

Uso de antisépticos y potencial riesgo de resistencia antimicrobiana

*Autoras: Q.F. María Francisca Aldunate, Q.F. Jessica Cárdenas Hernández
Revisor: M.Sc. Q.F. Paulina Encina Contreras*

Los biocidas, son aquellas sustancias químicas como: antisépticos, desinfectantes y preservantes, que no tienen actividad específica sobre un grupo microbiano en particular y con cuya aplicación se espera disminuir, neutralizar o eliminar la carga de microorganismos en el ambiente, a niveles inofensivos. Una misma sustancia es capaz de afectar diferentes grupos de microorganismos y distintos blancos celulares de forma simultánea, por lo que se considera inespecífica, a diferencia de un antibiótico, por ejemplo, el cual se dirige a un grupo bacteriano particular y a un blanco celular específico. Dentro de la categoría de biocidas, el término desinfectante se utiliza cuando es usado sobre objetos o superficies, mientras que el de antiséptico, cuando se aplica sobre tejidos vivos¹.

El uso generalizado de los biocidas, tanto en las industrias de fabricación farmacéutica, cosmética y alimentaria, por señalar algunas, como en el área clínica, y actualmente en la población general, a causa de la pandemia por COVID-19, ha generado preocupación sobre la generación de resistencia de microorganismos y su posible resistencia cruzada con antibióticos². La resistencia bacteriana a los biocidas fue descrita en las décadas de 1950 y 1960 y ha ido en aumento. Algunos mecanismos de resistencia que

las bacterias utilizan frente a los antibióticos, también los emplean en contra de los biocidas, por lo tanto, el uso de estos ingredientes activos puede tener el potencial de seleccionar cepas bacterianas que también son resistentes a antibióticos clínicamente importantes, lo que se suma al problema de la resistencia a los antibióticos³.

En el entorno de la atención médica, donde las prácticas de control de infecciones son multifacéticas e incluyen el uso de antisépticos, antibióticos y desinfección frecuente, es difícil identificar la fuente de resistencia a los antibióticos o cuantificar el impacto de los antisépticos en la selección, supervivencia y diseminación de cepas bacterianas resistentes a éstos³.

En el presente artículo, nos enfocaremos en la evidencia de la contribución de los antisépticos en la generación de la resistencia a antibióticos.

Los antisépticos se clasifican en diferentes familias, dentro de las cuales las principales son: alcoholes, amonios cuaternarios, helofenoles, yodo y yodóferos, bisfenoles, biguanidas y compuestos basados en cloro. A continuación se realizará una breve descripción de cada una de ellas, y de la evidencia disponible en relación a su potencial de producir resistencia a los antibióticos.

a. Alcoholes

Los principales representantes de esta familia son el etanol y el alcohol isopropílico. En general, el alcohol isopropílico se considera un poco más eficaz contra las bacterias y el alcohol etílico es más potente contra los virus; sin embargo, esto depende de las concentraciones tanto del agente activo como del microorganismo. Por ejemplo, el alcohol isopropílico tiene mayores propiedades lipofílicas que el alcohol etílico y es menos activo contra virus hidrofílicos (por ejemplo, poliovirus). Generalmente, la actividad antimicrobiana de los alcoholes es significativamente menor a concentraciones por debajo del 50% y es óptima en el rango del 60 al 90%⁴. No obstante, han sido descritas algunas bacterias resistentes a los alcoholes, tales como *Bordetella pertusis*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Staphylococcus aureus*¹.

Etanol: Los alcoholes exhiben una actividad antimicrobiana rápida de amplio espectro contra bacterias vegetativas (incluidas micobacterias), virus y hongos, pero no son esporicidas⁴. El mecanismo de acción antimicrobiano del alcohol se considera inespecífico. Se cree que tiene múltiples efectos tóxicos sobre la estructura y el metabolismo de los microorganismos, principalmente causados por la desnaturalización y coagulación de proteínas. El grupo hidroxilo reactivo del alcohol (-OH) forma fácilmente enlaces de hidrógeno con las proteínas, lo que conduce a la pérdida de estructura y función, provocando la precipitación de proteínas y otras macromoléculas. El alcohol también produce lisis de la membrana citoplásmica bacteriana, que libera el contenido celular y conduce a la inactivación bacteriana. Debido a la velocidad de acción del alcohol y los múltiples efectos tóxicos inespecíficos, los microorganismos tienen dificultades para desarrollar resistencia al alcohol. Cabe destacar que los investigadores han intentado desarrollar bacterias tolerantes al alcohol para su uso en la producción de biocombustibles y aplicaciones de biotecnología de bebidas. Se ha demostrado que una de las bacterias más tolerantes al alcohol, *Lactobacillus*, crece en presencia de hasta un 13% de alcohol, que es

mucho más bajo que las concentraciones de alcohol presentes en los productos antisépticos para el cuidado de la salud, los cuales contienen al menos un 60% de alcohol y las bacterias no pueden crecer en esta concentración relativamente alta de alcohol. Además, el alcohol se evapora fácilmente después de la aplicación tópica, por lo que no queda ningún residuo antiséptico significativo en la piel que pueda contribuir al desarrollo de resistencia³.

