

ESTUDIO DE UN NUEVO QUIMIOTERAPICO MERCURIAL

II ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA

Dres. PLUTARCO NARANJO y JULIA DE MORENO

Facultad de Medicina y Laboratorios "Life", Quito

En la I parte de esta serie de trabajos, se describieron los efectos tóxicos del **estearato sulfonato (cetadeciltrimetilamonio) mercurico (S-200, Cunctin)**, substancia sintetizada bajo la hipótesis de que debía poseer propiedades antibacterianas como sucede con los detergentes catiónicos²⁻⁴ y los compuestos orgánicos del mercurio⁵⁻⁷.

En el presente trabajo se determinó la actividad antimicrobiana, frente a gérmenes tanto Gram-positivos como Gram-negativos. El estudio se efectuó comparativamente con varios otros quimioterápicos. También se ensayó un posible efecto lisante.

MATERIALES Y METODOS

Para determinar cuantitativamente el poder inhibitorio del desarrollo bacteriano se siguió el método de la dilución sucesiva, utilizando series de 10 tubos, en los que la droga en estudio,

fue diluyéndose al 1:2 sucesivamente. El medio de cultivo empleado para esta serie de ensayos, correspondió a la siguiente fórmula: peptona 3%, glucosa 0.5%, una gota del indicador de Andrade (rojo fenol). El pH se ajustó a 7,4 y se esterilizó a 118°C, en autoclave.

El "inóculo" se preparó agregando a 100 ml. del mencionado medio de cultivo 0,5 ml. de un cultivo de la bacteria en estudio, mantenida en caldo normal por 24 horas, a 37°C.

En los tubos se hizo previamente la dilución de la droga en solución salina (solución de NaCl al 0,9%), quedando un volumen final de 0,5 ml. al cual se agregó 1,5 ml. del inóculo. Se agitó bien y luego se puso a incubar a 37°C, por 18 a 24 horas.

La lectura de los resultados se hizo por el viraje del color del indicador de Andrade. En los tubos donde hubo desarrollo de bacterias el color rosado del medio viró a amarillo y, fácilmente, pudo determinarse desde qué concen-

tración se produjo la inhibición total.

A más de la sustancia S-200 se ensayaron las siguientes: thiomerosal (Merthiolate), nitrofurazina, cetrinide (Cetavión), Teepol (detergente de origen mineral) y Salvizol (N¹, N^{1'}-decanileno-N⁴, N^{4'}-decanileno-bis-aminoquinaldine).

En cada serie experimental se estudió simultáneamente la actividad de tres drogas. En el caso de la sustancia S-200, con algunos microorganismos se repitió el ensayo.

Los microorganismos que se utilizaron para esta investigación, en su mayoría, se obtuvieron de pacientes que sufrían la correspondiente infección. Con varias copas de *Micrococcus pyogenes var. aureus* (*Stafilococo dorado*), se hicieron pruebas de sensibilidad a los antibióticos.

Para determinar si el S-200 producía efecto lisante se utilizó una copa de *Micrococcus lysodeikticus* y se siguió la siguiente técnica: se tomaron gémones de un cultivo de 24 horas, los que fueron lavados por dos veces con una solución tamponada correspondiente a la siguiente fórmula: fosfato monopotásico, 7,42 gm.; fosfato bisódico, 1,755 gm.; cloruro de sodio, 4,308 gm. y agua destilada estéril, c. s. p. 1,000 ml.; el pH se ajustó a 6,2 y se esterilizó a 120°C, por media hora. Luego se preparó una suspensión en el mismo tampón, la cual debía tener teóricamente la misma cantidad de bacterias, en razón de que se usó una turbidez estándar, determinada en el fotocolorímetro (Klett - Summerson) con filtro azul. Finalmente, en los tubos de incubación, se puso 1 ml. de la so-

lución de la droga y 4 ml. del inóculo. Se incubó en baño María a 37°C, por 15 minutos y luego se volvió a "leer" la turbidez en el fotocolorímetro. Se utilizaron los testigos necesarios.

RESULTADOS

1) **Actividad antibacteriana.**—La tabla I presenta los resultados obtenidos en las diferentes series de ensayos. Como puede observarse, la sensibilidad de las varias copas de *M. pyogenes var. aureus* varió según cada una de ellas, habiendo sido necesario concentraciones mínimas desde 0,78 mcgm/ml, hasta 12,5 mcgm/ml de la sustancia S-200, para producir la completa inhibición del desarrollo de este microorganismo. En la mayoría de los casos la concentración mínima efectiva fue de 0,78 mcgm/ml.

En comparación con las otras sustancias estudiadas se observa que se requirieron, para obtener igual efecto, concentraciones de thiomerosal y de cetrinide, muy semejantes a la de la sustancia S-200, pudiendo considerarse igual la potencia antibacteriana de estas 3 drogas sobre el *M. pyogenes var. aureus*.

Se requirieron concentraciones 10 a 20 veces superiores de Salvizol y 50 a 100 veces mayores de Teepol y nitrofurazina, siendo pues la potencia antibacteriana de estas drogas muy inferior a la de las tres primeramente mencionadas.

