

(Trabajo de la Clínica Quirúrgica del Prof. H. García Lagos)

SULFONAMIDAS - USO LOCAL

Efecto inhibitorio de la novocaína sobre la acción antibacteriana de las sulfonamidas

Juan E. Cendán Alfonzo

Puede decirse que desde que se descubrió la actividad terapéutica de las sulfonamidas, se reconoció la influencia del medio en su modo de actuar. Esta influencia puede ejercerse en dos sentidos: favorable o inhibitoria.

Las influencias inhibitorias pueden manifestarse:

- a) Favoreciendo el crecimiento bacteriano.
- b) Interfiriendo específicamente con la acción antibacteriana de las sulfonamidas.

Entre las sustancias capaces de inhibir específicamente dicha acción antibacteriana, creo deben incluirse varios anestésicos locales derivados del ácido p-amino benzoico, y en particular la novocaína, de acuerdo con el resultado de las observaciones que paso a relatar:

Caso 1. — Joven de 18 años. Apendicitis aguda de 48 horas de evolución. Intervención con anestesia por infiltración con novocaína al $\frac{1}{2}$ %. Se inyectan en los diversos planos un total de 100 c.c. o sea 0,50 cgrs. de novocaína.

En el curso de la extirpación del apéndice, esfacelado en su $\frac{1}{3}$ medio, se rompe, contaminando los planos superficiales de la herida. Previa detención con gases y éter, se termina la operación dejando alrededor de 1 gr. de Sulfanilamida en polvo tindalizada, intraperitoneal, y alrededor de $\frac{1}{2}$ gr. en los planos musculares y subcutáneo. Cierre sin drenaje, lino en la piel. Protección con gasa y curación oclusiva con leucoplasto.

El 1er. día no es examinada la herida. Al 2º día como el enfermo tiene 38º de temperatura, se descubre la herida, comprobándose que se halla tumefacta y roja. Con una pinza se decolan los labios obteniendo

serosidad sanguinolenta puriforme en cantidad escasa. Al 3er. día la serosidad tiene aspecto francamente purulento, instalándose una supuración no muy abundante que dura 2 días cediendo rápidamente a una mezcla de Sulfanilamida y sulfatiazol en polvo aplicada localmente.

El examen bacteriológico de la secreción de la herida, muestra estafilococos.

Caso 2. — Hombre de 52 años. Se opera de una eventración post-operatoria de hernia inguinal, con anestesia local por infiltración con novocaína al $\frac{1}{2}$ %, inyectándose en total en los diversos planos 150 c.c. (0.75 mgrs. de novocaína). A pesar de haber tomado todas las precauciones corrientes de asepsia y con el fin de evitar las consecuencias de una posible contaminación fortuita, espolvoreamos con la mezcla Sulfanilamida-Sulfatiazol en polvo tinalizada, que utilizamos habitualmente, depositando en el tejido célula-adiposo subcutáneo, bastante abundante en este enfermo, alrededor de $\frac{1}{2}$ gr. de droga. Se hicieron suturas perdidas con seda y cierre de la piel con lino, sin drenaje. Apósito de gasa y oclusión con leucoplasto.

En el post-operatorio el enfermo hace fiebre en los alrededores de 38°. Al 2° día, la herida está roja y tumefacta y se retira serosidad escasa cuyo examen muestra estafilococos. Se hacen saltar algunos puntos y se aplica la mezcla citada (S-ST) localmente. La supuración, que parece ser sólo subcutánea, desaparece al 6° día, haciéndose luego la cicatrización bien al cabo de 11 días.

Comparando estos casos con otros numerosos donde consideramos que la posibilidad de supuración de heridas casi seguramente contaminadas había sido evitada por la aplicación local de polvo de Sulfanilamida, pensamos cuales eran los factores diferentes que podían existir entre esos dos grupos. La preparación de los enfermos, aseptización de zona operatoria, la técnica, el material de suturas, esterilización de instrumentos, etc., no habían sufrido variación.

El único factor que surgía netamente era el de la anestesia. Mientras en los casos del 2° grupo las heridas tratadas con sulfanilamida local no habían sido sometidas a anestesia local por infiltración novocaínica, en los dos casos antes relatados, había sido necesario, por el contrario, el uso de una cantidad relativamente considerable de anestésico (0gr.50 y 0gr.75).

Tal razonamiento, de ningún modo absoluto, nos hizo pensar en que era atribuible al anestésico la falta de acción de la sulfanilamida, y creemos haber confirmado nuestra impresión.

La causa de la supuración podía corresponder entonces:

A la simple acción mecánica de la infiltración.

A la acción química del anestésico.

