

Biocidas de uso hospitalario y su efecto en la inducción de resistencias bacterianas

Hospital-use biocides and their effect on the induction of bacterial resistance

Efrén González Arenas,* Silvia Karen González Solares,‡ Ulises Reyes Gómez,‡
Juan Pablo Yalaupari Mejía,§ Marte Hernández Porras,¶ Katy Lizeth Reyes Hernández,||
Juan Manuel Carreón Guerrero,|| Gerardo López Cruz,|| Cipatli Ayuso del Valle,|| Armando Quero Hernández||

* Pediatra infectólogo. Coordinador de los Servicios de Pediatría. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado. Ciudad de México, México.

‡ PSS. Químico farmacéutico industrial. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México.

§ Pediatra infectólogo. Hospital de la Mujer. Secretaría de Salud. Ciudad de México, México.

¶ Departamento de Infectología. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México, México.

|| Unidad de Investigación en Pediatría. Instituto San Rafael. San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

RESUMEN

La resistencia bacteriana por gérmenes ambientales y hospitalarios a los antimicrobianos es un problema de salud pública en el mundo; se debe esencialmente a su variabilidad genética y pueden transferir dichos resistomas, originando limitadas opciones terapéuticas, lo que aumenta las intervenciones médicas con el subsecuente incremento en los gastos en salud pública. La resistencia cruzada entre antibacterianos y biocidas hoy día es una realidad; se encuentra influenciada por la concentración, sobreexposición, susceptibilidad bacteriana y la presión selectiva que se ejerce por su uso y abuso. Los mecanismos de resistencia asociados son: alteraciones en la permeabilidad de la membrana, alteraciones en la concentración intracelular, así como la capacidad celular de expulsarlas al exterior y depende de factores intrínsecos, los cuales son los más estudiados y se encuentran codificados cromosómicamente. Las bombas de eflujo en bacterias Gram negativas y positivas son las mayormente reportadas, son el mejor ejemplo de resistencias cruzadas entre biocidas y antibacterianos, se conocen cinco familias de ellas; se describen cuatro mecanismos en la regulación de su expresión genética, por lo que son microorganismo-dependiente, dando como resultado disminución en su sensibilidad, cambios en su virulencia y adaptabilidad medioambiental. La presente revisión aborda este fenómeno cada vez más creciente y marca las pautas de qué forma se pudiera evitar esta resistencia.

Palabras clave: antibacterianos, biocidas, expresión genética, infecciones intrahospitalarias, mecanismos de resistencia.

ABSTRACT

Bacterial resistance to antimicrobials by environmental and hospital germs is a public health problem in the world, essentially due to their genetic variability and can transfer these resistomes, giving rise to limited therapeutic options, increasing medical interventions with a subsequent increase in public health expenses. Cross-resistance between antibacterials and biocides is a reality today, influenced by concentration, overexposure, bacterial susceptibility, and the selective pressure exerted by their use and abuse. The associated resistance mechanisms are: alterations in membrane permeability, alterations in intracellular concentration, as well as the cellular capacity to expel them to the outside and depend on intrinsic factors, which are the most studied and are chromosomally encoded. Efflux pumps in Gram-negative and Gram-positive bacteria are the most widely reported, they are the best example of cross-resistance between biocides and antibacterials, five families of them are known, four mechanisms are described in the regulation of their gene expression, so they are microorganism-dependent, resulting in decreased sensitivity, changes in their virulence and environmental adaptability. The present review addresses this growing phenomenon and provides guidelines on how this resistance could be avoided.

Keywords: antibacterials, biocides, genetic expression, nosocomial infections, resistance mechanism.

Citar como: González AE, González SSK, Reyes GU, Yalaupari MJP, Hernández PM, Reyes HKL et al. Biocidas de uso hospitalario y su efecto en la inducción de resistencias bacterianas. Rev Latin Infect Pediatr. 2025; 38 (2): 84-91. <https://dx.doi.org/10.35366/121469>

Recibido: 02-05-2024. Aceptado: 25-04-2025.