La sensibilidad del *M. pyogenes var. aureus* a estos antisépticos o quimioterápicos, inclusive la sustancia S-200,

CONCENTRACION MINIMA EFECTIVA DE VARIAS DROGAS PARA INHIBIR COMPLETAMENTE EL DESARROLLO BACTERIANO

mg/ml

Bacteria	S-200	Thiomero- sul (3Iec- bichate)	Nitrofr- mazina	Ceftri- do (Ce- topol Irixón)	Salvazol ¹
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> (origen bovino)	0,78			0,78	0,2
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> Cepa A	12,5	3,12	70		
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> Cepa B (resistente a penicilina, tetraciclina y cloranfenicol)	0,78	0,78	70	0,02	6,25
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> Cepa C (sensible a penicilina y eritromicina, resistente a otros) ...	1,56	1,56		1,25	25,0
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> Cepa D (resistente a antibióticos, excepto eritromicina)	0,78	0,78	70	0,02	
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>albus</i> Cepa E	3,12	1,58	10		30,0
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>albus</i> Cepa F (resistente a antibióticos, excepto eritromicina y proce- namicina)	0,78	3,12	70		
<i>Micrococcus pyogenes</i> hemolítico ...	0,10	0,25	1,25		
<i>Micrococcus lysodeikticus</i>	0,001	0,007	0,7		
<i>Escherichia coli</i>	620	18	150		
<i>Escherichia coli</i> patógeno	250		300	500	
<i>Haemophilus paraxiphi</i> A	620	18	300		

1 Detergento comercial.

2 N° N° -dianacetileno-N°, N° dioxotileno-bis-aminoquibaldino.

3 Antibióticos ensayados: penicilina, dihidroestreptomicina, aureomicina, tetracina, neomicina, cloranfenicol, polimitina, procainamicina, eritromicina, Albamicina-T, kanamicina, colistina, cefamandol.

aureus independiente de su grado de sensibilidad a los diferentes antibióticos.

Sobre otras bacterias gram-positivas, la actividad de la sustancia S-200 fue igual o superior a la del thiomerosul.

Sobre bacterias gram-negativas, como *E. coli* y *Salmonella*, la actividad

de la sustancia S-200 fue bastante inferior a thiomerosul y aún 2 a 4 veces inferior a la nitrofurazona.

2) **Efecto lisante.**—A diferencia de lo observado con hezamina, tomada como control, la cual tiene un alta poder lisante sobre el *M. lysodeikticus*, la sustancia S-200, en concentraciones

desde 1:3.000, hasta 1:100, no demostró ninguna actividad lisante. La turbidez estándar (350 en el fotocolorímetro), no se modificó absolutamente. Con lisozima, en cambio, la turbidez bajó a 160, cuando la concentración fue de 0,75 mcg/ml; 135 con la concentración de 0,50 mcg/ml y 240 con la concentración de 0,25 mcg/ml.

CONCLUSIONES

1) La sustancia S-200 posee un alto poder antibacteriano, siendo mucho mayor sobre gérmenes gram-positivos que sobre gram-negativos.

2) La actividad antibacteriana de la sustancia S-200, sobre gérmenes Gram-positivos es igual o superior a la del thiomerosal y el cetrímide y muy superior a la del Salvizol, el Teepol y la nitrofurazina. En cambio sobre gérmenes Gram-negativos su actividad es bastante inferior a la del thiomerosal y aún inferior a nitrofurazina.

3) La sustancia S-200 no produce ningún efecto lisante sobre el *M. lysodeikticus*.

SUMMARY

Antibacterial activity of a mercuric compound stearate sulphate (octadecyltrimethyl ammonium) mercuric (S-200)-was studied. It was found that S-200 produced a strong antibacterial effect which is more selective upon

gram-positive microorganisms than upon gram-negative germs.

The activity of S-200 on gram-positive bacteria was similar to or higher than thiomerosal and cetrímide and strongly higher than Salvizol, Teepol and nitrofurazine. On the other hand, activity on gram-negative germs was lower than thiomerosal and even nitrofurazine.

S-200 did not produce any lytic effect on *M. lysodeikticus*.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. NARANJO, P., DE NARANJO, E. e HIDALGO, G.: Estudio de un nuevo quimioterápico mercurial. *Rev. Ecuat. Med. y Cienc. Biol.* 7, 1964.
2. CERSHENFELD, L., and MICANICK, J. E.: Bactericidal and bacteriostatic properties of surface tension depressants. *Am. J. Pharam.*, 113: 306, 1941.
3. GLASSMAN, H. N.: Surface active agents and their application in bacteriology. *Bact. Rev.* 12: 105, 1943.
4. DAVIS, H. L. (Editor), Symposium. Mechanism and evaluation of antiseptics. *Ann. New York Acad. Sc.*, 52: 1, 1950.
5. RODRIGUEZ, F. E.: Mercurochrome and iodine as disinfectants of mucous membrane of mouth. *J. Am. M. A.* 91: 768, 1928.
6. ORTJINGEN, W. F. von, CALHOUN, O. V., BADERTSCHER, V. A., and PICKETT, R. E.: Comparative studies on mercurochrome and other antiseptics. *J. Am. M. A.* 99: 127, 1932.
7. RAHN, O.: Injury and death of bacteria by chemical agents. *Biodynamica*, Normandy, Mo., 1945.