

# ¿Resistencias bacterianas a la clorhexidina y otros biocidas?

Separando riesgos reales y ficticios

## ¿Resistencias bacterianas a la clorhexidina y otros biocidas? Separando riesgos reales e imaginarios

Las resistencias adquiridas de microorganismos patógenos a antibióticos constituyen un tema bien documentado, y reconocido como de enorme impacto e importancia globales en los informes de la OMS:

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1)

Pero tales informes, ni los de otras agencias internacionales, rara vez mencionan siquiera las resistencias a los biocidas.

Es importante distinguir, en todo caso, entre resistencias intrínsecas y extrínsecas. Las primeras son propias de la morfología y fisiología de cada microorganismo y, como tales, siempre han estado y estarán presentes. Por ejemplo, las bacterias Gram Negativas son, y siempre han sido, más resistentes a la mayoría de desinfectantes que las Gram Positivas, mientras que las micobacterias lo son más aún que las Gram Negativas. En estos casos, es probablemente más adecuado hablar de “tolerancia” que de “resistencia” a biocidas. Las que nos ocupan y preocupan son las resistencias extrínsecas que, como en el caso de los antibióticos, puedan ser adquiridas y transmitidas entre microorganismos gracias a la presión selectiva que ejerce la presencia ambiental de sustancias antimicrobianas y, por tanto, pudieran suponer una amenaza creciente. ¿Se da realmente ese fenómeno entre los desinfectantes y antisépticos? ¿Y es, o puede llegar a ser, preocupante?

Un extenso informe del 2009 de la Comisión Europea sí llama la atención sobre tales resistencias, pero en el sentido de que una sobreexposición global a biocidas podría promover y exacerbar las resistencias a algunos antibióticos, pero no al revés: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihp/docs/scenihp\\_o\\_021.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihp/docs/scenihp_o_021.pdf).

La causa reside en que algunos mecanismos de resistencia bacteriana pueden ser comunes a ambos grupos de antimicrobianos:

**Table 8 Bacterial mechanisms of resistance to biocides**

Mechanisms	Nature	Level of susceptibility to other biocides <sup>1</sup>	Cross-resistance
Permeability	intrinsic (acquired)	no	yes
Efflux	intrinsic/acquired	reduced	yes
Degradation	acquired/intrinsic	reduced	no
Mutation (target site)	acquired	reduced	no <sup>2</sup>
Phenotypic change	Following exposure	reduced	yes
Induction (stress response)	Following exposure	variable	yes

<sup>1</sup> to other biocides - level of susceptibility defined according to the concentration of biocides

<sup>2</sup> not to other biocide, but cross-resistance with specific antibiotics

Aparentemente, el uso de concentraciones y/o tiempos de exposición desinfectantes sub-letales, no sólo permite la supervivencia de bacterias, sino que contribuye a seleccionar aquellas cepas ligeramente más tolerantes a esos biocidas aplicados, y los mecanismos asociados a tal tolerancia pueden revelarse como mucho más eficaces, de hecho, frente a antibióticos. De todas formas, estudios muy recientes muestran que estas asociaciones de “resistencias cruzadas” afectan a una proporción muy baja de biocidas y antimicrobianos:

**“A pesar de que algunos trabajos han descrito una asociación entre resistencia a antibióticos y eficacia disminuida de antisépticos y desinfectantes, esta asociación ha sido sólo observada en un 4,7% de tándems antibiótico/biocida, para una amplia muestra de bacterias presentes en la UCI, mientras que no se ha encontrado correlación positiva en el resto, e incluso sí se han observado correlaciones negativas (bacterias resistentes a antibióticos que muestran sensibilidad aumentada frente a biocidas, N. del T).”**

*Is There A Correlation Between Antibiotic Resistance and Decreased Susceptibility to Biocides in Different Genus of Bacterial Genera?*

*J Antibiot Res 1(1): 102. 2015.*

Parece ser, pues, un fenómeno a vigilar, pero no una preocupación cuantitativamente relevante.