Abreviaturas:ABC = *ATP Binding Cassette* (casete de unión de ATP)MATE = *Multidrug and Toxic Compound Extrusion* (extrusión de compuestos tóxicos y multifármacos)

MDR = multidrogorresistencia

MFS = *Major Facilitator Superfamily* (superfamilia de facilitadores mayores)RND = *Resistance-Nodulation-cell Division* (resistencia-nodulación-división celular)SMP = *Small Multidrug Pumps* (bombas multidrogas pequeñas)SMR = *Staphylococcal MultiResistance* (multirresistencia estafilocócica)SUG = *suppressor of groEL mutation proteins* (supresor de proteínas de mutación groEL)

INTRODUCCIÓN

La adaptación al medio ambiente de las bacterias es la consecuencia de su variabilidad y mutación genética y de la facultad para adaptarse, multiplicarse, generar resistencias, transferirlas y diseminarlas en forma universal. En referencia a la resistencia bacteriana son múltiples factores implicados destacando la presión selectiva del fármaco o sustancia activa, dosificación inadecuada, falta de adherencia, apego al tratamiento, automedicación, entre otras. Sin embargo, dicha resistencia podría ser aplazada al disminuir la presión selectiva por el uso excesivo e inadecuado de biocidas en la práctica hospitalaria y de antimicrobianos.

Los biocidas son sustancias o mezclas que pueden contener uno o más productos activos con la capacidad de abatir, disminuir o contrarrestar la carga de microorganismos nocivos e impedir su multiplicación y acción.¹⁻³

En los hospitales son utilizados en diferentes áreas clínicas como desinfectantes y antisépticos prácticamente desde el mismo inicio de la microbiología. Su mecanismo de acción difiere de los antimicrobianos porque su efecto lo ejerce en diferentes dianas y son dependientes de concentración, formulación, disponibilidad, tiempo de exposición, pH, fisiología del microorganismo, así como de la presencia de diferentes compuestos orgánicos e inorgánicos.⁴⁻⁷ El aspecto más importante documentado en resistencias bacterianas cruzadas entre antibacteriano y biocida es el intrínseco; están involucrados genes de resistencia de bacterias ambientales y el intercambio con bacterias residentes del hospital.⁸ Dicho mecanismo está codificado cromosómicamente e implica la mutación de genes reguladores en diferentes porinas y la transferencia de resistomas se realiza a través de conjugación, transformación y transducción.⁹⁻¹¹

La variabilidad evolutiva de las bacterias frente a los antibacterianos es darwiniana; su adaptabilidad se debe a diversos polimorfismos y mutaciones genéticas que le permiten adaptarse, multiplicarse, generar resistencias, transferirlas y diseminarlas en forma universal, por lo que frenar dicha metamorfosis es prácticamente imposible. Las causas de resistencia bacteriana directa y cruzada se encuentran influenciadas por diversos factores entre los que destacan, prescripción y dosificación inadecuadas, falta de adherencia, apego al tratamiento y automedicación; su consecuencia será escases de opciones terapéuticas, aumento en el riesgo en intervenciones médicas e incremento en gastos en salud pública. Sin embargo, puede ésta ser aplazada al disminuir la presión selectiva por el uso excesivo e inadecuado uso de antisépticos, desinfectantes y antimicrobianos en los hospitales, por lo que es muy importante categorizar las características del paciente, área de hospitalización, comorbilidades, tratamientos con antimicrobianos, hecho que además está influenciado por la administración de bajas/altas dosis, intervalos inadecuados y tiempos muy cortos/largos de exposición.^{1,2,12-14}

Los biocidas y antimicrobianos, tanto en la comunidad como en el hospital, tienen múltiples usos, en especial en el control y prevención de infecciones, por lo que en su uso se ejerce presión selectiva sobre la microbiota existente, de ahí que se deben proyectar perspectivas de control sistemático de su manejo, con la finalidad de generar el mínimo cambio en su virulencia, patogenicidad y resistencia a dichos productos, por lo que es trascendente la vigilancia epidemiológica entre huésped, microorganismo, biocida y ambiente. Por su nivel de inactivación, los biocidas se clasifican en: Bajo: alcohol etílico o isopropílico, amonio cuaternario, hipoclorito de sodio; Intermedio: los mismos sólo que a mayores concentraciones; Alto: glutaraldehído, peróxido de hidrógeno, solución de 1,2-benzendicarboxialdehído, ácido peracético.^{4,5}

