

Artículo Principal

Transformación del paradigma de la antisepsia en la historia de la curación de heridas, parte III

Saretzky, I.¹

¹ Médica Especialista en Clínica Médica y Dermatología. Miembro titular de la Sociedad Argentina de Dermatología (SAD). Miembro Fundador AIACH. Médica del Servicio de Dermatología Hospital de Clínicas José de San Martín, Sección Cicatrización de Heridas.

INTRODUCCIÓN

Desde sus comienzos la historia de la humanidad estuvo signada por heridas e infecciones. Por guerras y epidemias.

En su evolución el hombre fue descubriendo el origen de las mismas; en un principio intentando explicarlas como fenómenos sobrenaturales, adjudicando su causa a demonios y espíritus malignos. Valiéndose por un largo período de tiempo del agua, del fuego, de minerales, de metales, del vino y la miel para la tratar infecciones y lograr la curación de heridas.

Fue durante el siglo XIX, cuando se producen grandes cambios en el conocimiento que constituirán las bases de la medicina moderna y los principios de la antisepsia. Ignaz Semmelwies introduce el lavado de manos preoperatorio (1846). Luis Pasteur refuta la teoría de la germinación espontánea y desarrolla la teoría germinal de las enfermedades infecciosas, e incorpora la “pasteuri-

zación” como método para la esterilización del material médico y de los vendajes (1871). Joseph Lister utiliza el ácido carbólico para la desinfección del campo operatorio y lo pulveriza en el aire del quirófano (1869) para optimizar la antisepsia. Robert Koch descubre el bacilo de la tuberculosis y del cólera; y desarrolla los postulados para establecer que un organismo era causal de la enfermedad (1905 Nobel de Medicina). Stewart Halsted desarrolla los primeros guantes de látex (1875). Alexander Flemming descubre la penicilina (1929).¹⁻⁴

Desde el nacimiento de la Microbiología durante el siglo XIX, el estudio de las bacterias, su desarrollo en colonias en placas de Petri, y su comportamiento frente a diferentes antisépticos y antibióticos, se basó en su estado planctónico de desarrollo, es decir una bacteria en estado aislado. Para lo cual se desarrollaron vacunas y antibióticos que lograron su control con notable eficacia.

Transformación del paradigma de la antisepsia en la historia de la curación de heridas, parte III

Uno de los avances más trascendentes del siglo XX, además de la generación de nuevas familias de antibióticos, fue la comprensión de lo que hoy llamamos biofilm, biopelículas, comunidades bacterianas que secretan una matriz glicoproteica de protección que adhiere firmemente a una superficie.⁹⁻¹¹

Los biofilms bacterianos representan una antigua estrategia de defensa procarionota, logrando protección frente a fluctuaciones ambientales de humedad, temperatura, pH. Son comunidades microbianas mixtas que intercambian señales, material genético y que pueden combinar mecanismos de resistencia bacteriana. Los biofilms se reconocen como factores importantes en la patogenia de muchas infecciones humanas persistentes, que responden pobremente a los tratamientos antibióticos y no pueden prevenirse mediante inmunización.^{9,10}

A continuación describiremos los antisépticos de uso actual y se discutirá que cualidades deben reunir hoy los mismos para mejorar su eficacia y ser menos deletéreos.

DESARROLLO

Los antisépticos son agentes que destruyen o inhiben el crecimiento y desarrollo de microorganismos que hay dentro o sobre tejidos vivos. A diferencia de los antibióticos, que actúan selectivamente en un lugar diana objetivo, los desinfectantes y antisépticos tienen múltiples objetivos no específicos, así como un espectro de actividad más

amplio. Los antisépticos son drogas de acción inespecífica y de uso estrictamente externo, capaces de destruir o inhibir el desarrollo de microorganismos que habitan o se encuentran transitoriamente presentes en la piel o mucosas. Para lograrlo deben reunir suficiente actividad antimicrobiana en el sitio de acción y una buena tolerancia local y general.

Los desinfectantes son agentes antimicrobianos que se emplean estrictamente sobre objetos inanimados o medios inertes ya que son tóxicos celulares protoplasmáticos (con capacidad para destruir materia viva).

En general, el mecanismo de acción de antisépticos y desinfectantes depende de tres mecanismos básicos: capacidad de coagular y precipitar proteínas; alterar las características de la permeabilidad celular y toxicidad o envenenamiento de los sistemas enzimáticos de las bacterias, que a su vez dependen del grupo químico.

Los antisépticos pueden producir la muerte o inhibición celular de las bacterias por oxidación, hidrólisis o inactivación de enzimas, con pérdida de los constituyentes celulares.

Criterios a tener en cuenta en la elección de un antiséptico: amplio espectro de actividad. Baja capacidad de generar resistencias. No ser tóxico para leucocitos en fase inflamatoria temprana, ni para fibroblastos y queratinocitos en fases tardías. Tener un inicio de actividad rápido. No ser irritante ni

sensibilizante. No teñir tejidos. Ser efectivo, aún ante presencia de pus y esfacelo.

Los antisépticos se diferencian de los antibióticos en tres aspectos fundamentales: los antisépticos son utilizados tópicamente y no pueden ser dados en forma sistémica; tienen más de un mecanismo de acción; y su actividad bacteriostática-bactericida ocurre en cuestión de segundos más que de minutos.⁵⁻⁸

Factores que influyen sobre los procedimientos de desinfección:¹²

Carga microbiana

Los antisépticos y desinfectantes son tanto más efectivos cuanto menor es la cantidad de microorganismos. Por este motivo es imprescindible lavar bien la piel (solución fisiológica).