¿Pero, independientemente de un eventual incremento de la resistencia a antibióticos, la extensión de estas cepas relativamente “tolerantes” puede afectar a las políticas de desinfección? No lo parece pero, para explicarlo, debemos profundizar un poco en los mecanismos de acción de los biocidas, muy diferentes a los de los antibióticos. La actividad de los biocidas depende, por encima de otros factores, de dos que son fundamentales:

1. Concentración de biocidas
2. Tiempo de exposición a éstos

Tal y como se relata en otro informe de la Comisión Europea:

**“... la combinación de tiempo de contacto y concentración determina el resultado en términos de reducción microbiana. Esto se conoce como concepto CT y, dentro de ciertos límites de tiempo y concentración, el producto de ambos factores define una**

constante de una eficacia característica. Así, podemos obtener el mismo resultado con una alta concentración de desinfectante durante un tiempo de contacto corto, o con una concentración más baja durante un mayor tiempo de contacto.”

[http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihp/docs/scenihp\\_o\\_020.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihp/docs/scenihp_o_020.pdf)

El gran problema es que, sobre todo en desinfección de superficies, los tiempos de exposición están muy prefijados: corresponden a los tiempos de secado de la formulación sobre dichas superficies:

**“Los tiempos de acción rápidos son importantes, ya que nos dan la confianza de que estamos eliminando los patógenos nosocomiales más comunes y prevalentes antes de que la solución pueda secarse o aclararse, y antes de que pacientes o personal puedan volver a entrar en contacto con la superficie. Idealmente, el tiempo de contacto debe ser mayor o igual al tiempo de acción (según ensayos normativos de eficacia, N. del T.).”**

*Selection of the Ideal Disinfectant. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014 Jul;35(7):855-65.*

Pero la concentración de biocidas es, obviamente, el principal factor en el precio de un producto desinfectante o antiséptico. Debido a ello, el mercado está inundado de productos baratos, pero de baja concentración biocida y que, por tanto, no son eficaces en tiempos de secado realistas. Y ello puede tener graves consecuencias:

**“La eficacia de los biocidas en la eliminación de contaminantes bacterianos en las instalaciones sanitarias debe ser cuestionada, debido al extendido y creciente uso de productos que contienen bajas concentraciones de biocidas o poseen escasa actividad bactericida, y la consecuente selección de las bacterias menos susceptibles tras esa exposición.”**

**“Si el procedimiento falla o los regímenes de limpieza y desinfección no se respetan en la práctica, por ejemplo, tras el uso de concentraciones o tiempos inadecuados, o por la falta de limpieza previa a la desinfección, entonces contaminantes microbianos sobrevivirán. La actual evidencia científica muestra que es probable que esos supervivientes muestren cierto grado de resistencia.”**

*Bacterial resistance to biocides in the healthcare environment: should it be of genuine concern?*

*Journal of Hospital Infection (2007) 65(S2) 60–72*

No parece improbable que la creciente frecuencia de brotes por bacterias Gram Negativas haya sido favorecida por esta presión selectiva, dada su mayor resistencia intrínseca frente a la desinfección. En todo caso, la conclusión lógica parece ser que la desinfección no es algo que se pueda realizar a medias: si decidimos desinfectar un entorno, es preciso garantizar la eficacia del procedimiento, para no conceder ventaja ecológica a los microorganismos más resistentes.

Así pues, las resistencias frente a biocidas (las intrínsecas, al menos) existen pero, ¿es esperable que se produzca un progresivo desarrollo de éstas que ponga en jaque la eficacia de desinfectantes y/o antisépticos, como está ocurriendo con los antibióticos? La cuestión está planteada desde hace ya décadas, y no parece que deba preocuparnos. La tolerancia a biocidas se cuantifica usualmente en función de su CMI (Concentración Mínima Inhibitoria, es decir, aquella a la que se inhibe el crecimiento bacteriano durante 24 horas y en condiciones de cultivo). La realidad es que desinfectantes y antisépticos se emplean en condiciones ambientales bien diferentes, a concentraciones muy superiores (en varios órdenes de magnitud) y durante sólo breves minutos de exposición:

**“Se han confirmado incrementos de CMI, en particular para estafilococos. Sin embargo, pocos estudios han ido más allá en investigar concentraciones bactericidas más altas o diluciones reales de uso de productos, que suelen contener concentraciones de biocidas significativamente mayores o atributos en su formulación que pueden incrementar la eficacia del producto; en muchos casos, dichos cambios en las CMIs ya han mostrado no ser significativos. Los mecanismos de eflujo son de reconocida importancia en la resistencia a antibióticos, pero es cuestionable que los incrementos observados en las CMIs de los biocidas puedan tener implicaciones clínicas para la desinfección de la piel o de superficies inertes.”**

*Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance.*

*CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, Jan. 1999, p. 147–179*

En efecto, y al contrario de lo que ocurre con las pequeñas dosis activas de los antibióticos, el modo de acción de desinfectantes y antisépticos requiere anegar literalmente los microorganismos con grandes cantidades de producto. Es por ello que siempre se emplean sobre superficies (ambientales, de instrumentos, cutáneas, etc.), y que su eficacia se limita en principio al tiempo “húmedo” (no deja de tratarse de una inmersión en el producto). No es esperable que en esas condiciones todas las bombas de eflujo que se puedan encontrar en la membrana de las bacterias (el mecanismo de resistencia más conocido) puedan servirles de mucho. Es como esperar que un chubasquero nos mantenga a salvo durante la práctica del submarinismo.

Muy particularmente, el uso cada vez más extendido de la clorhexidina como antiséptico hospitalario de elección ha levantado algunas voces de alerta. ¿No deberíamos restringir su uso, a fin de evitar que las bacterias “se adapten”? A día de hoy, esa preocupación parece, en el mejor de los casos, exagerada. Y seguramente derivada de la ya comentada confusión con los mecanismos de acción de los antibióticos, incluso de algunos con los que habitualmente se asocia, como la mupirocina (coadyuvante habitual en la descolonización de pacientes portadores de SARM).

Mecanismos de “resistencia” a la CHG, como los ya descritos, pueden darse, en efecto, en microorganismos causantes de bacteriemias:

**“En conclusión, en el presente estudio, *S. epidermidis* aislado a partir de infecciones clínicas mostró una mayor prevalencia de genes codificadores de resistencias frente a amonios cuaternarios, así como menor susceptibilidad frente a clorhexidina, comparado con cepas comensales.”**

*Decreased susceptibility to chlorhexidine and prevalence of disinfectant resistance genes among clinical isolates of Staphylococcus epidermidis. APMIS. 2014 Oct;122(10):961-967*

Pero potentes y recientes estudios parecen indicar que la promoción de estas resistencias no parece ocurrir tan fácil ni frecuentemente:

**“En el contexto de un estudio clínico poblacional, randomizado por clusters, durante el cual se trató con clorhexidina a más de 10.000 soldados, no encontramos asociación entre su uso extendido y la prevalencia de cultivos de SARM resistente a dicha clorhexidina. En términos generales, la prevalencia de resistencias a clorhexidina durante el periodo de dos años fue baja (1,6%), y el aislamiento de cultivos resistentes no pareció incrementarse con el tiempo. Es más, el 70% de tales cultivos resistentes fueron obtenidos de individuos pertenecientes a grupos que no recibieron clorhexidina.”**

**“En resumen, hemos encontrado que el uso extensivo de clorhexidina en un estudio poblacional llevado a cabo entre una población de alto riesgo no se asoció a la emergencia de SARM resistente a la clorhexidina.”**

*Prevalence of Chlorhexidine-Resistant Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus following Prolonged Exposure Antimicrob Agents Chemother. 2014 Aug;58(8):4404-10.*

Es más, se habla de “incremento” de la resistencia cuando la CMI (Concentración Inhibitoria Mínima) de clorhexidina pasa de 2 µg/mL a 4 µg/mL, p. ej., en *Staphylococcus*:

<http://jac.oxfordjournals.org/content/early/2012/07/24/jac.dks284.full.pdf>

Pero, sin embargo, los productos empleados más habitualmente en antisepsia de pacientes quirúrgicos y/o críticos contienen **concentraciones de CHG que oscilan entre 20.000 µg/mL y 40.000 µg/mL, es decir, 10.000 veces más.**

En consecuencia, todo indica que, en el caso de la clorhexidina, se repite de nuevo el modelo que ya hemos comentado, en el que las variaciones de CMI, intrínsecas o extrínsecas, están muy lejos de tener implicaciones clínicas. De hecho, vienen usándose sin grandes problemas en aplicaciones clínicas desde hace unos 60 años, algo inalcanzable para un antibiótico. Y, aunque es importante mantener la vigilancia sobre estos aspectos, debemos sopesar primordialmente el principal de los criterios, que es la protección del paciente, quirúrgico y crítico, frente a la infección nosocomial:

**“... es importante observar que una “susceptibilidad reducida” a la CHG no se traduce necesariamente en una disminución de su eficacia antimicrobiana, siempre que el biocida sea empleado a la concentración de aplicación adecuada.”**

*Reducing the risk of surgical site infections: Does chlorhexidine gluconate provide a risk reduction benefit? American Journal of Infection Control 41 (2013) S49-S55*

**“Aunque la descolonización universal con mupirocina es eficaz en la reducción de SARM, esta estrategia no está recomendada, debido a la promoción de resistencias. Sin embargo, la higiene diaria con clorhexidina representa una intervención relativamente poco costosa y de alto rendimiento, que debe ser adoptada.”**

*Reducing Transmission of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus and Vancomycin-Resistant Enterococcus in the ICU—An Update on Prevention and Infection Control Practices JCOM May 2014 Vol. 21, No. 5*

En resumen:

- Las bacterias disponen de mecanismos variables de resistencia, y algunos de ellos, como las bombas de eflujo, pueden ser comunes entre unos pocos tipos de antibióticos y de biocidas (desinfectantes y antisépticos).
- La principal preocupación al respecto es que el uso de biocidas en concentraciones y/o tiempos de exposición insuficientes puede conceder ventaja ecológica a las bacterias más resistentes.
- Esa presión selectiva puede tener algún efecto sobre las tasas de resistencia a unos pocos antibióticos. Dadas las enormes diferencias entre las CMIs y las concentraciones realmente funcionales de biocidas, no hay indicios de que éstos últimos se vean afectados significativamente.
- Es preciso, pues, enfatizar el uso de biocidas sólo cuando y donde sean precisos y, en esos casos, asegurarse de que se utilizan en las concentraciones y tiempos de exposición realmente efectivos, según normas estandarizadas (EN en Europa).
- Productos con concentraciones “testimoniales” de biocidas (higienizantes, algunos cosméticos, etc.) o sin datos de eficacia inequívocamente comunicados deben proscribirse cuanto antes: la presión selectiva que imponen sobre la ecología bacteriana es injustificable en la actual situación.
- Concretamente, en el caso de la clorhexidina, a pesar de que se han observado diferencias en las CMIs para diferentes cepas de interés clínico, dichas CMIs están varios órdenes de magnitud por debajo de las concentraciones empleadas en la práctica clínica, por lo que esas disminuciones de susceptibilidad no tienen ninguna consecuencia sobre los procedimientos de antisepsia en boga.
- Aunque esta situación se ha mantenido durante décadas de uso, clínico y comunitario, de la clorhexidina, es imprescindible mantener una vigilancia activa sobre la eventual evolución de dichas susceptibilidades.
- Pero no parece en absoluto lógico mantener restricciones para el uso de la clorhexidina en aquellas aplicaciones para las que ha mostrado eficacia científicamente documentada. La seguridad del paciente debe siempre prevalecer por encima del temor al advenimiento de resistencias que, a día de hoy, parecen altamente improbables.