Alcohol Isopropílico: No existen informes de resistencia bacteriana al alcohol isopropílico. Como el etanol, su mecanismo de acción antimicrobiano es inespecífico, principalmente causado por la desnaturalización y coagulación de proteínas. Las altas concentraciones de alcohol isopropílico son tóxicas para la mayoría de los microorganismos debido a su alta demanda de oxígeno y sus características disruptivas de la membrana. Debido a la velocidad de acción del alcohol isopropílico y los múltiples efectos tóxicos inespecíficos, los microorganismos tienen dificultades para desarrollar resistencia. Incluso, las cepas tolerantes a este antiséptico no podrían sobrevivir en los productos para el cuidado de la salud que contendrían al menos un 70% de este activo. Además, al igual que etanol, el alcohol isopropílico se evapora fácilmente después de la aplicación tópica, por lo que no queda ningún residuo antiséptico en la piel que pueda contribuir al desarrollo de resistencias. En consecuencia, es poco probable que se genere resistencia como resultado del uso de estos antisépticos para el cuidado de la salud³.

b. Compuestos amonio cuaternario

A grandes rasgos, los derivados del amonio cuaternario funcionan como tensoactivos (una parte de la molécula es polar y otra no polar), lo que les permite unirse de forma irreversible a fosfolípidos y proteínas de membrana e, incluso, la porción hidrofóbica puede insertarse dentro de la membrana, lo cual provoca una alteración de la permeabilidad de esta y una disfunción de la cadena respiratoria¹. Los antisépticos de esta familia más utilizados son el cloruro de benzalconio y el cloruro de benzetonio.

Cloruro de Benzalconio: Aunque se necesitan datos adicionales, estudios de Reverdy et al., Dussau et al. y Behr et al., demostraron una relación entre el aumento de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de *S. aureus* y el β -lactámico oxacilina y el uso de cuatro antisépticos: clorhexidina, cloruro de benzalconio, hexamina y acriflavina. Los genes que codifican una mayor tolerancia a los compuestos amonio cuaternario pueden estar muy extendidos en las especies de estafilococos asociados a los alimentos⁴.

Cloruro de Bencetonio (Hiamina): Los datos de resistencia de estudios sobre susceptibilidad bacteriana al cloruro de bencetonio y antibióticos examinan pocas especies bacterianas, por lo que no brindan información sobre el nivel de exposición a este antiséptico y no son adecuados para definir el potencial para el desarrollo de resistencia y resistencia cruzada a los antibióticos³.

Desde la década de los 50 del siglo pasado, fueron informadas las primeras cepas bacterianas capaces de adquirir resistencia hacia los derivados del amonio cuaternario, y se demostró la capacidad de estos microorganismos de modificar la composición lipídica de las células para sobrevivir a la exposición a estos compuestos. Algunos ejemplos de estas cepas son: *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*¹.

c. Halofenoles

Cloroxilenol: Tiene acción bactericida. Su mecanismo de acción ha sido poco estudiado, a pesar de su uso generalizado durante muchos años, sin embargo, debido a su naturaleza fenólica, se esperaría que tuviera un efecto sobre las membranas microbianas⁴. En relación al potencial de desarrollo de resistencia al cloroxilenol y resistencia cruzada a los antibióticos, no hay información suficiente, aunque se sabe que la *P. aeruginosa* y muchos mohos son muy resistentes¹.

