistische Deutsche Arbeiter Partei* o NSDAP). El segundo hallazgo relativo a este hecho, es que cuando recibió en 1939 la noticia por parte del Instituto Karolinska de Estocolmo de que había sido galardonado con el Nobel de Fisiología y Medicina, Hitler hacía dos años que prohibía a los ciudadanos del Reich aceptar el premio. En este punto, Domagk hizo lo que pudo por recibir el galardón, comprometiéndose incluso a donar 100.000 marcos para los soldados alemanes heridos. Sin embargo, esto no evitó que fuese detenido por la Gestapo para verificar si era una persona confiable para el régimen, tras intercambiar mensajes con el organismo que otorgaba el galardón. Fue puesto en libertad a los pocos días, teniendo que aceptar como condiciones mantener correspondencia únicamente con organismos de su país, y firmar una carta rechazando el premio dirigida al instituto que lo otorgaba. Y el último hallazgo relativo al hecho de que fuese una víctima del nazismo, serían las declaraciones que hizo tras la caída del régimen nazi criticándolo, lo que derivó en que el comité de desnazificación que lo juzgó le adjudicara la clasificación favorable de categoría V (“exonerado”), por lo que no recibió sanción alguna. Estas tres circunstancias han sido repetidas por la mayoría de estudiosos de la vida y obra de Domagk, lo que ha ayudado a difundir la idea del científico como víctima del sistema en que le tocó vivir (Uhlendhal y Gross, 2020).

Sin embargo, en el otro lado de la balanza, y analizando los hechos que parecen indicar que más que una víctima, fue un beneficiario del nazismo, parece ser que Domagk dramatizó los eventos que rodearon su arresto (llegando a describirlos como una amenaza y afirmando haber sufrido ataques de pánico e insomnio en la cárcel) cuando simplemente se le detuvo para corroborar si era de fiar. También está el hecho de que fuese empleado durante toda su vida de I. G. Farben, empresa que mantuvo fuertes vínculos con el régimen. En su bibliografía editada por Bayer AG en 1995, no se hace mención a su postura política, y el periodo de 1933 a 1942 aparece silenciado, centrándose prácticamente todo el contenido del libro en sus investigaciones. No hay

una sola crítica a la política nazi en el periodo anterior a 1944, y sí aparece alguna a partir de este año cuando Alemania comenzaba a perder la guerra. Se muestra contrario a la “medicina política” servil al régimen, a la guerra y a la violencia, aunque en su autobiografía no se recoge ningún comentario opuesto al antisemitismo o la privación de derechos. En definitiva, se puede considerar a Domagk un individuo con un fuerte patriotismo, que le hacía sentir una obligación para con su país como científico pese a no comulgar políticamente, por lo que dejó de lado en cierto momento el espíritu crítico que debería haber mostrado haciendo la vista gorda frente a los terribles hechos que estaban acaeciendo, e incluso llegó a aprovecharse de su influencia dentro del régimen para su propio beneficio como investigador, consiguiendo permiso para realizar viajes por todo el mundo, como se puede observar en la figura 6, donde aparece con otros científicos de gran talla internacional, y manteniendo contacto y estrecha colaboración con otros científicos que apoyaron de manera muy clara el nazismo (Uhlendhal y Gross, 2020).

II. Descubrimiento del Prontosil (1932-1935) y tratamiento de su hija.

En el siglo XIX, la industria de mayor importancia en Europa era la industria textil, y en consecuencia la investigación de los tintes sintéticos se encontraba en auge, por lo que podríamos denominar este periodo como la “revolución del color”, con el nacimiento de la moda, pues la sobriedad que había caracterizado la vestimenta del pueblo hasta entonces dio paso a una explosión de vestidos de diferentes colores en las calles de las ciudades y una proletarización de la ropa de color. Siguiendo los pasos de la industria de los colorantes sintéticos, también se abrió paso la química industrial, con el nacimiento de las fibras sintéticas, los plásticos y los fármacos (Prieto, 2005).

Desde la invención por parte de Wilian Perkin, químico inglés, del primer colorante sintético –de color malva– a partir de anilinas se impulsan numerosas aplicaciones de estos compuestos orgánicos especialmente en Alemania, lo que hizo que creciese exponencialmente en el país la industria química y se desarrollaran de forma notable las patentes. De hecho, algunos historiadores fijan en este momento el arranque del

liderazgo del país germano, que desembocó en conflictos de patentes, espionaje industrial, etc., y en última instancia en las guerras mundiales (Prieto, 2005).