Materia orgánica

La presencia de restos proteicos y celulares, pus, etc., disminuyen la efectividad de la mayoría de los antisépticos y desinfectantes: como son drogas de acción inespecífica reaccionan con cualquier elemento proteico y por lo tanto disminuyen la concentración de droga libre. Por este motivo, es conveniente eliminar el pus y todo resto orgánico que se encuentre en la superficie sobre la cual se aplicará el antiséptico.

Resistencia

A pesar de ser los antisépticos y desinfectantes drogas de acción inespecífica, se han

documentado mecanismos de resistencia a ellos (por ejemplo: resistencia a la agresión oxidativa). Por otra parte, ningún antiséptico es activo sobre el 100% de los microorganismos existentes: las soluciones antisépticas suelen contaminarse si no están adecuadamente conservadas. Una pésima práctica es conservar el antiséptico en envases abiertos en las salas de cirugía o en los carros de curación, pues no es raro que los antisépticos se colonicen entonces con bacterias resistentes (por ejemplo: se ha cultivado *Pseudomonas aeruginosa* en iodopovidona conservada en envases abiertos).

Sustantividad

Se denomina sustentividad a la propiedad de un antiséptico de permanecer activo en el sitio de aplicación. Se puede medir de dos maneras:

1) Tiempo necesario para que la actividad del antiséptico disminuya hasta un porcentaje dado (por ejemplo: tiempo en que la actividad del antiséptico disminuye a la mitad).

2) Porcentaje de la actividad antiséptica (respecto de la inicial) que se conserva luego de un tiempo dado (por ejemplo: 24 horas).

Para la aplicación de inyecciones, canalizaciones venosas y otras intervenciones muy cortas, la sustentividad carece de importancia práctica; en cambio para las intervenciones más prolongadas y para la antisepsia de la piel peri catéter, constituye una propiedad de fundamental importancia.

Cuando se deja un catéter colocado en una vena es necesario volver a aplicar el antiséptico sobre la piel con una cierta periodicidad dependiendo de la sustentividad del fármaco. A menudo no se efectúa esta antisepsia con la frecuencia necesaria, por lo que no es de extrañar que la piel sea la vía de entrada más común de las bacterias que colonizan los catéteres intravenosos.

Otra ventaja, extremadamente importante desde el punto de vista clínico, es que las bacterias presentes en los biofilms son muy resistentes a los antibióticos, siendo capaces de sobrevivir frente a concentraciones antibióticas miles de veces mayor respecto a las bacterias planctónicas. Por ejemplo, una cepa de *Klebsiella pneumoniae* en estado planctónico tiene una concentración inhibitoria mínima de 2 µg/ml a la ampicilina. Esta misma cepa, al crecer como biofilm, exhibe 66% de sobrevida luego de terapia con 5.000 ng/ml de ampicilina.⁹⁻¹¹

Para intentar explicar esta resistencia se han planteado diversas hipótesis:

a) Penetración lenta o incompleta del antibiótico en el biofilm: se debería a que la matriz de exopolisacáridos constituye una barrera impidiendo este ingreso. Si bien estudios *in vitro* muestran que algunos antibióticos logran ingresar con cierta facilidad, debido a que no existiría una barrera genérica a su difusión a través de la matriz, se postula que si el antibiótico logra ser desactivado en

ésta por acción de polímeros extracelulares, puede tener tan solo una difusión limitada dentro del biofilm.

b) Causas metabólicas: una baja actividad metabólica de las bacterias del biofilm, por limitación de oxígeno y nutrientes puede causar que ingresen en un estado de lentificación o cese de su mitosis, especialmente aquellas situadas más profundamente, con lo cual dejan de ser susceptibles a los antimicrobianos. Además, se ha descrito la formación de nichos anaeróbicos en zonas profundas de los biofilms, debido a consumo completo del oxígeno en las capas superficiales. Algunos antibióticos: aminoglucósidos, son comprobadamente menos eficaces contra la misma bacteria en condiciones anaeróbicas que aeróbicas. Finalmente, una eventual acumulación de productos ácidos en el biofilm puede conducir a diferencias significativas de pH entre el exterior y el interior de éste, interfiriendo con la acción del antibiótico.

c) Cambios genéticos: se producirían modificaciones en la fisiología de las bacterias del biofilm y aparición de genes específicos, producto de cambios genéticos, que potenciarían mecanismos de resistencia a múltiples antibióticos. Según diversos investigadores, esta resistencia se debería principalmente a modificaciones fenotípicas en las bacterias del biofilm, las que serían de tipo protectoras, especialmente al generar cese de la mitosis.

d) Formación de esporas: esta hipótesis plantea la posibilidad de génesis de una subpoblación de bacterias del biofilm con un estado fenotípico muy especial y altamente protegido, con una diferenciación símil esporas. Este planteamiento es apoyado por investigaciones que muestran resistencia en biofilms recientemente formados, aun cuando estos son demasiado delgados para constituir una barrera a la penetración de agentes antimicrobianos.

Es preciso tener presente que los antibióticos utilizados rutinariamente en clínica han sido seleccionados por su actividad frente a bacterias planctónicas. Lo anterior debido a que los estudios de sensibilidad o antibiogramas que se realizan habitualmente están diseñados para medir la susceptibilidad de la bacteria crecida de forma planctónica, sin tener en cuenta que los resultados obtenidos pueden no extrapolarse a esa misma bacteria cuando lo hace en el interior de un biofilm. Las mismas propiedades que hacen a las bacterias biofilms resistentes a antibióticos y al sistema inmune, también las tornan difíciles de cultivar *in vitro*. Incluso, su estado metabólico dentro del biofilm puede imposibilitar por completo su cultivo.

El uso de antisépticos durante el recambio de apósitos para complementar la limpieza de la herida, la irrigación del tejido y el desbridamiento, reduce la carga bacteriana y suprime la formación y reformación del bio-

film, idealmente sin impactar adversamente en el proceso de cicatrización.