El principal objetivo del antimicrobiano es producir lisis cuando éstas son sensibles; sin embargo, al estar en contacto existe la probabilidad de inducir la expresión de genes de resistencia. Se clasifican de acuerdo a estructura química, mecanismo de acción, espectro y cobertura.^{6,15}

Por su parte, los biocidas son productos activos, que contienen una o más sustancias activas, destinadas a destruir, contrarrestar, neutralizar, impedir la acción o ejercer control sobre microorganismos

nocivos. La susceptibilidad a los biocidas por parte de las diferentes especies de bacterias depende de la presencia de membrana celular externa, por lo que los cocos Gram positivos son más susceptibles.³ Al igual que los antimicrobianos, los biocidas también se clasifican de acuerdo a su efecto: «estáticos» si inhiben la multiplicación (bacteriostático, fungistático, esporostático) y «cidas» si lo elimina (bactericida, fungicida, esporicida). Su mecanismo de acción no está bien esclarecido, esencialmente difiere de los antibióticos por ejercer su efecto en diferentes dianas. Son efectivos a elevadas concentraciones, son dependientes de su fórmula, disponibilidad, tiempo de exposición, concentración, pH, fisiología bacteriana, así como de la presencia de diferentes compuestos orgánicos e inorgánicos. En el ámbito clínico se utilizan por su baja toxicidad para desinfectar material quirúrgico, limpieza de superficies, higiene quirúrgica, dispositivos médicos (prótesis, catéteres, gasas, ropa de cama y batas).^{4,6,7,16-20}

Quizá la afirmación más importante en el estudio de las resistencias bacterianas es el uso y abuso de antibióticos, definiendo ésta, como la capacidad de supervivencia microbiana a concentraciones que inhiben/matan a otras de su misma especie, convirtiéndose en un fenómeno difícil y complejo de vencer, lo que conlleva a la pérdida de su eficacia.²⁰⁻²² Se sabe que en éste fenómeno se encuentran involucrados genes de resistencia de bacterias ambientales, siendo éstas su principal reserva y que bajo diversas circunstancias colonizan y secundariamente infectan.

Existe evidencia de bacterias autóctonas de zonas aisladas resistentes a un gran número de antibióticos, debido a su capacidad para utilizar los antimicrobianos como única fuente de carbono, su importancia radica en que se ha identificado –mediante métodos moleculares con secuenciaciones de última generación– el intercambio de genes de resistencia entre bacterias ambientales y patógenas; dicho intercambio de genes es una propiedad universal y se cree que son bacterias ineficientes en su sistema de reparación genética, dicha propiedad es parte de su evolución natural y es utilizada como método de supervivencia.^{8,9,23}

En biocidas, se describen diferentes mecanismos de resistencia, el más frecuente es el intrínseco y se describe como la escasa o nula permeabilidad en la membrana celular bacteriana y están codificados cromosómicamente e implica mutación de genes reguladores en los diferentes tipos de porinas. El paradigma de este mecanismo son las bombas de

eflujo, son las encargadas de expulsar del interior de la bacteria sustancias químicas; se localizan en la membrana celular de bacterias Gram negativas y Gram positivas. Dichas bombas pueden ser estructural y funcionalmente específicas o bien transportar una gran variedad de productos, incluidos los antibacterianos de diferentes clases, de ahí parte el término multidrogorresistencia (MDR).^{10,11}

En la MRD, se describen distintos mecanismos de transferir resistomas, los cuales están constituidos por diferentes genes que suscitan: resistoma ambiental, clínico, intrínseco o de protorresistencia y tienen el poder de transportarlos por conjugación, transformación y transducción. Dichos genes están insertados en secuencias de inserción, transposones o integrones, que pueden ser transferidos por elementos plasmídicos y clones de virulencia, siendo microorganismo-dependiente. Otro aspecto no menos importante es la resistencia fenotípica, la cual es un estado transitorio, donde los microorganismos sensibles se muestran resistentes sin que haya alteraciones genéticas, sino, más bien, situaciones fisiológicas como la producción de biocapas, multiplicación o persistencia en fase estacionaria, diferentes estados metabólicos o morfológicos, alteraciones en la cinética bacteriana, así como virulencia y adaptación.²⁴⁻³⁴