La relación entre la industria de los colorantes y la farmacéutica estuvo muy ligada en sus inicios, y una muestra de ello es Bayer, que se convirtió a finales del siglo XIX en un gigante de la química sobre todo por los tintes. De hecho, la aspirina o ácido acetilsalicílico es un producto intermedio en la fabricación de colorantes. También en este siglo se desarrolla la histología celular, tras demostrarse que algunos colorantes se fijaban de forma selectiva en los distintos tejidos, lo que ofreció todo un mundo microscópico a los científicos, pues permitía definir tamaños, contornos, y relaciones entre las estructuras celulares y estudiar en profundidad los microorganismos. Aquí surgen nombres ampliamente conocidos como Beneke, Flemming, Gram y Ziehl Neelsen, todos ellos usaron métodos basados en anilinas para realizar distintas tinciones. Y fueron ellos los que observaron unos hechos fundamentales para el posterior desarrollo del Prontosil: las bacterias se teñían de forma distinta a las células de los tejidos, y estas bacterias teñidas morían. Dos conceptos vitales para el nacimiento de la quimioterapia. (Prieto, 2005)

Si hubiese que reseñar un nombre propio aquí anterior a Domagk, sería sin duda el de Paul Ehrlich (De Kruif, 2021), quien definió el concepto de antimicrobiano tras investigar en el mismo ambiente de trabajo entre colorantes industriales y medicina. Ehrlich observó que, al inyectar azul de metileno a ranas vivas, este alcanzaba por la sangre todos los tejidos, aunque se fijaba preferentemente a las células nerviosas; halló nuevos colorantes derivados de la rodamina y estableció el concepto de “bala mágica” o toxicidad selectiva para los antimicrobianos. Incluso llegó a tratar y curar el primer caso de paludismo usando el azul de metileno. Siguiendo su doctrina, comienzan a probarse en Alemania un gran número de colorantes tratando de dilucidar si estos tenían utilidad terapéutica. Surgieron así infinidad de ellos considerados oficialmente como fármacos con los que se trataron multitud de enfermedades, como el rojo Congo para tratar el reumatismo poliarticular, el violeta de genciana para las micosis, el amarillo de acridina y el rojo anaranjado fluorescente o mercurocromo como desinfectante de heridas, cuyos derivados se siguen empleando en la actualidad. Pero el colorante que más impacto tuvo fue sin duda el rojo anaranjado o rojo Prontosil. (Prieto, 2005)

La primera sulfamida fue sintetizada en 1908 por el químico vienés Paul Gelmo en I.G. Farben, donde se estaba llevando a cabo un programa de investigación basado en la síntesis de colorantes azoicos con grupos sulfamida. Hasta 1931, se habían probado más de 300 colorantes, ninguno de los cuales había demostrado efectividad (Pérez Teijón, 2013; Prieto, 2005; Uhlendhal y Gross, 2020).

Sin embargo, en 1935, dos químicos trabajadores de Bayer –incluida en el conglomerado químico I.G. Farben– Josef Klarer y Fritz Mietzsch (v. fig. 7 y fig. 8), ambos colaboradores de Gerhard Domagk, modificaron la crisoidina (obtenida en 1913) añadiendo diferentes radicales, llegando a la sulfamidocrisoidina (p –aminobencenosulfonamida), a la que denominaron según el código interno de la investigación KL 730 (Grundmann, 2004; Prieto, 2005; Uhlendhal y Gross, 2020).



Figura 7. un laboratorio de investigación química en la fábrica de Bayer en Wuppertal-Elberfeld (1927). Fuente: Grundmann, 2004.

Gerhard Domagk, que en ese momento era el director del laboratorio que investigaba estos colorantes (v. fig. 9 y fig. 10) descubrió que, si administraba el compuesto KL 730 (al que llamó “Prontosil Rubrum” por su color rojo intenso) a ratones y conejos que previamente habían sido inoculados con cepas mortales de estafilococos y

estreptococos β -hemolíticos, éstos sobrevivían (v. fig. 11). Consiguió de esta forma demostrar su actividad *in vivo* al aplicar el tratamiento sobre los animales de laboratorio. Tras realizar estos experimentos, Gerhard Domagk comprobó en su propia hija de seis años, Hildegrade Domagk, la efectividad del Prontosil salvándole la vida, pues la niña sufría una infección estreptocócica debido a una lesión en la mano. El cirujano que la trataba recomendaba la amputación, pero para evitarla, el científico le administró varias dosis del compuesto logrando su completa recuperación y consiguiendo una prueba de la efectividad de las sulfamidas en seres humanos (Cerón-Hernández y Arbeláez-Quintero, 2020; Grundmann, 2004; Pérez Teijón, 2013).

