



Formulaciones de sulfadiazina de plata al 1% en el tratamiento de quemaduras

Formulations of 1% silver sulfadiazine in the treatment of burns

Mariana Sosa ^a, María Fernanda Caunegre ^b.

(a) Sector Biofarmacia I&D. Laboratorio Farmacéutico de la División Abastecimientos de la D.N.S.FF.AA.

(b) Planta de Producción de Especialidades Farmacéuticas Sólidas Laboratorio Francisco Dorrego de ASSE.

RESUMEN

Este trabajo busca recopilar información sobre el empleo de preparados farmacéuticos para uso tópico conteniendo el principio activo Sulfadiazina de Plata al 1%. Su uso es extendido a los diferentes tipos de quemaduras. En quemaduras superficiales (tanto de primer como de segundo grado) el mayor objetivo es la curación con la menor aparición de cicatrices. En estas heridas lo fundamental es lograr la reepitelización. También es importante mantener las heridas húmedas para no favorecer la formación de cicatrices. En quemaduras profundas, no se da la reepitelización y formarán menos cicatrices si se realizan injertos. Los agentes tópicos se aplican actualmente durante el corto período entre que se realiza la escisión y luego el injerto. En pacientes pediátricos, cualquier quemadura por fluido caliente puede generar una lesión importante ya que su piel es más fina. Si bien los apósitos membranosos tienen mejor respuesta, en ciertas zonas del cuerpo es más fácil el uso de agentes tópicos. Con respecto a sus efectos adversos, si bien no hay mucha información al respecto, la plata podría entorpecer el proceso de curación y puede tener actividad citotóxica en las células huésped. Se ha reportado toxicidad renal con altas concentraciones de plata en sangre y orina. En cuanto a las asociaciones con clorhexidina, dado la posibilidad de que su presencia genere irritación en el área a tratar, consideramos que se debe priorizar el uso de la Sulfadiazina de Plata al 1% en crema solamente, sin asociarla a otros principios activos. De

ser necesario, realizar un previo lavado de las heridas con solución jabonosa a base de clorhexidina. Como conclusión, este producto puede usarse en los diferentes tipos de quemaduras; será trabajo del profesional tratante elegir en qué momento y como administrarla. Es importante considerar que se han descrito experiencias de reacciones adversas que no se deben desconocer al momento de la indicación.

PALABRAS CLAVE: Administración Tópica; Crema Para la Piel; Quemaduras; Sulfadiazina de Plata.

ABSTRACT

This work intends to collect information on the use of pharmaceutical preparations containing the active ingredient 1% Sulfadiazine Silver for topical use. Its use is extended to different types of burns. In superficial burns (both first and second degree) the greatest objective is healing with the least appearance of scars. In these wounds, the fundamental thing is to achieve re-epithelialization. It is also important to keep wounds moist so as not to favor the formation of scars. In deep burns, re-epithelialization does not occur and will form fewer scars if grafts are performed. Topical agents are currently applied during the short period between excision and then grafting. In pediatric patients, any burn caused by a hot fluid can generate a significant injury, since their skin is thinner. Although membranous dressings have a better response, in certain areas of the body it is easier to use topical agents. With reference to its adverse effects, although there is not much information about them, silver could

Recibido para evaluación: Octubre 2017

Aceptado para publicación: Febrero 2018

Correspondencia: 8 de octubre 3020. C.P. 11600. Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598)24876666 int. 1669.

E-mail de contacto: msosau@gmail.com

slow the healing process and may have cytotoxic activity in host cells. Renal toxicity has been reported with high concentrations of silver in blood and urine. Regarding the associations with chlorhexidine, given the possibility that its presence generates irritation in the area to be treated, we consider that only the use of Silver Sulfadiazine at 1% cream should be prioritized, without associating it with other active principles. If necessary, it should be performed a previous washing of the wounds with a soap solution based on chlorhexidine. In conclusion, this product can be used in different types of burns; It will be the job of the treating professional to choose when and how to administer it. It is important to consider that adverse reaction experiences have been described that should not be ignored at the time of its prescription.

KEY WORDS: Administration, Topical; Skin Cream; Burns; Silver Sulfadiazine.