d. Yodo y Yodóforos

El yodo es bactericida, fungicida, tuberculicida, virucida y esporicida. Las soluciones acuosas son generalmente inestables; en solución, al menos siete especies de yodo están presentes en un equilibrio complejo, siendo el yodo molecular (I_2) el principal responsable de la eficacia antimicrobiana. Estos problemas se superaron mediante el desarrollo de yodóforos ("portadores de yodo" o "agentes liberadores de yodo"); los más utilizados son la povidona yodada y el poloxámero yodado, tanto en antisépticos como en desinfectantes. Los yodóforos son complejos de yodo y un agente solubilizante o vehículo, que actúa como depósito del yodo activo "libre". Aunque se mantiene la actividad germicida, los yodóforos se consideran menos activos contra ciertos hongos y esporas que las tinturas. Al igual que el cloro, la acción antimicrobiana del yodo es rápida, incluso a concentraciones bajas, pero se desconoce el modo de acción exacto. El yodo penetra rápidamente en los microorganismos y ataca grupos clave de proteínas (en particular, los aminoácidos libres de azufre cisteína y metionina), nucleótidos y ácidos grasos, lo que culmina en la muerte celular. Se sabe menos acerca de la acción antiviral del yodo, pero los virus no lipídicos y los parvovirus son menos sensibles que los virus con envoltura lipídica⁵. En relación a la resistencia antimicrobiana, hay información del hallazgo de Anderson et al. sobre contaminación de antisépticos yodóforos con *Pseudomonas*³, y se ha descrito resistencia de cepas de *Acinetobacter baumannii* y *Mycobacterium tuberculosis* con compuestos halogenados¹.

e. Bisfenoles

Triclosán: Exhibe actividad contra las bacterias gram-positivas⁴. El mecanismo de acción no solo se limita a la generación de alteraciones en la membrana bacteriana, sino que el triclosán puede ser absorbido por difusión hacia el citoplasma bacteriano y afectar directamente las vías metabólicas de síntesis de ácidos grasos, inhibiendo enzimas como la NADH-

reductasa dependiente de ácidos grasos¹. En cuanto a la resistencia, además de la actividad de eflujo bacteriano, se han descrito otros mecanismos que también pueden contribuir a reducir la susceptibilidad a este compuesto. A bajas concentraciones, el triclosán puede inhibir una enzima bacteriana esencial (proteína portadora enoil-acil reductasa) involucrada en la síntesis de ácidos grasos. En bacterias, se han identificado cuatro reductasas de proteína portadora enoil-acil: FabI, FabK, FabL y FabV. Varios estudios recientes han caracterizado aún más el efecto del triclosán sobre las reductasas de la proteína transportadora enoil-acil en diferentes especies bacterianas, que confirmaron que: la sobreexpresión del gen FabI da como resultado una menor susceptibilidad al triclosán en *S. aureus* y FabV puede conferir resistencia en *Pseudomonas aeruginosa*. También, se refutó la teoría que FabK de *Enterococcus faecalis* es responsable de la resistencia inherente al triclosán de este organismo. En conjunto, estos estudios sugieren que algunas bacterias tienen múltiples mecanismos que pueden usarse para sobrevivir en presencia de este activo y demuestran la capacidad del triclosán para alterar la susceptibilidad a los antibióticos. La exposición al triclosán cambia la actividad de la bomba de salida, un mecanismo de resistencia bacteriana inespecífica común³. Se ha descrito resistencia frente a algunas cepas de *Staphylococcus aureus*¹.

f. Biguanidas:

Clorhexidina: La clorhexidina es probablemente el biocida más utilizado en productos antisépticos, en particular en productos para el lavado de manos y orales, pero también como desinfectante y conservante. Esto se debe en particular a su eficacia de amplio espectro, su sustantividad para la piel y su baja irritación. Es de destacar que se ha descrito la irritabilidad y, en muchos casos, puede ser específica del producto. A pesar de las ventajas de la clorhexidina, su actividad depende del pH y se

reduce mucho en presencia de materia orgánica⁴.

Clorhexidina es un agente bactericida y su actividad antiviral es variable³. Las bombas de eflujo mediadas por plásmidos son mecanismos de resistencia particularmente importantes a este activo⁴. Científicos han identificado cepas clínicas de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a la clorhexidina que también tienen resistencia cruzada al colistimetato de sodio. Nuevas investigaciones señalan que la exposición a la clorhexidina conlleva resistencia estable al antibiótico colistimetato de sodio⁶. Adicionalmente, hay reportes de resistencia con cepas de *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella oxytoca*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus* sp. y *Staphylococcus aureus*¹.

g. Compuestos basados en cloro:

Ácido hipocloroso: El ácido hipocloroso (HOCl) que se usa específicamente para desinfectantes de manos es efectivo a concentraciones de 100 a 200 ppm⁷. El HOCl es un poderoso agente oxidante. En solución acuosa, se disocia en H⁺ y OCl⁻, desnaturando y agregando proteínas. También destruye los virus por cloración al formar cloraminas y radicales centrados en nitrógeno, lo que da como resultado rupturas del ADN monocatenario y bicatenario, lo que convierte al ácido nucleico en inútil y al virus en inofensivo. El HClO actúa como desinfectante bactericida, pues penetra fácilmente la célula bacteriana a través de la membrana citoplasmática y actúa sobre proteínas y ácidos nucleicos de los microorganismos; oxida grupos sulfhídricos (-SH) y ataca grupos aminos, indoles y al hidroxifenol de la tirosina. Se ha descrito resistencia a los compuestos halogenados (basados en yodo o cloro) en cepas de *Pseudomonas*, *Acinetobacter baumannii* y *Mycobacterium tuberculosis*¹.