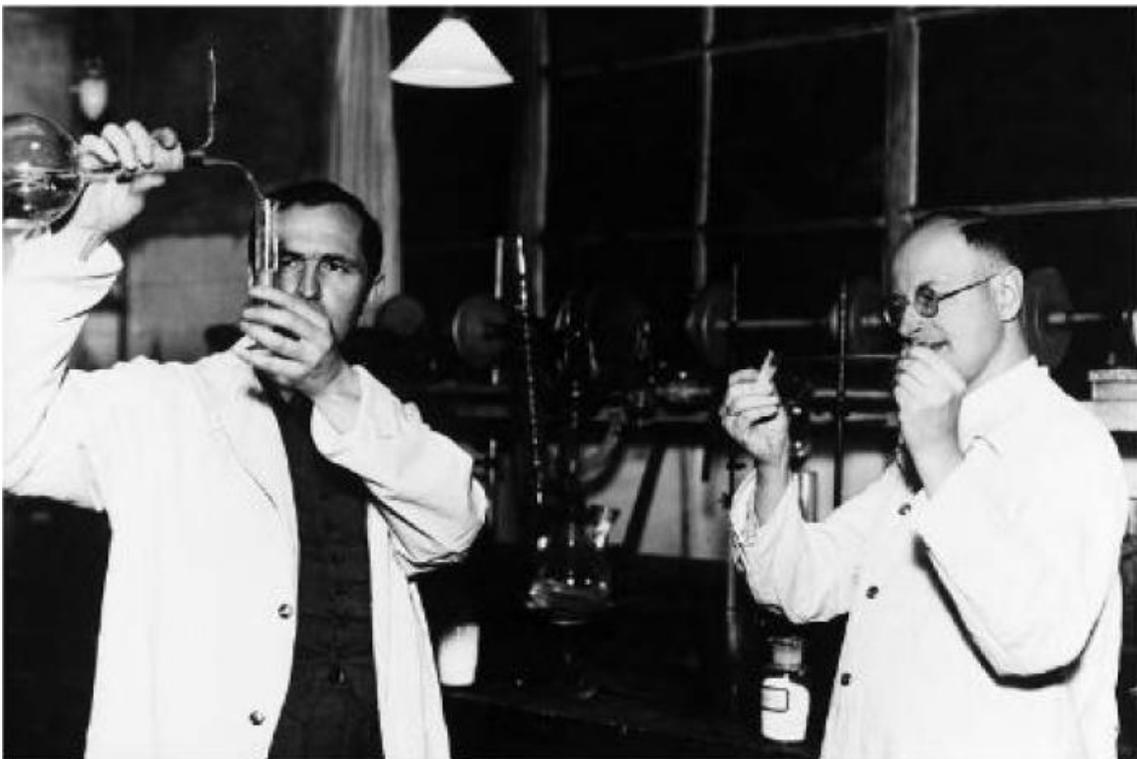
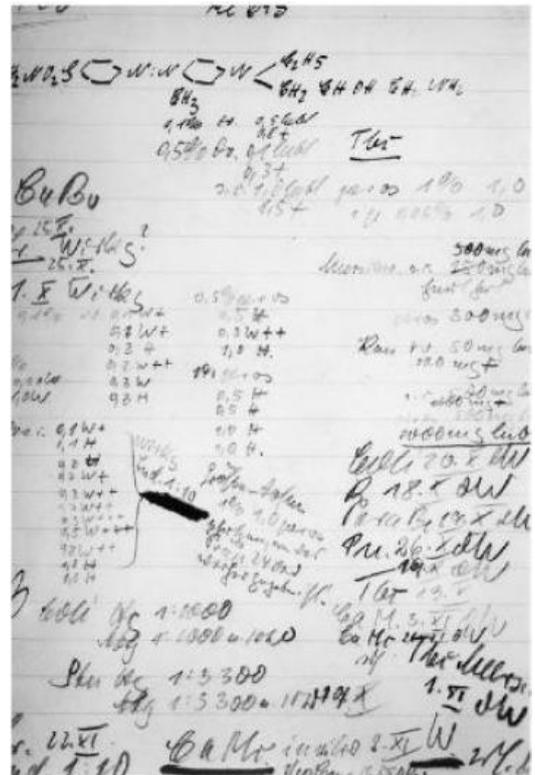


Figura 8. Josef Klarer y Fritz Mietzsch en el laboratorio. Fuente: Grundmann, 2004.

El Prontosil (v. fig. 12) fue el primer agente quimioterapéutico con eficacia frente a las enfermedades bacterianas que se desarrolló. En 1935 Domagk publicó el resultado de sus estudios con esta molécula por los que posteriormente ganaría el Premio Nobel (Uhlendhal y Gross, 2020).

La investigación de las sulfamidas no se detuvo con el Prontosil. En el mismo año de su descubrimiento, un grupo de científicos del Instituto Pasteur de Paris pusieron en

evidencia que su estructura podía escindirse en dos partes: un grupo azo, y un radical sulfanilamida, que era el responsable de la acción terapéutica del producto. Esto explicaba la falta de actividad del Prontosil *in vitro*, ya que se trata de un profármaco, y como tal para ser activo necesita el metabolismo hepático, que causa la escisión de la sulfanilamida, encargada de inhibir a la enzima bacteriana dihidropterato sintetasa. Además, el mismo grupo investigador puso de manifiesto la estrecha relación estructura – actividad, pues para que la molécula fuese activa era necesario que el grupo amina se encontrase en posición para respecto al grupo sulfamido, lo que abría la posibilidad de sustituir los átomos de hidrógeno de la sulfanilamida para buscar derivados del fármaco con distintas propiedades, entre éstas aumentar la solubilidad para poder usarlos por vía parenteral –usando un radical naftalénico, por ejemplo– (Cerón-Hernández y Arbeláez-Quintero, 2020; Pérez Teijón, 2013).



Figuras 9 y 10. Gerhard Domagk tomando anotaciones en su diario de laboratorio y notas de las pruebas con sulfamidas (junio de 1934). Fuente: Grundmann, 2004.