En condiciones ideales los agentes antisépticos deberían poseer un amplio espectro antimicrobiano, demostrar persistencia en la herida, no inactivarse en presencia de sangre u otros tejidos proteicos, no ser injurioso sobre las células eucariotas (no ser citotóxico) y ser mínimamente alergénico.

El uso de estos antisépticos tópicos es más eficaz luego de que el biofilm ha sido remocionado por desbridamiento.^{5,6,23}

Compuestos yodados: Los compuestos yodados son agentes oxidantes, que se combinan de forma irreversible con residuos tirosina de las proteínas.⁷ Precipitan las proteínas bacterianas y ácidos nucleicos. Alteran las membranas celulares al unirse a los enlaces C=C de los ácidos grasos, pero este mecanismo de acción es más complejo que en los otros halógenos, ya que la formación de ácido hipoyodoso ocurre a temperatura ambiente a velocidad considerable, mientras que con los demás halógenos requiere altas temperaturas. Además, se forman iones tri yodo e incluso penta yodo que incrementan el poder microbicida, aunque su concentración sea muy baja. Actúa disminuyendo los requerimientos de oxígeno de los microorganismos aerobios, interfiriendo la cadena respiratoria por bloqueo del transporte de electrones a través de reacciones electrolíticas con enzimas. El yodo tiene una poderosa actividad germicida,

ataca bacterias gram positivas y gram negativas, micobacterias, esporas, hongos, virus, quistes y protozoos. Hay varios tipos de preparaciones de yodo, según la zona que haya que desinfectar. La actividad antiséptica de todas las preparaciones depende del yodo en forma libre.

Sus principales presentaciones son:

Tintura de yodo: La 'tintura de yodo' ha sido, durante mucho tiempo y para la mayoría de los médicos, el mejor antiséptico cutáneo. Es una mezcla que contiene 2% de yodo más 2% de yoduro potásico. Se usa diluido al menos diez veces su volumen en alcohol de 70° para evitar su efecto irritante. Su máximo efecto bactericida lo tiene a pH menor de 6. Tiene una acción muy rápida y bastante duradera. Su acción se produce por oxidación e inactivación de los componentes celulares. Tiene un amplio espectro de acción, incluyendo bacterias gram positivas, gram negativas, hongos, micobacterias, virus e incluso esporas; su concentración habitual de uso es entre 1% a 2% de yodo y yoduro de potasio en 70% de alcohol.

Se emplea en:

- La desinfección de la piel sana.
- El tratamiento de afecciones de la piel causadas por bacterias y hongos.
- La limpieza de las heridas, en solución acuosa.
- La preparación de la piel antes de la cirugía.

- La preparación de la piel previa a punciones.

La tintura de yodo tiene como principal desventaja la irritación de la piel y quemaduras de tipo químico, especialmente cuando se deja por muchas horas sin retirar el producto. Puede producir sensibilización. Las severas reacciones de hipersensibilidad que pueden desencadenar limitan su uso.

Yodóforos: Los yodóforos son la combinación de yodo con agentes tensoactivos (detergentes), formando así un complejo que libera lentamente yodo orgánico. Este efecto determina una menor irritación de la piel y una mayor disponibilidad del producto en el tiempo. Tienen amplio espectro de actividad contra bacterias y hongos y presentan el mismo mecanismo de acción y espectro de actividad de los yodados. El más conocido de los yodóforos es la yodopovidona compuesta de yodo y polivinil-pirrolidona. Es el antiséptico representante. La yodopovidona fue introducida en 1960, con el objeto primario de prevenir los efectos tóxicos del yodo.^{13,14} Las concentraciones estudiadas son del 2% al 10%. A estas concentraciones tiene un rango de actividad amplio. Actúa por liberación lenta del yodo causando oxidación tóxica y reacciones de sustitución en el interior del microorganismo. La yodopovidona es activa contra bacterias gram positivas, gram negativas, hongos, virus y micobacterias. Es efectiva contra el *Staphylococcus aureus* metilicilino resistente y es-

pecies de enterococo. No ha sido reportada resistencia significativa a yodopovidona.

Las indicaciones para su uso son como antiséptico y desinfectante de la piel indemne.

Las soluciones jabonosas están indicadas en:

- El lavado de las manos, como antiséptico.
- El baño prequirúrgico del paciente.
- La limpieza de la piel sana en procedimientos quirúrgicos.
- La limpieza de objetos de superficie dura.

Las soluciones antisépticas están indicadas para:

- La asepsia de la piel en el prequirúrgico del paciente.
- La antisepsia de la piel para la colocación de catéteres centrales y periféricos.

Las reacciones adversas con yodopovidona son bajas, aunque hay reportes de dermatitis de contacto y acidosis metabólica con el uso prolongado de ella, adicionalmente ha sido considerada citotóxica y deletérea en la curación de heridas.

Evitar el uso de yodopovidona en caso de:

- Alteraciones tiroideas (uso regular o prolongado).
- Pacientes que toman litio (uso prolongado).
- Neonatos (uso regular).
- Gestantes y en la lactancia (uso regular).
- Lactantes de muy bajo peso.

- Pacientes con alteraciones renales (uso regular o prolongado).

Cadexómero yodado (ver en apósitos para el control de la carga bacteriana).

Plata

La plata en su forma ionizada, Ag +, es conocida por reaccionar con los grupos funcionales tiol, inhibiendo así muchas enzimas vitales de las bacterias.⁷ Más aún, la plata previene la división celular al acumularse en vacuolas intracelulares y causando daño en las membranas al adherirse a la misma, generando la disrupción del potencial eléctrico natural de la misma dado su alta conductividad como metal.

Las moléculas de plata, metal o sales, pueden ser incorporadas dentro de geles, cremas y ungüentos para aplicaciones tópicas, exhibiendo efectos biocidas en el sitio de la herida. Estas preparaciones pueden incluir también otros antimicrobianos o productos para la curación de heridas (figura 1).