En la inducción de la resistencia cruzada entre biocidas y antimicrobianos, se han postulado varios factores posiblemente involucrados, los cuales son: concentración, sobreexposición y susceptibilidad del microorganismo; sin embargo, no hay estudios que demuestren en forma contundente dicha resistencia, por lo que la tendencia actual es hablar de «tolerancia». El más estudiado es el intrínseco y se debe a cambios en los receptores bacterianos de alta especificidad o por alteraciones estructurales en la superficie bacteriana (membrana o pared celular) que la facultan a la impermeabilidad a sustratos; otro es la capacidad bacteriana para expulsarlos por medio de bombas de E-flujo.³⁵⁻³⁷ Las bacterias Gram negativas son el mejor modelo para el entendimiento del funcionamiento de estas bombas; generalmente son de expresión constitutiva, están codificadas genéticamente en el cromosoma bacteriano, pero no es la única forma, ya que se han identificado además en plásmidos (Qac, SugE, Tet, OqxAB y MexCD). Éste es el mecanismo de resistencia inespecífico compartido entre antibióticos y biocidas, su función es generar resistencia mediante tolerancia cruzada. Las bombas de E-flujo están constituidas por tres

diferentes tipos de proteínas: una de alto peso molecular asociada a membrana citoplasmática, otra con la función de unión de ambas membranas y la otra asociada a la membrana externa.³⁷⁻⁴¹ Estas proteínas efectúan funciones únicas o diversas como transportadores de membrana y son codependientes de las propiedades fisicoquímicas de los sustratos como el ingreso de nutrientes, intercambio intercelular, homeostasis celular, expulsión de productos tóxicos incluidos antibacterianos y biocidas. Los sistemas de E-flujo se agrupan en cinco diferentes familias, dependen de la homología de la secuencia de aminoácidos, semejanzas en peso molecular y su estructura secundaria. Su función es expulsar del citoplasma o del periplasma bacteriano al exterior, diferentes tipos de sustratos tan rápido como entren, como biocidas, antibacterianos, metabolitos intermedios, metales, moléculas de señalización intercelular, entre otras. Filogenéticamente se subdividen en: familia ABC (*ATP Binding Cassette*) y familia MFS (*Major Facilitator Superfamily*) –se cree que estas dos familias pueden tener un origen común, se encuentran conformadas por transportadores activos primarios y son dependientes de ATP–, la familia SMR (*Staphylococcal Multiresistance*), familia MATE (*Multidrug and Toxic Compound Extrusion*) y familia RND (*Resistance-Nodulation-cell Division*) son conocidos como transportadores secundarios y su actividad depende de protones.^{38,42-44} La eyección de sustancias está dada por dos mecanismos: membrana simple o bien doble membrana, el E-flujo de «membrana simple» es eficiente en bacterias Gram positivas, se caracteriza por la presencia de proteínas en la membrana citoplasmática, la cual excreta al exterior a los sustratos, por un gradiente de protones o bien hidrólisis de ATP y son características de las familias MFS, SMR, ABC. A diferencias de las bacterias Gram negativas en las que la movilización de sustancias la realiza del citoplasma al espacio periplásmico, lo cual resulta ineficiente ya que las moléculas lipofílicas regresaran casi inmediatamente, como consecuencia de la bicapa lipídica.

En el mecanismo de «doble membrana», la sustancia es llevada del citosol al exterior de la célula a través de un conducto de salida constituido por un sistema de tres proteínas transportadoras del tipo multidrogoresistente (MDR), donde están incluidos las dependientes de H⁺, como la AcrAB-TolC en *Escherichia coli* y MexAB-OprM en *Pseudomonas aeruginosa*, de la superfamilia *Resistance Nodulation-Cell Division* (RND); algunas de ellas son