Conclusiones:

El uso indiscriminado de biocidas, en particular los antisépticos, puede contribuir a la aparición de cepas bacterianas multirresistentes y a la aparición de resistencia cruzada con antibióticos.

A pesar de que no hay suficiente evidencia, ya que las medidas de control de infecciones incluyen el uso de diferentes agentes que incluyen antisépticos y antibióticos, entre otros, haciendo difícil la identificación de la fuente de resistencia a los antibióticos, hay hallazgos que han sido estudiados y se deben tener en consideración para la contención de la resistencia a los antimicrobianos.

Por último, considerando la cantidad y diversidad de agentes antimicrobianos y que sus usos en el área clínica pueden ser diversos, no hay que olvidar que estos mismos pueden formar parte de productos con finalidad cosmética, los cuales son utilizados masivamente por toda la población, lo que es un elemento sumatorio para la problemática del fenómeno de resistencia. El año 2020, producto de la pandemia COVID-19, el uso de productos con actividad antimicrobiana, como el alcohol gel, aumentó considerablemente, de manera que la Autoridad Sanitaria, con el objetivo de mejorar el acceso a la población y darle una categoría sanitaria, estableció para este tipo de productos una clasificación de cosméticos especiales, con finalidad exclusiva de "higienizantes de manos", de acuerdo a las exigencias reglamentarias y técnicas establecidas en la Resolución Exenta 199/2021 del Ministerio de Salud⁸. Recomendaciones para el correcto uso de estos productos se entregaron en la nota informativa "Recomendaciones para la adquisición segura y la correcta utilización de los productos sanitarios tópicos a base de alcohol" disponible en el enlace <https://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2020/03/Alerta%2031-03-2020.pdf>.

REFERENCIAS:

1. Chacón-Jiménez L, Rojas-Jiménez K. Resistencia a desinfectantes y su relación con la resistencia a los antibióticos. *Acta méd. Costarric* [En línea] 2020; 62(1). Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022020000100007#:~:text=En%20los%20%C3%BAltimos%20a%C3%B1os%20se,y%20supervivencia%20de%20microorganismos%20resistentes
2. Cabrera C, Gómez R, Zúñiga A. La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes. *Colombia médica* [En línea] 2007;38(2):149-158. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v38n2/v38n2a07.pdf>
3. US Federal Register. [En línea]. Safety and Effectiveness of Health Care Antiseptics; Topical Antimicrobial Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Proposed Amendment of the Tentative Final Monograph; Reopening of Administrative Record. Disponible en: <https://www.federalregister.gov/documents/2015/05/01/2015-10174/safety-and-effectiveness-of-health-care-antiseptics-topical-antimicrobial-drug-products-for>. (Consultada 19/04/2021).
4. McDonnell G, Russel AD. Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(1):147-179. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88911/>
5. PubChem [En línea]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004. PubChem Compound Summary for CID 807, Iodine [Citado: 02/10/2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Iodine>
6. Medscape. [En línea] Pullen L. La clorhexidina se vincula a resistencia de colistimetato de sodio. [Publicado: 19/11/2016; Citado: 15/03/2021] Disponible en: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5900920>
7. Block M, Rowan B. Hypochlorous Acid: A Review. *J Oral Maxillofac Surg*. [En línea] 2020;78(9):1461-1466. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7315945/#:~:text=An%20ideal%20disinfectant%20and%20sanitizer,maxillofacial%20surgery%20\(OMS\)%20office.&text=HOC1%20is%20a%20powerful%20oxidizing%20agent](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7315945/#:~:text=An%20ideal%20disinfectant%20and%20sanitizer,maxillofacial%20surgery%20(OMS)%20office.&text=HOC1%20is%20a%20powerful%20oxidizing%20agent)
8. Ministerio de Salud. [En línea] Resolución 199 exenta. Declara que productos destinados a la higiene de manos, con ingredientes de acción antibacteriana, corresponden a un cosmético especial. Establece requisitos e ingredientes para su rotulación y promoción. [publicado: 26/02/2021; citado: 15/03/2021]. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/havegar?idNorma=1156773>