Plata coloidal: tradicionalmente las soluciones de plata coloidal fueron utilizadas en la práctica clínica, pero las sales de plata las fueron reemplazando debido a formulaciones mejoradas que permitieron mejorar su estabilidad, facilitar la capacidad de ionización y disminuir la formación de precipitados. A pesar de ciertas desventajas las preparaciones con plata coloidal pueden ser utilizadas para heridas crónicas y agudas. Existen formulaciones que la combinan con



Figura 1. Productos para heridas con plata: apósitos con plata nanocristalina, espumas con plata, sulfadiazina de plata en aerosol.

ácido hialurónico, el cual actúa potenciando la actividad antimicrobiana de la plata coloidal, promueve la proliferación de fibroblastos, y reduce el efecto tóxico de la plata sobre éstos.

Nitrato de Plata: es una de las preparaciones más comúnmente usadas (la otra es la Sulfadiazina de Plata). Esta sal puede ser combinada con otros compuestos para proveer un mejor tratamiento salvo que exista incompatibilidad farmacológica. Existe una asociación, con un anestésico local, no antimicrobiano: el mentol, conocido por sus efectos refrescantes que pueden disminuir el dolor.

Sulfadiazina de Plata: es un compuesto antimicrobiano, formado por una sulfonamida y plata. A pesar que existe cierta preocupación sobre resistencias emergentes y posibles efectos adversos, es ampliamente

aceptada. Existe una asociación entre la Sulfadiazina de plata y el Chitosan, conocido por sus propiedades antimicrobianas y cicatrizantes. El quitosano, también llamado chitosa (del griego coraza) proviene de la cáscara de los crustáceos. Es un polisacárido lineal compuesto de cadenas de D-glucosamina y N-acetil-D-glucosamina. Es usado como procoagulante tópico, y fue utilizado inicialmente en plantas para prevenir infecciones por hongos. También es utilizado en la filtración y depurado de aguas.

La tasa de entrega de la Sulfadiazina de Plata al lecho de la herida, constituye un factor determinante en la eficacia antimicrobiana, y se ha demostrado que fue mayor para formulaciones en spray que en cremas.

Preparaciones de Plata Nanocristalina: (ver en apósitos para el control de la carga bacteriana).

Biguanidas

Las biguanidas son principios activos que poseen un amplio espectro de actividad antibacteriana, pero su acción como fungicida y virucida es bastante limitada. Se incluyen en este grupo la clorhexidina, alexidina y las biguanidas poliméricas.⁸

Estos compuestos funcionan a un pH determinado, entre 5 y 7 para la clorhexidina y alexidina y entre 5 y 10 en el caso de las biguanidas poliméricas. Todos son incompatibles con los detergentes aniónicos y los compuestos inorgánicos.

Clorhexidina

Es el representante más característico de las biguanidas. Constituye uno de los tres antisépticos quirúrgicos más importantes y es el antiséptico bucal que más se usa actualmente. Esto es debido, en particular, a su eficacia y amplio espectro de actividad, sus sustantibilidad para la piel y baja irritación. La clorhexidina es insoluble en agua, pero el gluconato de clorhexidina es muy soluble en agua y alcohol, por lo que es, en la práctica, el producto más utilizado. Su estabilidad es buena a temperatura ambiente y a un pH comprendido entre 5 y 8, pero muy inestable en solución. Necesita ser protegido de la luz. Con el calor se descompone en cloroanilina, en presencia de materia orgánica se inactiva fácilmente. El sitio de acción primario de la clorhexidina es la membrana citoplasmática, dando como resultado la modificación en la permeabilidad, debido a la interacción electrostática con los fosfolípidos ácidos. Se ha demostrado que la absorción por difusión pasiva a través de las membranas es extraordinariamente rápida tanto en las bacterias como en las levaduras, consiguiéndose un efecto máximo en 20 segundos.^{15,16}

A bajas concentraciones produce una alteración de la permeabilidad osmótica de la membrana y una inhibición de las enzimas del espacio periplasmático. A concentraciones altas origina la precipitación de las proteínas y ácidos nucleicos.

La clorhexidina posee amplio espectro de acción. Es bactericida sobre bacterias gram positivas y gram negativas, algunas cepas de *Proteus spp* y *Pseudomonas spp* son menos susceptibles. Las micobacterias son altamente resistentes a la clorhexidina, si bien puede tener una acción bacteriostática sobre ellas y tiene poco efecto sobre las esporas de bacterias en germinación, pero inhibe su crecimiento. Es activa frente a levaduras y mohos. La actividad antiviral de la clorhexidina es variable, su acción antiviral incluye VIH, herpes simple, citomegalovirus e influenza. No actúa sobre virus sin cubierta como rotavirus y poliovirus. Su combinación con el alcohol incrementa la eficacia de esta sustancia. Las ventajas que justifican el empleo de la clorhexidina son la acción germicida rápida y su duración prolongada, gracias a que esta sustancia tiene gran adhesividad a la piel y buen índice terapéutico. Su uso es seguro incluso en la piel de los recién nacidos y la absorción a través de la piel es mínima. La clorhexidina se usa a diferentes concentraciones. En antisepsia de la piel se emplea en solución acuosa al 4% con base detergente para el lavado corporal prequirúrgico del paciente y lavado de las manos prequirúrgico, en solución acuosa al 5% para antisepsia del campo quirúrgico, sobre heridas a la concentración de 0,1% o 0,5% en solución acuosa.

Además se puede emplear en ginecología y quemaduras.

Uno de sus usos es la higiene bucal, aunque no suele emplearse por ser muy amarga. Comercialmente se encuentra como digluconato de clorhexidina.