dependientes de radicales catiónicos de glutamato o arginina, lo que ayuda a comprender dicha expulsión. Un ejemplo de la familia RND es la bomba AcrAB, una proteína periplasmática que predomina en Enterobacteriáceas; la constituyen tres proteínas, una AcrB localizada en la membrana interna, cuya función es captar sustratos de la bicapa fosfolipídica y del citoplasma para conducirlos a través de la proteína canal de la membrana externa TolC y la proteína AcrA localizada en el periplasma que es la mediadora entre AcrB y TolC, dándoles la capacidad de bombear hacia el exterior una amplia variedad de antibióticos y biocidas, entre otros; estas alteraciones funcionales en la bomba AcrAB también reducen la virulencia en algunas bacterias por alteraciones en la expresión de islas de patogenicidad SPI-1.^{38,45-49} En referencia a la familia SMR, estas bombas son de pequeño tamaño; confieren resistencia a fármacos con estructura de amonio cuaternario y moléculas catiónicas lipofílicas; tienen cuatro hélices, que son prolongaciones extracitoplasmáticas y 12 segmentos transmembrana, constituidas por proteínas en cadenas α -hélice, organizadas en sistemas multicompuestos asociados a una proteína periplasmática de fusión (MFP: *Membrana Fusion Protein*) y una proteína de la membrana (OMP: *Outer Membrana Protein*) encargadas de transportar sustancias de origen lipofílico como los biocidas, antibióticos, carbohidratos, proteínas y metales, empleando iones H⁺ como fuente de energía. Consta de tres subfamilias, las cuales se forman con base en secuencia y filogenia: SMP (*Small Multidrug Pumps*), SUG (*suppressor of groEL mutation proteins*) y PSMR (*Paired Small Multidrug Resistance proteins*).

La subfamilia SMP agrupa una gran variedad de proteínas, codificadas en un sólo gen y se localizan en elementos transferibles (integrones, transposones/plásmidos), los microorganismos que las contienen pueden favorecer la transferencia horizontal de genes de resistencia, facilitado por un codón preferencial entre integrones tipo 1. La importancia de dichas bombas radica en que facilitan el tráfico horizontal de información genética entre microorganismos filogenéticamente diferente en nichos ecológicos semejantes.⁵⁰⁻⁵² La subfamilia SUG está constituida por proteínas represoras de mutaciones en la chaperona GroEL como parte del complejo chaperona GroEL/GroES, son las responsables del plegamiento proteico en algunas bacterias. La familia MFS se subdivide en NorA y QacA en *Staphylococcus aureus* y PmrA para *Streptococcus*

pneumoniae, también utilizan un gradiente de H^+ en su membrana, son reconocidas en bacterias Gram negativas, están conformadas por proteínas TolC y actúan como sistemas tripartitos. Respecto a la familia MATE, la más examinada es la NorM de *Vibrio parahaemolyticus*, pueden localizarse en bacterias Gram positivas y negativas, comparten productos con las bombas RND; sin embargo, estas no utilizan sistemas tripartitos y emplean H^+ y Na^+ . Las bombas ABC, están representadas por la familia Sav1866 de *Staphylococcus aureus* y LmrA de *Lactococcus lactis*, pero no han demostrado importancia microbiológica en la resistencia bacteriana, emplean ATP, igualmente que las bombas RND y MFS e implican sistemas tripartitos de porinas.⁵³

Otro aspecto muy importante es cómo regulan las bacterias los sistemas de bombeo. Dicha regulación se realiza por cambios en la expresión genética mediante cuatro mecanismos: a) Mutación genética de los genes represores locales, b) Mutación en genes reguladores globales, c) Mutaciones en el promotor del gen codificante del canal porina y d) Inserciones río-arriba del gen codificante del gen porina. En relación a nuestra revisión, consideramos que la más sobresaliente es la mutación en los «genes reguladores globales», ya que pueden actuar en forma independiente o en conjunto, mediante «feedback», por lo que al aumentar su expresión agilizan la expresión de proteínas de las bombas de E-flujo, lo que permite que el gen expresado sólo se sintetice en el momento requerido de manera óptima, debido a la transcripción de su operón, condicionando que las bacterias disminuyan su sensibilidad a biocidas y diversos antibacterianos; también se sabe que induce cambios metabólicos, altera el transporte de hierro, generando alteraciones en virulencia (lípidos A) y adaptabilidad medioambiental.⁵⁴⁻⁵⁶