En 1936 se hicieron públicos los trabajos de otro grupo de investigadores del Queen Charlotte's Hospital de Londres que trató con éxito a pacientes con fiebres puerperales

con sulfamidas, y aumentó aún más el interés internacional por estos fármacos. Un año después surgen nuevos avances por un grupo de químicos de la farmacéutica londinense May & Baker, que obtiene la sulfapiridina, demostrando primero una gran actividad contra el neumococo, y después se usó para tratar la meningitis, gonorrea, neumonía y otras infecciones (Pérez Teijón, 2013; Prieto, 2005).

Nr.	Gewicht g	Präparat	Dosis ccm	Art.d. Behandlung	21.12.	22.12.	23.12.	24.12.	25.12.	26.12.	27.12.	28.12.	
201	14	Anfangskontrollen			m.	kr.	kr.	+					
202	14				m.	+							
203	14				m.	+							
204	17				m.	+							
205	19				m.	+							
206	14				m.	m.	+						
		Pront. rubr.											
303	18	0,01%	0,2	per o	m.								
304	19		0,2		m.								
305	18		1,0		m.								
306	14		1,0		m.								
307	16	0,1%	0,2		m.								
308	15		0,2		m.								
309	17		1,0		m.								
310	17		1,0		m.								
311	14	1,0%	0,2		m.								
312	17		0,2		m.								
313	18		1,0		m.								
314	14		1,0		m.								
315	18	Endkontrollen			m.	kr.	+						
316	15				m.	+							
317	15				m.	+							
318	14				m.	+							
319	15				m.	+							
320	14				m.	+							
321	15				m.	+							
322	17	m.	+										

Figura 11. Registros originales del experimento con estreptococos del 20 de diciembre de 1932. Los ratones habían sido infectados por vía intraperitoneal con estreptococos β -hemolíticos y tratados con KL 730 (Prontosil rubrum). Todos los animales control habían muerto como mucho al tercer día mientras todos los animales tratados siguen vivos. Fuente: Grundmann, 2004.

Años más tarde surgieron más derivados llegando a superar la cifra de 5.400 estructuras de sulfamidas estudiadas en 1942, con más de 100 de ellas disponibles en el mercado. La investigación continuó, y con uno de los derivados sulfamídicos se evidenciaron efectos adversos en pacientes con fiebre tifoidea, que consistían en crisis convulsivas. Tras estudiar este efecto secundario se llegó a la conclusión de que dicha sulfamida

causaba hipoglucemia, reduciendo los niveles de glucosa en diabéticos, y dando lugar al nacimiento de un nuevo grupo farmacológico que se sigue utilizando actualmente: las sulfonilureas (Pérez Teijón, 2013).

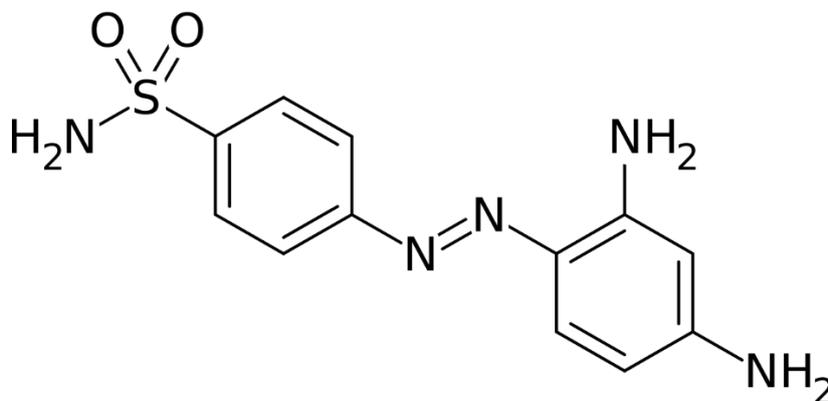


Figura 12. Estructura química del Prontosil. Fuente: Wikipedia

El mecanismo de acción de las sulfamidas fue descubierto por los británicos Donald D. Woods y Paul Fildes, pioneros a la hora de señalar su rol como antagonistas competitivos del ácido para-aminobenzoico (Pérez Teijón, 2013).

Antes del descubrimiento de las sulfamidas, el 30% aproximadamente de los enfermos con meningitis, neumonía y amigdalitis morían, además 1 de cada 7 mujeres lo hacía por sepsis tras el parto (Grundmann, 2004).