DESARROLLO

Las heridas por quemaduras han estado presentes desde que el hombre descubrió el fuego, o incluso antes. Estas heridas se trataron inicialmente con productos naturales como plantas, aceite y miel. El uso de la plata comenzó con la introducción del compuesto Nitrato de plata al 0.2%, y fue primeramente mencionado en el "Chirurgische Bibliothek" publicado por Richter entre 1771 y 1797. Desde entonces, muchas concentraciones han sido empleadas, comenzando en 0.2% hasta 10%. La solución de Nitrato de plata al 0.5%, introducida por Moyer en 1965, resultó ser la concentración mínima con suficientes propiedades antibacterianas y su aplicación resultó en períodos menores de hospitalización, menos complicaciones y una mortalidad disminuida (1).

La Sulfadiazina de plata al 1% (SSD 1%) fue introducida por Charles Fox Jr. Este nuevo producto tenía un fuerte efecto antibacteriano, mejoró la tasa de supervivencia de pacientes severamente quemados y es menos cáustica en comparación con el Nitrato de plata. El éxito de la SSD 1% radica en su forma

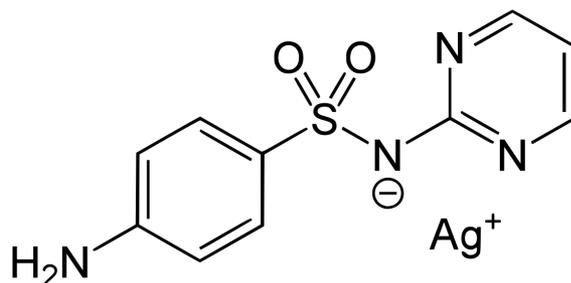


Figura 1. Estructura de la Sulfadiazina de Plata

de acción. La plata se une a aminoácidos, paredes celulares bacterianas, ADN e interfiere en la cadena respiratoria (2). Estos diferentes sitios de acción son los que permiten el resultado de un efecto antibacteriano de amplio espectro (principales bacterias responsables de las infecciones en las quemaduras: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. beta-hemolítico*, *P.aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Providencia* y *Serratia*; también ejerce acción sobre hongos, principalmente *C. albicans*) (3) y bajas tasas de resistencia (1). El mecanismo de acción de la sulfadiazina se debe a la inhibición de la síntesis del ácido fólico (4).

La colonización de la quemadura, seguida de septicemia, es la principal complicación en pacientes quemados.

Los antimicrobianos tópicos son sustancias químicas que, aplicadas directamente en la piel, inhiben el crecimiento o destruyen cualquier microorganismo, bien sean hongos o bacterias. Dentro de este término generalmente nos referimos a los que tienen actividad frente a estas últimas. Se dividen en antisépticos y antibióticos. Los antisépticos se aplican directamente sobre los organismos vivos, para eliminar los microorganismos existentes en las superficies cutáneo-mucosas previniendo la proliferación de los mismos. Los antibióticos tópicos son producidos por seres vivos o fabricados por síntesis y se utilizan principalmente para combatir las infecciones. Los antimicrobianos tópicos suponen una importante opción en la profilaxis y tratamiento de las infec-



ciones bacterianas superficiales primarias y secundarias. Los antibióticos para uso tópico poseen una más baja incidencia de toxicidad sistémica, de efectos secundarios y de desarrollo de resistencias que los antibióticos de uso parenteral. El antimicrobiano tópico ideal debe poseer un amplio espectro de acción, efecto antibacteriano rápido y prolongado, ser bactericida, difundir con facilidad a través de tejidos y detritus, con una mínima toxicidad, muy baja o nula incidencia de irritación o alergia y escasa actividad frente a la flora comensal de la piel (5,6).

EMPLEO EN QUEMADURAS SUPERFICIALES

El principal objetivo en todas las quemaduras es lograr la curación de la herida, con la menor cantidad posible de cicatrices. El tratamiento de las heridas por quemaduras va a depender de su profundidad. Cada tipo de herida debería tener una estrategia de tratamiento diferente. Se sabe que para tratar quemaduras de primer grado no se requiere ningún otro tipo de tratamiento, salvo el empleo de humectantes. Las quemaduras de segundo grado (quemaduras de espesor parcial superficial) han perdido la epidermis pero mantienen una adecuada cantidad de anexos de la piel (folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas) para permitir la reepitelización de la herida. En las quemaduras de espesor parcial superficial que curan entre 2 a 3 semanas, no se espera que resulten en cicatrices significativas. Las quemaduras de segundo grado que necesitan más de 2 a 3 semanas para curarse, generalmente desarrollan una cicatrización hipertrófica. Por lo tanto, el objetivo en el tratamiento de estas heridas superficiales es optimizar la extensión de la reepitelización y así permitir que la herida se cure lo más rápido posible. Numerosos estudios han demostrado que la reepitelización ocurre más rápido si la herida se mantiene húmeda. Los queratinocitos migran a través de la superficie de la herida de manera más rápida, si no encuentran barreras en su camino. Cuando la herida se seca y forma una costra (formada por fibrina y neutrófilos), las células