La clorhexidina está indicada como desinfectante:

- Solamente para uso externo u oral.
- Desinfección preoperatoria de las manos del personal.
- Desinfección preoperatoria de la piel del paciente.
- Lavado de las manos en áreas críticas.
- Lavado de heridas y quemaduras.
- Baño o duchas del paciente en el preoperatorio (pacientes inmunocomprometidos).
- Limpieza de la piel previa a procedimientos especiales (establecimiento de vías centrales, venopunción, biopsia, entre otras).

La clorhexidina tiene los siguientes beneficios:

- Acción bactericida rápida.
- Actividad residual duradera, entre 6 y 8 horas.
- Reducción rápida del número de bacterias de la piel.
- Efecto antiséptico prolongado.
- Amplio espectro de actividad.
- Activa en presencia de materia orgánica.
- Ayuda a prevenir la contaminación cruzada.

La clorhexidina provee un efecto residual con el cual se previene el crecimiento microbiano por 29 horas. Es incompatible con jabones, yodo y fenoles. No debe mezclarse con otros antisépticos, ya que puede precipitarse. Se ha descrito escasos efectos adversos de la clorhexidina, tales como dermatitis de contacto o de irritación de la piel y mucosas, fotosensibilidad, urticaria, reacciones anafilácticas, desórdenes del gusto, coloración de la lengua y los dientes, ototoxicidad, conjuntivitis y daño de la córnea.

No se ha descrito evidencias de carcinogénesis. Se absorbe poco por la piel, incluso en quemados y neonatos, y no hay evidencia de que esta mínima absorción, si se produce, pueda ser tóxica. La toxicidad reducida se debe a que se absorbe con mucha dificultad a través de la piel. La clorhexidina no debe aplicarse sobre el SNC, meninges o en el oído medio por su neurotoxicidad y ototoxicidad que puede llegar a producir sordera. En el ojo puede provocar daños serios y permanentes si se permite que entre y permanezca en el ojo durante el procedimiento quirúrgico. No se debe usar en vendajes oclusivos. En pacientes con exposición de meninges, tanto a nivel central como en la columna vertebral, debe valorarse las ventajas del empleo en la preparación preoperatoria.

Biguanidas poliméricas

Las biguanidas poliméricas han sido utilizadas extensamente en combinación con

otros derivados del amonio cuaternario o detergentes no aniónicos, en industrias de la alimentación y cervecería. Poseen un amplio espectro de actividad y tanto las biguanidas poliméricas como la clorhexidina son por lo general más activas frente a *Pseudomonas* spp que los derivados del amonio cuaternario.

Las soluciones tópicas de limpieza poseen como componente agua purificada y un surfactante, que permita disminuir la tensión superficial y retirar con mayor facilidad el exudado y el tejido devitalizado. Ellas pueden combinarse con biguanidas; como por ejemplo, Polihexametileno-biguanida-(PHMB)- 0,1%, betaína 0,1%.

La combinación de PHMB con un tensioactivo (betaína), tiene una mayor capacidad para penetrar en capas de difícil eliminación y para desprender los residuos, las bacterias y las biopelículas de las heridas. Se cree que la PHMB, descompone la capa de lipopolisacáridos (LPS) de la pared de las células bacterianas para matar a las bacterias. Las biguanidas combinadas con antisépticos pueden presentarse como soluciones de limpieza para heridas (deberá diluirse) o como apósitos embebidos.

Compuestos con cloro

El cloro es un potente agente germicida con amplio espectro de actividad, activo frente a bacterias, esporas, hongos, virus y protozoos. Presenta efectos bactericidas

rápidos. Es un agente oxidante que inactiva proteínas enzimáticas. La presencia de materia orgánica disminuye su actividad. El cloro es posiblemente el biocida industrial más usado hoy en día. Se utilizó durante mucho tiempo para la desinfección de los abastecimientos de agua domésticos y para la eliminación del sabor y los olores del agua. El principio activo, el cloro, se puede presentar en forma gaseosa, soluciones de hipoclorito y cloramina T (la cloramina T o tosylcloramida es una sulfonamida N clorada y N desprotonada utilizada como biocida y desinfectante suave, es un polvo suave que da soluciones inestables en agua). Sus principales presentaciones son:

Hipocloritos

Los hipocloritos son los desinfectantes más utilizados de los derivados clorados y están disponibles comercialmente en forma líquida (hipoclorito de sodio) o sólida (hipocloritocálcico, dicloroisocianurato sódico). El mecanismo de acción sobre los microorganismos es poco conocido, pero se postula que actúan inhibiendo las reacciones enzimáticas y desnaturalizando las proteínas. Los hipocloritos tienen un extenso espectro de actividad, son bactericidas, virucidas, fungicidas y esporicidas, pero actividad variable frente a micobacterias, según la concentración en que se use.⁷

Las soluciones de hipoclorito de sodio (NaOCl al 2% y al 5%) son probablemente los

compuestos liberadores de halógenos mejor conocidos y figuran entre los desinfectantes más antiguos. Son extremadamente efectivos frente a todo tipo de microorganismos, pero pierden gran parte de su actividad en presencia de materia orgánica. El hipoclorito de sodio se presenta en solución a una concentración de 5,25%. Para las desinfecciones, las diluciones en uso son entre 0,1% y 1%. Las ventajas de esta solución sobre los otros desinfectantes incluyen la baja toxicidad a concentraciones de uso, la facilidad de manejo y el costo relativamente bajo. Las soluciones concentradas son corrosivas para la piel, metales y otros materiales. La solución de Dakin contiene hipoclorito al 0.5% y tiene la siguiente composición: carbonato de calcio, 140 g; cloruro de calcio, 200 g; ácido bórico, 10 g; agua, 10 L. Diluido 2 a 3 veces su volumen en agua es usado para la irrigación de heridas.