El caso siguiente pareció darnos la solución:

Sujeto de 36 años, albañil, que durante el trabajo se hace, con una chapa de zinc, dos heridas cortantes de parte externa de pierna derecha interesando piel y tejido celular, llegando en una pequeña zona a la aponeurosis superficial que está intacta.

Entre ambas heridas, la superior de unos 4 cm. y la inferior de 6 cm. hay un espacio de unos 7 cm. de piel sana. Desinfección de piel circunvecina con tintura de yodo y alcohol. Lavado de las heridas con suero fisiológico y secado con gasa esterilizada. En la herida superior, la más pequeña, practicamos una infiltración amplia de los bordes con novocaína al 2 % (15 c.c. o sean 0gr.30). En la herida inferior infiltramos los bordes con 15 c.c. de suero fisiológico. Luego, pulverización con sulfanilamida tinalizada (alrededor de 0gr.15 a 0gr.20 en c/u.), curación con gasa y oclusión por separado con leucoplasto.

La herida superior, infiltrada con novocaína, supuró discretamente y el examen de la serosidad purulenta mostró el estafilococo.

La herida inferior, a pesar de la infiltración con suero, cicatrizó por primera intención.

Consideramos, pues, que debe buscarse en la constitución química de la novocaína la razón de su acción neutralizante sobre la actividad antibacteriana de las sulfonamidas.

La novocaína es un derivado del ácido p-amino benzoico y es bien conocida la acción inhibitoria de dicho ácido sobre la actividad antibacteriana de las sulfonamidas.

Dicho efecto fué descubierto en 1940 por Woods (1) quien estableció que había una sustancia presente en un extracto preparado de levadura de Baker (Baker's yeast) que disminuía el efecto inhibitorio de la sulfanilamida sobre el estreptococo hemolítico, llegando a la conclusión de que tal producto parecía ser el ácido p-amino benzoico. Soluciones puras de dicho ácido mostraron una notable acción inhibitoria sobre la acción antibacteriana de la sulfanilamida.

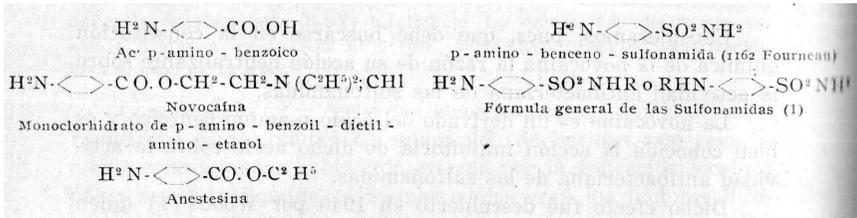
Woods y Fildes (2) reemplazando el núcleo sulfónico de la sulfanilamida, por el núcleo carboxílico, obtuvieron una serie de compuestos, de los cuales, el ácido p-amino benzoico resultó ser con mucho el más activo en su acción neutralizante sobre la sulfanilamida.

Selbie (3) encontró que esta acción se hacía sentir también *in vivo* al inhibir la acción de la sulfanilamida en ratones infectados con estreptococo hemolítico; y McCarty (4) demostró que

esta acción inhibitoria del ácido p-amino benzoico se hacía sentir también sobre la sulfapiridina en la infección experimental con neumococos tipo I, sin demostrar acción sobre la toxicidad de la sulfapiridina.

Según Landy y Wyeno (5) la neutralización de la acción antibacteriana de las sulfonamidas por el ácido p-amino benzoico, se efectúa por un mecanismo al parecer el mismo, para todos los microbios (estrepto, neutro, estafilococo) y drogas (sulfanilamida, sulfapiridina, sulfatiazol) investigados. Dichos autores han demostrado además la especificidad de la neutralización, por la inactividad de los isómeros (ácidos o- y m- amino benzoicos) y de sus derivados (ácido p-amino-fenil-acético y diclorhidrato de p-amino-fenil-glicina).

No obstante la opinión citada, pensamos que el hecho de ser la novocaína un derivado del ác.p-amino benzoico, explica su acción anti-sulfonamida:



Esto lleva a pensar que el mismo efecto debe producirse con los otros anestésicos derivados del ác. p-amino-benzoico y para corroborar esta opinión hemos ensayado la acción de la cocaína, percaína, methycaine, borocaína, anestesia. Con la cocaína hemos obtenido efectos similares a los relatados. Los resultados fueron dudosos con los demás anestésicos citados y requieren nuevas observaciones.

La acción neutralizante es puramente local, no siendo necesaria la infiltración novocaínica para que tal cosa se observe.