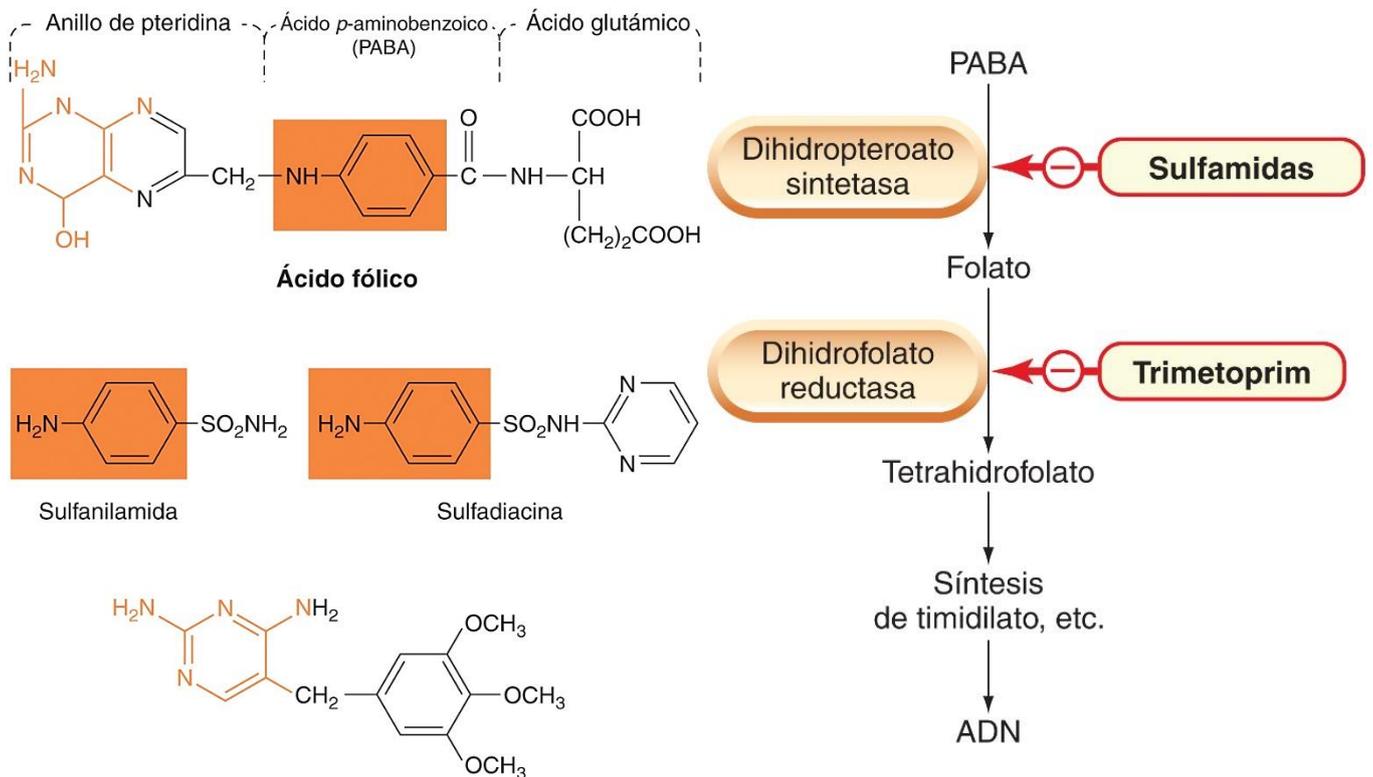
Este fármaco fue muy utilizado durante la Segunda Guerra Mundial, especialmente en el Tercer Reich, ya que, pese a que la penicilina fue descubierta en 1929, no fue hasta 1942 cuando se introdujo en la clínica, por lo que aún no estaba disponible. Incluso la sulfadiazina salvó de la muerte por neumonía a W. Churchill, Primer ministro del Reino Unido, en un momento crítico de la Segunda Guerra Mundial. Su uso generó muy buenos resultados en el tratamiento de la sepsis puerperal, que casi desapareció; la disentería, cuya tasa de mortalidad cayó por debajo del 0,1%; y otras infecciones como la meningitis, la neumonía o la gonorrea pasaron de no tener tratamiento a curarse en menos de una semana. Tras la introducción de la penicilina las sulfonamidas pasaron a un segundo plano, debido a que su uso generalizado como profiláctico para evitar la infección de heridas provocó la aparición de cepas bacterianas resistentes, y a la

existencia de numerosos efectos secundarios como anemias hemolíticas agudas, daños renales y hepáticos. Hoy día el Prontosil ya no está disponible en el mercado internacional. (Cerón-Hernández y Arbeláez-Quintero, 2020; Grundmann, 2004; Pérez Teijón, 2013; Prieto, 2005; Uhlendhal y Gross, 2020).

III. Sulfamidas: desarrollo químico, mecanismo de acción.

Realmente el término “antibiótico” solo se debería aplicar a aquellos agentes antibacterianos producidos por un organismo para matar a otro, y no a compuestos sintéticos como las sulfamidas, pero en la práctica este matiz no se suele tener en cuenta, debido a la gran cantidad de antibióticos semisintéticos, por esto mismo la mayoría de autores consideran a estos compuestos dentro del grupo de los antibióticos inhibidores de la síntesis de ácido fólico (Ritter et al, 2020).

Las sulfamidas inhiben de forma competitiva la síntesis del ácido fólico, esencial para que la bacteria sintetice ADN y ARN. Su selectividad radica en el hecho de que los mamíferos no fabrican el ácido fólico, sino que tienen que obtenerlo de la dieta, por lo que no poseen la enzima sobre la que actúan las sulfamidas. Estos fármacos son análogos estructurales del ácido p-aminobenzoico (PABA) (v. fig. 13) e inhiben a la enzima dihidropteroato sintetasa, que combina PABA con pteridina para formar dihidropteroato (v. fig. 14). Posteriormente éste se convierte en dihidrofolato, y éste pasa a tetrahydrofolato. Es en este lugar de la ruta metabólica donde actúa la trimetoprima, inhibiendo la dihidrofolato reductasa. En este caso, si existe la enzima en mamíferos, pero la afinidad de la trimetoprima por la enzima bacteriana es 100.000 veces mayor. En presencia de pus o productos de degradación tisular la acción de las sulfamidas puede anularse por la presencia en estos productos ricos en timidina y purinas, que emplearían las bacterias para suplir la ausencia de ácido fólico por estar inhibida su síntesis. (Brenner y Stevens, 2019; Ritter et al, 2020).