Los usos del hipoclorito de sodio son:

- Desinfección de tanques de hidroterapia.
- Limpieza de equipos de diálisis.
- Limpieza de lavatorios.
- Limpieza de vajilla.
- Lavado de ropa en general.
- Desinfectante en derrames de sangre contaminada con VIH y hepatitis B.
- Cloración del agua.
- Desinfección de algunos alimentos.
- Desinfección de desechos líquidos contaminados.

Entre las propiedades del hipoclorito de sodio se observan las siguientes:

- Es incompatible con detergentes iónicos.
- Nunca debe mezclarse con ácidos o alcoholes porque puede desprender gas cloro.
- Inactivo en presencia de materia orgánica.
- Tiene efecto corrosivo.
- Es decolorante.

Los principales efectos adversos del hipoclorito de sodio son:

- Es muy irritante para la piel y mucosa, puede necrosar el tejido y retardar la coagulación.
- Dispepsia.
- Asma.

En la actualidad encontramos soluciones antisépticas que son la resultante de modificaciones en la dilución de la solución de Dakin Carrel: conteniendo ácido hipocloroso. Este ácido actúa como conservante inhibiendo la contaminación microbiana de la solución. No es citotóxico, ni irritante o sensibilizante. Su pH es cercano al pH normal de la piel. Indicaciones: limpieza, irrigación, humidificación y desbridamiento en úlceras.

Apósitos para el control de la carga bacteriana

Se refiere a apósitos que tienen agentes antisépticos incorporados, no incluyendo antibióticos tópicos. Con los avances tecnológicos, se produjo un importante desarrollo de productos que son menos nocivos para

el tratamiento de heridas. Estos productos incluyen compuestos como la plata, cadexómero yodado, polihexametilenbiguanida y miel. Algunos de los beneficios de estos apósitos, es que son relativamente fácil de utilizar, tienen menos riesgo de resistencia.

Estos productos intervienen en el estado de colonización crítica de una herida, que es definido como el punto en el cual la respuesta inmune del huésped no alcanza a controlar los microorganismos que colonizan la herida.

La bacteria tiene una replicación activa y comienza a invadir la profundidad de la herida. Hay un retraso en la cicatrización. Muchas veces, este estado es difícil de determinar, y con él la condición de instaurar una terapia antimicrobiana.

Las propiedades de un apósito antimicrobiano ideal son las siguientes:

- 1) Amplio espectro de actividad contra microorganismos, incluyendo los resistentes.
- 2) Rápido, pero de actividad sostenida
- 3) No irritante y no tóxico.
- 4) Fácilmente soluble.
- 5) Que no presente inactivación a fluidos orgánicos, exudado de heridas y biofilms.
- 6) Que asista en la preparación de la herida (mantenimiento de la humedad).
- 7) Costo-efectividad.
- 8) Disminución del mal olor.

Plata nanocrystalina:

Los iones de Plata, dado su carga positiva pueden unirse a proteínas y otros aniones de la herida, precipitando como cloruro de plata. El proceso de unión impide que los iones de plata penetren en profundidad, disminuyendo la potencia antimicrobiana. La producción de nanopartículas de Sulfadiazina de Plata, permiten que la droga penetre más profundo, siendo en estudios comparativos más efectiva que las cremas que contienen Sulfadiazina de Plata micronizada al 1%. Las nanopartículas de plata puede ser entregadas en la herida por otros transportadores como fibras de celulosa, o sprays de hidrogel.²⁰⁻²²

Cadexómero yodado

Es un polímero hidrófilo que contiene 0.9% de yodo en el interior de la matriz helicoidal. Por ello se asimila a un iodóforo, comportándose como un transportador y solubilizante del yodo. La molécula es producto de la reacción entre la dextrina y la epicloridina, en combinación con un grupo intercambiable de iones y yodo. El cadexómero yodado favorece la detersión de la úlcera húmeda y actúa como antiséptico gracias a la liberación del yodo.¹⁹ El cadexómero absorbe el exudado, el material purulento, formando un gel sobre la superficie de la lesión. El gel actúa como intercambiador de iones, manteniendo así un pH ligeramente ácido a nivel de la úlcera. El gel contribuye a la remoción de macromoléculas proteicas del tejido necró-

tico, y de microorganismos. La remoción del gel, luego de finalizada su acción terapéutica, se realiza con facilidad sin dañar el frágil epitelio de regeneración. El cadexómero yodado puede presentarse en forma de polvo, pasta o apósitos (figura 2).



Figura 2. Apósito y pasta de cadexómero yodado.

Miel asociada a péptidos antimicrobianos

La miel tiene una potente actividad antimicrobiana tanto ante bacterias sensibles como resistentes, y es un agente que ha cobrado interés para el uso tópico en heridas (figura 3). Ya que la miel es diluída por el exudado de la herida, un requisito para una aplicación exitosa es que alcance su máxima actividad bactericida rápidamente hasta la máxima dilución. Para potenciar este efecto se la ha asociado a péptidos antimicrobianos.



Figura 3. Apósitos de alginate de calcio con miel.

La miel utilizada es provista por laboratorios especializados en la producción de miel para uso medicinal, la cual se caracteriza por su pureza, y alta calidad, conservando en ella la presencia de flavonoides, enzimas con poder bactericida, y peróxido de hidrógeno. Para ello la miel es producida bajo condiciones estandarizadas y es esterilizada por radiación gamma que no afecta su poder bactericida.

El componente de la miel que posee mayor potencial antimicrobiano se llama metilglioxal, y este se encuentra en altas concentraciones.

Otras características bactericidas de la miel se corresponden a las altas concentraciones de azúcar, H₂O₂, bajo pH (3.2), y un péptido catiónico antimicrobiano llamado defensina -1.