En una herida contusa superficial de cara posterior de antebrazo, producida por caída, lavada con suero y secada con gasa esterilizada, dejamos embeber 4 c.c. de sol. de novocaína al 8 %

(1) R representa en estas fórmulas, el radical de sustitución (piridina, tiazoles, guanidina, pirimidina, acetilo, etc.).

(en total 0gr.32) y luego pulverizamos con sulfanilamida tindalizada (unos 35 cgrs.) que no evitaron una discreta infección.

Por el contrario, heridas diversas, seguramente contaminadas, tratadas en la misma forma, sin el agregado de novocaína, evolucionaron sin supuración.

Iguales resultados fueron obtenidos en casos en que para practicar el tratamiento quirúrgico, se usó anestesia de cualquier clase fuera de la local por infiltración (anest. general al éter; anestias segmentarias con novocaína: raquí, epidural, troncular).

Creemos pues poder atribuir a la presencia local de la novocaína, la ausencia de acción antibacteriana de las sulfonamidas.

Respecto al modo íntimo de acción, consideramos que está estrechamente relacionado con el modo de acción de las sulfonamidas.

A primera vista parecería tratarse de una simple neutralización química, y en este sentido aboga el hecho de que la acción observada está íntimamente ligada a las cantidades relativas de droga y anestésico utilizadas. (Como puede verse en las observaciones, las cantidades son más o menos equivalentes). Cuando se usa un exceso de sulfonamida, tal acción no se manifiesta.

Hay otro elemento que han puesto de manifiesto Spink y Jermsta (6) quienes han comprobado que si bien el ác. p-amino benzoico inhibe a todos los derivados sulfamidados estudiados (Sulfanilamida, sulfapiridina, sulfatiazol y sulfadiazina), cuanto mayor es la acción de un compuesto para el estafilococo, tanto menor es la inhibición de su acción por el ác. p-amino-benzoico. Creemos encontrar aquí la razón de por qué en todos nuestros casos el microbio hallado al examen del exudado fué el estafilococo, cuya mayor resistencia a la acción de la sulfanilamida es perfectamente conocida.

Por tal razón hemos utilizado en algunos casos el sulfatiazol en polvo, local, solo o en mezclas con sulfanilamida, obteniendo sin embargo resultados semejantes a los ya citados, lo que atribuimos a las diferencias de concentración local, relacionadas con la diferente solubilidad de los compuestos utilizados.

A pesar de lo que antecede, nuestra opinión es que no se trata de una simple neutralización química. Hemos citado ya que

McCarty no ha observado diferencias en la toxicidad de la sulfapiridina inhibida por el ác. p-amino-benzoico.

Lo más probable es que la novocaína, al igual que el ác. p-amino-benzoico, actúen interfiriendo con la acción bacteriostática de las sulfonamidas en virtud de su similitud química, en favor de lo cual está el hecho de que el organismo se comporta frente a ambos del mismo modo, eliminándolos (MacLeod (7)) bajo forma acetilada, inactiva.

Es también a la constitución química de las sulfonamidas, tan semejante a la de numerosos anestésicos locales, que atribuimos su notable acción analgésica, que hemos tenido ocasión de comprobar en la evolución de heridas y quemaduras tratadas localmente con sulfanilamida.

De lo que antecede llegamos a las siguientes deducciones prácticas:

1^a Evitar en lo posible la anestesia por infiltración con novocaína u otros derivados del ác. p-amino benzoico, en heridas infectadas o contaminadas, dado su efecto inhibitorio sobre la acción antibacteriana de las sulfonamidas.

2^a En los casos en que ello sea indispensable, utilizar la menor cantidad posible de anestésico, e implantar localmente un exceso de droga, aun cuando ello retarde algo la cicatrización. (La cantidad habitualmente aconsejable es 1 gr. para una superficie cruenta del tamaño de una palma de mano).

3^a Es preferible el uso de mezclas de sulfanilamida y sulfatiazol, al de uno solo de estos derivados. En otra oportunidad tendremos ocasión de ocuparnos de este asunto.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. WOODS (D. D.). — *Brit. J. Exp. Path.*, 21: 74; 1940 Cit. por (7).
2. WOODS (D. D.) y FILDES (P.). — *Chem. Ind.*, 59: 133; 1940. Cit. por (5)
3. SELBIE (E. R.). — *Brit. J. Exp. Path.*, 21: 90; 1940. Cit. por (4).
4. McCARTY (M.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 46° 133; 1941.
5. LANDY (M.) y WYENO (J.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 46: 59; 1941.
6. SPINK (W. W.) y JERMSTA (J.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 47: 395; 1941.
7. MacLEOD (C. M.). — *J. Exp. Med.*, 72: 217; 1940.