Trimetoprim (inhibidor de la dihidrofolato reductasa)

Figuras 13 y 14. Estructuras de dos sulfamidas (sulfanilamida y sulfadiazina) y del trimetoprim. Las estructuras ilustran con un cuadro naranja la relación estructural entre las sulfamidas y la porción del ácido fólico correspondiente al ácido p-aminobenzoico, así como entre el trimetoprim y la porción de pteridina en naranja (izquierda) y lugar de acción de las sulfamidas y el Trimetoprim dentro del metabolismo bacteriano (izquierda). Fuente: Ritter et al, 2020.

IV. Usos de las sulfamidas.

La mayoría de autores (Bennett et al, 2020; Flórez et al., 2014) realizan una clasificación de las sulfamidas en función de sus características farmacocinéticas, que son muy tenidas en cuenta a la hora de utilizarlas en clínica (v. tabla 1).

Sulfamidas de acción corta/intermedia	
Sulfisoxazol, sulfafurazol; N'- [3,4-dimetil-5-isoxazolil]sulfanilamida, sulfametoxazol, sulfadiazina.	Infecciones del tracto urinario.
Sulfamidas de acción prolongada	
Sulfametoxipiridina, sulfaméter. Sulfadoxina	Las dos primeras dejaron de comercializarse por reacciones de hipersensibilidad (síndrome de Stevens-Johnson). La sulfadoxina se administra combinada a pirimetamina para la profilaxis del paludismo en el embarazo.
Sulfamidas cuyo lugar de acción es el tubo digestivo	
Sulfaguanidina, sulfasuxidina, sulfatalidina. Sulfasalazina.	Usadas en el pasado para suprimir la flora intestinal sensible pre cirugía. La sulfasalazina es un derivado sulfamídico que se utiliza en el tratamiento de la colitis ulcerosa.
Sulfamidas de uso tópico	
Acetato de mafenida, sulfadiazina argéntica.	Uso en quemaduras infectadas.

Tabla 1. Clasificación de las sulfamidas de uso clínico. Elaboración propia.

El acetato de mafenida se utiliza en quemaduras, pero está limitado pues inhibe la anhidrasa carbónica y genera acidosis metabólica (Bennett et al, 2020). En el caso de la sulfadiazina, se aplica como pomada de sulfadiazina argéntica (combinada con plata aumenta su actividad antibacteriana) en quemaduras infectadas y otras infecciones cutáneas (Brenner y Stevens, 2019). En esta formulación el papel de la sulfamida es actuar como vehículo para liberar los iones plata (Bennet et al, 2020). También es de aplicación tópica la sulfacetamida, usada en casos de blefaritis, conjuntivitis y tracoma (Brenner y Stevens, 2019).

Estos mismos autores refieren que en caso de infecciones urinarias como vaginitis y prostatitis bacteriana, se combina por su actividad sinérgica el sulfametoxazol con trimetoprima, aprovechando que tanto el compuesto como sus metabolitos sufren excreción urinaria. Al ser la trimetoprima una base débil, se concentra mediante atrapamiento iónico en el tejido prostático y las secreciones vaginales, que tienen carácter ácido. La combinación trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) se produce de forma óptima con una concentración plasmática 20 veces mayor de sulfametoxazol que la de trimetoprima, siendo efectivos contra microorganismos que no son sensibles a ambos compuestos por separado; y el hecho de que ambos posean una vida media similar (10 horas) favorece esta combinación. Su actividad es significativa frente a los géneros *Proteus* y *enterobacter* y frente a distintas cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, lo que justifica aún más su uso en infecciones urinarias, pues son causadas por estos microorganismos. Sin embargo, debido al aumento de resistencias, en las regiones en las que más del 20% de los cultivos de *E. coli* son resistentes a TMP-SMX, no se recomienda su uso de forma empírica, usándose en su lugar fosfomicina u otros antibacterianos. En el caso de infecciones nosocomiales tampoco se recomienda su uso por la falta de actividad del compuesto frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Por último, resaltar que TMP-SMX es el fármaco de elección en infecciones pulmonares causadas por *Pneumocystis jirovecii (carinii)* y *Nocardia asteroides*, muy comunes en pacientes inmunodeprimidos. Esta asociación de sulfametoxazol y trimetoprim también se conoce con el nombre de cotrimoxazol (Ritter et al, 2020).

Además de todo esto, otros usos de TMP-SMX serían en tratamientos de infecciones por distintas bacterias como *Listeria monocytogenes*, *Cytoisospora belli*, lepra, bronquitis crónica, infecciones cutáneas y de partes blandas por estafilococos resistentes a meticilina, y paludismo (Bennet et al, 2020).