Por otra parte, los péptidos antimicrobianos, obtenidos por laboratorios especializados, también son sometidos a procesos de comprobación de pureza, como la cromatografía líquida. Los más utilizados son el BP2 y el LL37. Estos péptidos son conocidos por su potente, rápido y amplio espectro microbicida. El supuesto mecanismo de acción es el blanco directo sobre la membrana bacteriana, aunque podría haber targets intracelulares. El dominio catiónico de estos péptidos, interactúa de manera específica con las superficies bacterianas externas de carga negativa y se necesita de un dominio hidrofóbico para lograr la disrupción de la membrana o la penetración dentro de la célula. Algunas bacterias se las ingenian para reducir la carga negativa de su superficie, reduciendo su susceptibilidad a estos péptidos.

La asociación de miel y péptidos antimicrobianos, demostró rápida actividad bactericida frente a: *Pseudomona aeruginosa*, *Stafilococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *Stafilococcus aureus* MS y beta-lactamasas. Pero, estudios han demostrado que dicha actividad bactericida cae frente a organismos resistentes (*Stafilococcus aureus* MR).

La miel posee un amplio espectro bactericida que reduce de manera efectiva la colonización microbiana de la piel humana ayudando a prevenir la colonización crítica, y el desarrollo de biofilms sobre las heridas.²⁴⁻²⁸

Colorantes

Los colorantes se han usado tradicionalmente como antibacterianos, desde que Ehrlich los empleara para teñir y destruir bacterias. Debido a la introducción de agentes quimioterápicos más específicos, la utilización de los colorantes se ha limitado al uso como antisépticos locales, ya que poseen una especificidad frente a diversos tipos de bacterias.

Los colorantes de uso dermatológico pertenecen a dos grandes grupos: las acridinas y los trifenilmetanos, ambos bacteriostáticos sobre bacterias gram positivas.

El cristal violeta, violeta de metilo y el violeta de genciana son productos derivados del trifenilmetano, cuyo mecanismo de acción se basa en la alteración de proteínas y ácidos nucleicos mediante la unión a los grupos fosfato de estos últimos. Son bactericidas fundamentalmente frente a bacterias gram positivas, las bacterias gram negativas suelen ser más resistentes debido a su membrana externa. Son efectivos para la desinfección de superficies que contengan restos de grasa y aceite.

La violeta de genciana se utiliza como fungicida, en las candidiasis orales. Su uso ha sido desplazado porque hay otros antifúngicos más eficaces.

El azul de tripano o azul de naftamina o azul de metileno se usa en antisepsia de las afecciones mucocutáneas.

Mecanismos de acción: Los colorantes interfieren con la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas (acridina), y en la síntesis de la pared celular (derivados del trifenilmetano). La acridina se inserta entre dos bases sucesivas del ADN y las separa físicamente, lo que provoca errores en la duplicación del ADN. Los derivados del trifenilmetano (violeta de genciana, verde malaquita y verde brillante) bloquean la conversión del ácido UDP-acetilmurámico en UDP-acetilmuramil-péptido.

En la actualidad se han incorporado a diversos apósitos para control de la carga bacteriana, en forma de espumas (figura 4).

Ozono

El ozono es un producto utilizado como desinfectante, pero en estado natural es inestable. Como biocida actúa sobre las bacterias por oxidación, dificulta la formación de ATP de modo que la respiración de la célula de los microorganismos se hace difícil. Durante la oxidación del ozono, las bacterias mueren generalmente por pérdida del citoplasma que sostiene la vida. Mientras el proceso de oxidación ocurre, el ozono se divide en oxígeno diatómico y un átomo de oxígeno que se pierde durante la reacción con los lípidos de la célula de las bacterias. En el caso de los virus, el ozono los inactiva atacando a la proteína de la cápside (en los bacteriófagos) para liberarla, activando después los ácidos nucleicos.

El ozono es el mejor desinfectante, atacan-

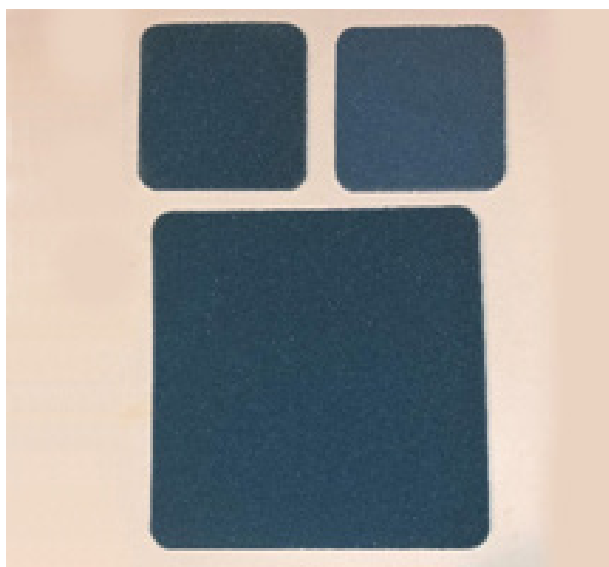


Figura 4. Espumas con azul de metileno

do a todo tipo de microorganismos, bacterias, virus, protozoos, e inhibiendo su crecimiento. Utilizado como biocida en el agua, no solo desinfecta el agua, sino que ataca también a las algas que pueden formarse, reduciendo así su crecimiento y manteniendo el agua expuesta a la luz en condiciones apropiadas para el baño. En dermatología, el ozono se puede utilizar en la forma de gas o preparaciones en crema. Se ha utilizado con buenos resultados en infiltraciones intralesionales en el herpes genital recurrente, en forma tópica en el tratamiento de las úlceras crónicas, favoreciendo la curación de las heridas.

CONCLUSIÓN

De lo expuesto se desprende que los antisépticos disponibles en la actualidad han recurrido en su mayoría a modificaciones en la dilución, vehículo y formas de liberación de sustancias ya utilizadas antiguamente.