epiteliales deben digerir este exudado fibrinoso empleando fibrinolíticos y proteasas para liberar la superficie de la herida. Esta digestión enlentece la migración de células epiteliales y el tiempo de curación se retrasa. Cualquier agente tópico que mantenga un ambiente húmedo permite una curación epitelial más rápida y reduce las posibilidades de formación de cicatrices. La opción más simple, un ungüento o emulsión w/o (agua en aceite), es una preparación en la cual la cantidad de aceite excede a la cantidad de agua en la emulsión. Estas preparaciones preparadas con antibióticos de uso tópico, mantienen un ambiente húmedo y son los más comúnmente usados en heridas superficiales. Estos productos se deben retirar y volver a aplicar, 2 veces al día, lo cual puede llegar a ser muy doloroso (7).

EMPLEO EN QUEMADURAS PROFUNDAS

Las quemaduras de espesor parcial profundo y de espesor total requieren diferentes estrategias de tratamiento debido a que las heridas no se reepitelizarán, a menos que sean muy pequeñas. Las quemaduras profundas de cualquier tamaño formarán menos cicatrices si se tratan con escisión e injertos. El empleo de agentes antimicrobianos es minimizar la colonización bacteriana hasta que se proceda a realizar el injerto. Generalmente se emplean cremas de uso tópico con antimicrobianos de amplio espectro como la SSD 1%. Una crema es una emulsión de aceite en agua (o/w), en la cual la cantidad de agua excede a la cantidad de aceite. Son miscibles en agua. Los antimicrobianos como la SSD 1% fueron originalmente diseñados para cubrir grandes quemaduras de tercer grado durante semanas, en una época antes de que se adoptaran las técnicas de escisión quirúrgica. El objetivo en aquella época era minimizar la infección mientras la escara se separaba espontáneamente. Las escaras son las proteínas coaguladas de la piel quemada y otros tejidos y se adhieren fuertemente al tejido subyacente. Para que se separe del lecho de la herida, las bacterias deben invadir el tejido no

viable y el cuerpo debe depositar una barrera de tejido granuloso. Las bacterias lisan el tejido no viable usando proteasas. Por lo tanto las bacterias deben estar presentes para que ocurra la separación espontánea de la escara. En el pasado se esperaba a que el paciente no sucumbiera a la sepsis ocasionada a partir de la colonización por bacterias del lecho de la herida. Afortunadamente, este proceso lento y doloroso ha sido sustituido por escisión agresiva y procedimientos de injertos que reducen la exposición de pacientes a mediadores inflamatorios. Los agentes tópicos se aplican actualmente durante el corto período entre que se realiza la escisión y luego el injerto.

La SSD es uno de los agentes antimicrobianos más conocidos para el tratamiento de quemaduras. Se trata de una crema (emulsión o/w) que contiene un 1% de sulfadiazina de plata en forma micronizada (tamaño de partícula inferior a 10 μ , para evitar irritación al aplicar). El principio activo es una mezcla de nitrato de plata y sulfadiazina de sodio. Se forma un complejo de plata y propilenglicol, alcohol estearílico y miristato de isopropilo. El átomo de plata sustituye a un átomo de hidrógeno en la molécula de sulfadiazina. Se trata del agente antimicrobiano tópico más empleado en quemaduras superficiales y profundas. Es muy popular debido a que alivia rápidamente y tiene un amplio espectro de acción. Existen problemas mínimos con la SSD, lo cual explica su popularidad. Se debe evitar su uso en pacientes con alergia a las sulfas. La principal desventaja de este agente es que se ha reportado que perjudica la reepitelización, por lo tanto, su empleo en quemaduras de espesor parcial superficial es cuestionado. La crema ha demostrado cierta toxicidad en los fibroblastos en estudios in vitro. También deja un exudado amarillo-verdoso en la herida, causado por la mezcla del producto con las proteínas del suero de la escara húmeda. Este exudado se desprende cuando la herida se reepiteliza, como en cualquier escara (7).