El fármaco más reciente dentro de este grupo es el iclaprim, una diaminopiridina experimental muy prometedora, que inhibe la dihidrofolato reductasa más potente y con efectividad frente a gran variedad de cepas resistentes, como aquellas resistentes a trimetoprima, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, vancomicina y macrólidos, y *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, eritromicina,

levofloxacin y TMP-SMX; además de demostrar efectividad in vitro frente a otras bacterias gram negativas y atípicas (Bennet et al, 2020; Kohlhoff y Sharma, 2007).

V. Estudios actuales sobre el uso de las sulfamidas.

Respecto a la posible utilidad de las sulfamidas frente a las resistencias bacterianas planteada en la introducción, hay que descartarla ya que las bacterias desarrollan resistencias cruzadas que afectan a las diferentes sulfamidas con mucha facilidad, especialmente los géneros Enterobacteriaceae, Neisseria, Pseudomonas, Shigella, Staphylococcus y Streptococcus; y estas resistencias han aumentado de forma significativa en las bacterias grampositivas en las últimas décadas. Hay distintos mecanismos mediante los cuales aparecen las resistencias, pudiendo aparecer simultáneamente varios mecanismos a la vez, y también pudiendo aparecer simultáneamente la resistencia a sulfamidas y a otros fármacos que se usan en combinación, como la trimetoprima. Entre estos destacan la producción de enzimas resistentes a la acción de las sulfamidas o la disminución de la permeabilidad celular bacteriana a las sulfamidas, que serían los dos mecanismos principales y se producirían mediante la transferencia de plásmidos y también puede estar mediada por integrones. Otras formas de resistencia serían la sobreproducción de PABA causada por mutaciones espontáneas del cromosoma bacteriano, la alteración del punto de unión al PABA y mutaciones en el gen folP, que codifica cambios en la estructura de la enzima tetrahidropterico sintetasa, reduciendo la afinidad de las sulfamidas. (Flórez et al., 2014; Bennett et al, 2020).

Sin embargo, hay una excepción dentro del grupo de las sulfamidas que se encuentra en ensayos clínicos y es bastante prometedora en este campo, el iclaprim, que tiene actividad frente a la mayoría de bacterias gram positivas resistentes, y bacterias gram negativas y atípicas; y suprime las exotoxinas bacterianas; representando una buena alternativa frente a infecciones graves de la piel (Noviello et al, 2018).

Además del problema de las resistencias antes comentadas, Brenner y Stevens (2019) refieren efectos adversos de leves a graves para la mayoría de sulfamidas en algunos

pacientes, como exantemas, o eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson); cristaluria, hepatitis, y anemia hemolítica en pacientes con predisposición genética (por déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), y otros efectos adversos más comunes, como molestias gastrointestinales o cefalea. La sulfasalazina, puede reducir la absorción intestinal de ácido fólico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, que ya de por sí tienen reducida la absorción por la propia enfermedad, especialmente aquellos cuya ingesta es inadecuada, por lo que otro de los efectos adversos sería la deficiencia de folato en estos pacientes (Hassanein, 2019).

CONCLUSIONES

El desarrollo de las sulfamidas fue fundamental en la historia de la medicina, pues consiguió reducir enormemente la mortalidad de muchas infecciones evitando millones de muertes. Incluso influyó muy probablemente en la historia de la humanidad, ya que la industria química de los colorantes sintéticos aupó como potencia mundial a Alemania primero, y luego el uso de las sulfamidas tuvo un enorme peso en el devenir de la Segunda Guerra Mundial, siendo su uso generalizado en los hospitales de campaña e incluso sirviendo para curar a W. Churchill en un momento crucial de la contienda (Prieto, 2005).

Gerhard Domagk fue, indiscutiblemente, un gran científico fuera de su ideología. No puede ser catalogado ni como víctima del régimen nazi, ni como cómplice de éste. El hecho de que fuese obligado a rechazar el Premio Nobel lo sitúa en el lado de la balanza de víctima. Sin embargo, que aprovecharse su red de colegas nacionalsocialistas para obtener privilegios como viajes al extranjero le acercaba más al lado de la balanza de cómplice político. En cualquier caso, las distintas fuentes no permiten establecer un juicio en una dirección ni en otra, pues como dicen Uhlenhuth y Gross, *“la historia en muchos casos no es ni blanca ni negra, sino más bien tiende al gris”*.

Desde el punto de vista de la utilidad de estos compuestos en la actualidad, cabe reseñar su importancia clínica sobre todo a la hora de tratar infecciones urinarias, y aquellas producidas por el género *Nocardia*, micobacterias atípicas y *Toxoplasma gondii*, además de servir como tratamiento para la enfermedad inflamatoria intestinal, y para quemaduras.

Respecto al uso terapéutico de las sulfamidas en general, no hay ventajas frente a los antibióticos convencionales, e incluso presentan efectos adversos que pueden ir de leves a graves, sumado al hecho de que también les afectan las resistencias bacterianas, excepto en el caso del iclaprim, del que, como Bennet y Noviello indican, sigue en estudio y es prometedor en este campo.

INDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Retrato de Gerhard Domagk.....	12
- Figura 2. Domagk posando como granadero en 1914.....	12
- Figura 3. Domagk (segundo por la izquierda) asistiendo una operación en un hospital de campaña, en 1917.....	12
- Figura 4. Extracto de la tesis de Domagk.....	13
- Figura 5. Domagk en el laboratorio.....	14
- Figura 6. Waksman, Domagk y Fleming.....	15
- Figura 7. un laboratorio de investigación química en la fábrica de Bayer en Wuppertal-Elberfeld (1927).....	19
- Figura 8. Josef Klarer y Fritz Mietzsch en el laboratorio.....	20
- Figuras 9 y 10. Gerhard Domagk tomando anotaciones en su diario de laboratorio y notas de las pruebas con sulfonamidas (junio de 1934).....	21
- Figura 11. Registros originales del experimento con estreptococos del 20 de diciembre de 1932. Los ratones habían sido infectados por vía intraperitoneal con estreptococos β -hemolíticos y tratados con KL 730 (Prontosil rubrum). Todos los animales control habían muerto como mucho al tercer día mientras todos los animales tratados siguen vivos.....	22
- Figura 12. Estructura química del Prontosil.....	23
- Figuras 13 y 14. Estructuras de dos sulfamidas (sulfanilamida y sulfadiazina) y del trimetoprim. Las estructuras ilustran con un cuadro naranja la relación estructural entre las sulfamidas y la porción del ácido fólico correspondiente al ácido p-aminobenzoico, así como entre el trimetoprim y la porción de pteridina en naranja (izquierda) y lugar de acción de las sulfamidas y el Trimetoprim dentro del metabolismo bacteriano (izquierda).....	25

BIBLIOGRAFÍA

- Bennett, J. E., Dolin, R., Blaser, M. J. *Mandell, Douglas, Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica.* 9ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. [Consultado en marzo de 2021]. Disponible en: <https://www--clinicalkey--com.us.debiblio.com/student/content/book/3-s2.0-B9788491134992000345#hl0000238>
- Brenner, G. M., Stevens C. *Farmacología básica.* 5ª ed.: Elsevier; 2019. [Consultado en marzo de 2021]. Disponible en: <https://www--clinicalkey--com.us.debiblio.com/student/content/book/3-s2.0-B9788491134244000380>
- Cerón-Hernández E, Arbeláez-Quintero I. *Grandes aportes a la medicina: Revisión de los premios Nobel de Medicina dedicados a la invención farmacológica.* *Salutem Scientia Spiritus* 2020; 6(2):32-43.
- De Kruif, P. *Cazadores de microbios: los principales descubrimientos del mundo microscópico.* Madrid: Capitán Swing; 2021. Ediciones anteriores [Consultadas en junio de 2021]. Disponible en: <https://laurieximenez.files.wordpress.com/2016/03/1-cazadores-de-microbios-paul-de-kruif.pdf>
- Flórez J., Armijo J. A., Mediavilla A. *Farmacología humana.* 6ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014.
- Grundmann E. *Gerhard Domagk: The First Man to Triumph Over Infectious Diseases.* 1ª ed. Verlag Münster: LIT, 2004. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://books.google.es/books?id=sg1QAwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false>
- Hassanein MM. Sulfonamides: Far from Obsolete. *Int J Contemp Pediatr* 2019;6:2740-5.
- Hendrik Uhlendahl, Dominik Gross. *Victim or profiteer? Gerhard Domagk (1895–1964) and his relation to National Socialism.* *Pathology - Research and Practice.* Volumen 216, número 6. 2020.
- Isamat Vila, J., 1964. *Anales de Medicina y Cirugía.* Vol. XLIV. Nº 184. Pp. 285-288.

- Kohlhoff, S. A., & Sharma, R. (2007). *Iclaprim*. *Expert opinion on investigational drugs*, 16(9), 1441–1448.
- Nobelprize.org. Premio Nobel de Fisiología o Medicina. 1939. [en línea]. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1939/summary/>
- Noviello, S., Huang, D. B., & Corey, G. R. (2018). *Iclaprim: a differentiated option for the treatment of skin and skin structure infections*. *Expert review of anti-infective therapy*, 16(11), 793–803.
- Organización Mundial de la Salud. *Resistencia a los antibióticos*. 2020 [en línea]. [Consultado en marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>
- Pérez Teijón, C. J., 2013. *Las patentes de las sulfamidas y penicilinas en los primeros años del franquismo (1939-1963)*. [Tesis de doctorado no publicada]. [Consultado en junio de 2021]. Disponible en: Universidad Complutense de Madrid. <https://eprints.ucm.es/21028/1/T34432.pdf>
- Prieto, J. *La terapia antiinfecciosa nace con un color: el malva*. *Rev Esp Quimioterap*, Diciembre 2005; Vol.18 (Nº 4): 335-338
- Ritter J. M., Flower R. J., Henderson G., Kong Loke Y., MacEwan D., Rang H. P. *Rang y Dale. Farmacología*. 9ª ed. Elsevier; 2020. [Consultado en abril de 2021]. Disponible en: <https://www--clinicalkey--com.us.debiblio.com/student/content/book/3-s2.0-B9788491135586000524#fn0015>
- Sánchez-Puelles, J.M., 2020: *Reposicionamiento de fármacos: viejos fármacos en nuevas indicaciones terapéuticas*. En: Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Newsletter nº 1 junio 2020. Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas. pp. 12 – 14.