Transformación del paradigma de la antisepsia en la historia de la curación de heridas, parte III

Lo novedoso y muy interesante es el desarrollo de péptidos bactericidas, potenciadores de la acción biocida. Constituyen moléculas de síntesis, y su aparición vislumbra un futuro que combina lo tradicional y natural como lo es la miel, con herramientas y tecnologías de avanzada.

Un obstáculo importante que tal vez los antisépticos modernos no hayan superado, es la capacidad de remover en forma química atraumática el biofilm.

Por el momento, debemos todavía recurrir a desbridamientos adicionales para optimizar el control de la carga bacteriana. Las heridas constituyen un modelo in vivo del reloj celular; y de regeneración tisular.

Debemos comprender la oportunidad que ellas representan para aunar conocimientos científicos y tecnológicos, pocas veces alcanzados en otras áreas de la medicina.



BIBLIOGRAFÍA

- 1 Virginia Arreguin, JuanH.Macias. Asepsia uno de los grandes logros del pensamiento.Revista digital Universitaria en línea 1 de agosto 2012 Vol 13 N° 8. Consultada 17 de julio 2019. Disonible en internet:<http://www.revista.unam.mx/vol.13/num8/art79/index.html>
- 2 Ignaz Semmelweis. Etiología, concepto y profilaxis de la fiebre puerperal. Traducción. El desafío de la epidemiología, problemas y lecturas seleccionadas. OPS 1988.
- 3 Laín Entralgo, P. Historia de la medicina. Masson-Salvat Medicina, Barcelona, 1978.
- 4 John Bankstone 2004. Joseph Lister and the Story of Antiseptics. Uncharted, Unexplored, and Unexplained. Scientific Advancements of the 19Th Century. Bear: Mitchell Lane Publishers 2004.
- 5 Antisépticos y desinfectantes 2004 E. A. Vives, V. Posse, M. L. Oyarvide, G. Pérez Marc, D. Medvedovsky y R. Rothlin 2004. Consulta julio 2019 Disonible en internet: farmacomedia.files.wordpress.com/2010/05/antisepticos-y-de.
- 6 Formulario modelo de la OMS 2004 Desinfectantes y antisépticos- WHO | World HealthConsulta 1 agosto 2019 Disponible en internet: apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/19.html.
- 7 Leonardo Sánchez-Saldaña, Eliana Sáenz Anduaga. Desinfectantes y Antisépticos. Dermatología Peruana 2005; 2(15):82-103.
- 8 Mengarelli RH, BilevichE, Belatti A y col. Antisépticos y Heridas Crónicas, Actualizaciones Terapéuticas y Dermatológicas 2013; 36: 234.
- 9 Julio Nazar C. Biofilms bacterianos. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello 2007; 67: 61- 72.
- 10 Phillips PL, Wolcott RD, Fletcher J, Schultz GS. Biofilms. Made Easy. Wounds International. 2010; 3(1):1-6.
- 11 Wolcott RD, Rhoads DD, Bennett ME, et al. Chronic wounds and the medical biofilm paradigm. J Wound Care 2010; 19(2): 45-50, 52-53.
- 12 Leaper D, Harding K. Antimicrobials and antiseptics. J Wound Technol 2010; 7:34-5.
- 13 Burks RL. Povidone iodine solution in wound treatment. Phys Ther 1998; 78:212-18.
- 14 Kramer SA. Effect of povidone iodine on wound healing: a review. J Vasc Nurs 1999; 17:17-23.
- 15 Lambert PM, Morris HF, Ochi S. Influence of 0.12% chlorhexidine gluconate rinses on incidence of infectious complications and implant success. J Oral Maxillofac Surg 1997; 55(5):25S-30S.
- 16 Crossfill M, Hall R, London D. The use of chlorhexidine antiseptics in contaminated surgical wounds. Br J Surg 1969; 56:906-8.
- 17 Furmal I, Braham C, Paquet P et al. The beneficial toxicity paradox of antimicrobials in leg ulcer healing impaired by a polymicrobial flora: a proof of concept study. Dermatology 2002; 204(1):70S-4S.
- 18 Romanelli M. The use of systemic and topical agents for wound healing. In: Cutaneous Wound Healing. Falanga V. London: Martin Dunitz Ltd, 2011; 357-68.
- 19 Zhou LH, Nahm WK, Badiavas E et al. Slow release iodine preparation and wound healing: in vitro effects consistent with lack of in vivo toxicity in human chronic wounds. Br J Dermatol 2002; 146:365-74.
- 20 Wright JB, Lam K, Burrell RE. Wound management in an era of increasing bacterial antibiotic resistance: a role for topical silver treatment. Am J Infect Control 1998; 26:572-7.
- 21 Strohal R, Schelling M, Takacs M et al. Nanocrystalline silver dressings as an effective anti-MRSA barrier: a new solution to an increasing problem. J Hosp Infect 2005; 60:226-30.
- 22 Poon VK, Burd A. In vitro cytotoxicity of silver: implication for clinical wound care. Burns 2004; 30:140-7.
- 23 Dowsett C. Biofilms: a practice-based approach to identification and treatment. Wounds UK 2013; 9:68-9.
- 24 KwakmanBoer, Ruyter-Spira. Medical grade honey enriched with antimicrobial peptides has enhanced activity against antibiotic resistant pathogens. Eur. J. Clin. Microbiol. Infe. Dis. 2011;30(2):251-257.
- 25 Bonn D. Sweet solution to superbug infections? Lancet Infect Dis. 2003; 3(10):608.
- 26 Dixon B. Bacteria can't resist honey. Lancet Infect Dis. 2003; 3:116.
- 27 Huang HW. Action of antimicrobial peptides: two-state model. Biochemistry. 2000; 39:8347-8352.
- 28 Shai Y. Mode of action of membrane active antimicrobial peptides. Biopolymers. 2002; 66:236-248.