EFECTOS ADVERSOS

Un estudio realizado en 2007 indica que la plata podría retrasar el proceso de curación de heridas y que la plata puede tener seria actividad citotóxica en varias células huésped. La literatura contiene varios estudios clínicos que pretenden demostrar los beneficios de la terapéutica con plata en la regeneración y curación de heridas. Sin embargo, hay muy poco publicado que demuestre como el ion plata influye en el lecho de la herida, o en que extensión es metabolizado o depositado en el tejido. Independientemente de la fuente de la que sea liberado el ion plata (soluciones, cremas, ungüentos), este es altamente tóxico para los queratinocitos y fibroblastos. Por lo tanto, se deberían considerar los efectos citotóxicos de la plata y los productos basados en la misma, en el momento de elegir estrategias para el cuidado específico de heridas (8).

Numerosas reacciones adversas y efectos secundarios se han reportado junto con un aumento a la resistencia a la SSD. Sumado a los efectos adversos de las sulfonamidas. La aplicación tópica prolongada de la crema de SSD 1% podría inducir argiria (enfermedad producida por exposición prolongada a la plata y se caracteriza por la coloración de la piel y algunos órganos en tonos grises, o gris azulado, sobre todo en zonas expuestas al sol), aunque nunca se ha reportado como resultado de aplicaciones tópicas. Se ha reportado toxicidad renal con altas concentraciones de plata en sangre y orina. La función renal mejoró al retirar la aplicación tópica de la crema. Se ha documentado leucopenia siguiendo aplicaciones prolongadas de SSD y puede ser secundaria a toxicidad medular. Estudios in vitro han demostrado que la SSD es citotóxica, pero dicha citotoxicidad puede reducirse controlando la liberación del principio activo. Aunque otros estudios in vivo no han encontrado evidencia de citotoxicidad y a pesar del hecho de que tras décadas de uso, la evidencia a favor de la citotoxicidad no es clara y que la SSD continúa siendo el principal producto de uso tópico empleado en las unidades



de quemados, varios efectos tóxicos observados confirman que la crema de uso tópico no debe ser empleada por períodos prolongados en heridas extensas (8).

La plata y la sulfadiazina se liberan lentamente de la sulfadiazina de plata después de la aplicación en la herida. La absorción de sulfadiazina es inferior al 10%, que posteriormente se elimina por vía urinaria. La concentración urinaria se encuentra entre 6 y 40 mg/100 mL. Se han obtenido concentraciones plasmáticas de 10-20 µg/mL, pero pueden obtenerse concentraciones más altas en caso de tratar áreas corporales más extensas. La máxima absorción de plata es inferior al 1% del contenido de plata de la crema.

Los estudios toxicológicos en ratas, cobayas y conejos no revelan efectos sistémicos después de la aplicación tópica. El tratamiento crónico con sulfadiazina de plata puede producir depósitos de plata (argirismo) en los órganos. Los estudios de teratogénesis en ratas y conejos no muestran signos de potencial teratogénico (4).

Tanto la crema como la suspensión de SSD 1%, son eficaces para el manejo de las quemaduras de segundo grado superficiales y profundas causadas por cualquier mecanismo, ya que no se reportaron pacientes con infección durante el periodo de 25 días de observación. La sintomatología acompañada a la quemadura también tuvo un comportamiento similar en ambos grupos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento, logrando la cicatrización de las lesiones en este periodo de tiempo (3).

POBLACIÓN PEDIÁTRICA

En la mayor parte de los centros de quemados en el mundo, una gran parte de la población de los pacientes son los niños. Dado que la piel en estos pacientes es más fina, por pequeña que sea la cantidad de un fluido caliente, puede provocar una quemadura muy seria. La prevención de infecciones y

la promoción de un ambiente húmedo para prevenir la profundización de la herida, actualmente forma la base del tratamiento de quemaduras en niños. Dado que existen varias opciones de diferentes materiales para recubrir las quemaduras y modalidades de tratamientos tópicos, no es sencillo determinar cuáles materiales se deben preferir para un tipo específico de herida. El análisis de estudios comparativos provee suficiente evidencia para concluir que los apósitos membranosos se desempeñan de mejor manera en ciertos parámetros de curación de heridas que las formulaciones de antisépticos en cremas. Por otro lado, la aplicación de los apósitos membranosos es dificultosa en ciertas zonas corporales como manos, rostro, cuello y genitales. Esto es una limitante en su aplicabilidad. Esta es una de las razones por la que la SSD 1% es todavía ampliamente empleada pues es un producto muy versátil, fácilmente aplicable en cualquier área corporal (9).

ASOCIACIONES

A nivel global, se encuentran diferentes combinaciones con otros antisépticos, como por ejemplo: Clorhexidina; Iodo; Edta.

En nuestro país se comercializan las siguientes presentaciones: Argenzil crema 1% (SSD 1%); Dermazina AG crema (SSD 1% y clorhexidina digluconato 0.2%); Sedansil crema (SSD 1% micronizada y clorhexidina digluconato 0.2%).

La clorhexidina es una biguanida catiónica que se utiliza como detergente. Las formas más comúnmente usadas son clorhexidina gluconato o digluconato ya que son las que cuentan con un espectro antimicrobiano amplio, son bactericidas y muy eficaces contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluyendo *Pseudomona aeruginosa*. A bajas concentraciones actúa inhibiendo las enzimas relacionadas con la membrana causando la fuga de componentes celulares, no se inactiva con la sangre o con proteínas séricas, a diferencia de la povidona yodada, no se absorbe y no es tóxica; a

concentraciones mayores causa desnaturalización de componentes citoplasmáticos (2).

A altas concentraciones, se ha visto que causa irritación del tejido conjuntivo y en otros tejidos sensibles. De todos modos, las reacciones de irritación e hipersensibilidad son frecuentes con clorhexidina a concentraciones recomendadas. Si bien se ha visto acción bactericida de Clorhexidina, tanto para bacterias Gram negativas, positivas y levaduras, la efectividad contra biofilms no es contundente. Estos estudios han sido realizados principalmente en la cavidad oral, no en heridas (2).

CONCLUSIONES

El producto SSD 1% puede usarse en los diferentes tipos de quemaduras (superficiales o profundas); será trabajo del profesional tratante elegir en qué momento y como administrarla. Es importante considerar que se han descrito experiencias de reacciones adversas que no se deben desconocer al momento de la indicación.

Se debe controlar la posibilidad de infecciones bacterianas en las heridas provocadas por quemaduras de cualquier origen. Debido a experiencias de reacciones y efectos adversos con SSD 1%, sería apropiado considerar la posibilidad de efectos tóxicos por la plata en pacientes quemados.

En cuanto a las asociaciones con clorhexidina, dado la posibilidad de que su presencia genere irritación en el área a tratar, consideramos que se debe priorizar el uso de la SSD 1% en crema solamente, sin asociarla a otros principios activos. De ser necesario, se podrá realizar un previo lavado de las heridas con solución jabonosa a base de clorhexidina.

REFERENCIAS

- (1) Heyneman A, Hoeksema H, Vandekerckhove D, Pirayesh A, Monstrey S. The role of silver sulphadiazine in the conservative treatment of partial thickness burn wounds: A systematic review. *Burns* 2016; 42(7):1377-1386.
- (2) Percival SL, Finnegan S, Donelli G, Vuotto C, Rimmer S, Lipsky BA. Antiseptics for treating infected wounds: Efficacy on biofilms and effect of pH. *Crit Rev Microbiol* 2016; 42(2):293-309.
- (3) Hernández R, Garibay M. Sulfadiazina de plata en crema versus suspensión tópica en quemaduras de segundo grado. *Rev Mex Pediatr* 2011; 78(2):56-60.
- (4) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica N° 53324. Flammazine 10 mg/g crema. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/53324/FichaTecnica_53324.html.pdf [Consulta 28/09/17].
- (5) Trejos N, Tello M. Validación de una metodología analítica por HPLC para la cuantificación de sulfadiazina de plata en crema. *Rev colomb cienc quim farm* 2008; 37(2):191-99
- (6) Porras-Luque JI. Antimicrobianos tópicos en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98 Suppl 1:29-39.
- (7) Greenhalgh DG. Topical Antimicrobial Agents for BurnWounds. *Clin Plast Surg* 2009; 36(4):597-606.
- (8) Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. *Burns* 2007; 33(2):139-48.
- (9) Vloemans AF, Hermans MH, van der Wal MB, Liebrechts J, Middelkoop E. Optimal treatment of partial thickness burns in children: A systematic review. *Burns* 2014; 40(2):177-190.