Actualmente existen reportes convincentes sobre el riesgo de la emergencia de cepas resistentes entre antibióticos y biocidas y la realizan a través de integración de información genética, utilizando genes independientes que le confieren resistencia específica; sin embargo, se requiere un mayor número de investigaciones científicas en esta área que nos permitan identificar y caracterizar la resistencia cruzada con mayor precisión. En los biocidas, la resistencia extrínseca fue la primera en identificarse y demostrada en cepas de *E. coli* frente a triclosán; no obstante, ésta no ha sido explotada ampliamente, ya que no hay punto de corte en sensibilidades aprobado universalmente, debido

esencialmente a su preparación galénica y su empleo descontrolado, lo que da como consecuencia alteraciones en la sensibilidad y la posibilidad de ser transferidas entre microorganismos. Otros factores a considerar es la exposición crónica a bajas concentraciones, la producción de *biofilms* y la subsecuente disminución de penetrancia de sustratos a la matriz extracelular.⁵⁷⁻⁶¹

Las bacterias más estudiadas frente a diferentes biocidas, antibióticos, en diversos estados metabólicos y diferentes condiciones medioambientales son: *Escherichia coli*, *Salmonella entérica*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella planticola*, *Enterobacter asburiae*, *Aranicola proteolyticus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter spp*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus spp*, y *Enterococcus spp*. Es importante mencionar que la metodología utilizada para identificar los mecanismos de resistencia a los biocidas es muy complicada y no se encuentra disponible habitualmente; se utiliza la determinación de la concentración bactericida mínima, actividad bactericida y cinética de inactivación. Ésta última es la más adecuada ya que permite comparar la mortalidad entre estándar y cepas resistentes.

También es vital realizar cinética de lisis bacteriana y observar la curva de sobrevivencia, mediante el uso de un agente neutralizante o la eliminación de biocidas, exposición, mecanismo de acción, eficacia a determinadas concentraciones. El mayor inconveniente de estas técnicas es que no están estandarizadas para poder establecer una metodología normalizada que permita establecer estrategias para medir el impacto en la inducción de resistencias bacterianas directas y cruzadas.^{11,48,62-65}

En décadas pasadas, un aspecto que causó inquietud en antibioticoterapia fue su uso en diferentes concentraciones y sus efectos, basados en el concepto de hormesis. Este término inicialmente se utilizó para describir los efectos del uso de bajas dosis de radiación; sin embargo, el término ahora se emplea para describir la respuesta biológica a señales ambientales o tensionales en relación con dosis-respuesta bifásica de bajas dosis de estimulación y altas dosis de inhibición. Existen escasos reportes de análisis genómicos en biocidas de la acción en dicha respuesta bifásica y no se ha encontrado aún respuesta con evidencia científica de tal efecto, pero se hipotetiza que el uso de bajas concentraciones en los mismos podría conducir a modulación o disregulación significativa en los mecanismos de

transcripción genética e inducir resistencias; dicha exposición conllevaría a que los clones transferidos sean los asociados a virulencia-resistencia, con la posibilidad de diseminarse en forma local o global.⁶⁶⁻⁶⁹

Existen publicaciones que describen la relación existente en la resistencia cruzada entre antibióticos y biocidas, demostrando alteraciones en la permeabilidad de la membrana, concentración intracelular y capacidad celular de expulsar hacia el exterior dichos sustratos, siendo ésta última la principal fuente de ineffectividad y depende de factores intrínsecos; éstos pueden ser innatos o adquiridos de la bacteria, describiéndose la mutación por presión selectiva, cambios de permeabilidad (intrínseco/adquirido), bombas de E-flujo (intrínseco/adquirido), hidrólisis (adquirido/intrínseco), mutación del sitio de fijación (adquirido), cambio fenotípico (posterior a la exposición), inducción (respuesta de estrés después de la exposición) y son dependientes del sustrato, aplicabilidad, concentración y tiempo de exposición.

En la práctica clínica, se recomienda la combinación de las dos últimas, ya que son las que más eficacia han probado, es decir altas concentraciones por corto periodo de tiempo son más eficaces. Otros factores no menos importantes son los extrínsecos, los cuales derivan del ambiente en el que se administran, temperatura, concentración de proteínas, tiempo de contacto, pH, carga de microorganismos y presencia de *biofilm*.^{14,66-69}

CONCLUSIONES

Implementar normas en el registro del uso de productos de limpieza, desinfección en concentración, tiempo y forma adecuados en diferentes áreas clínicas, vigilancia epidemiológica continua de bacterias prevalentes y realizar consensos en la interpretación de sensibilidades in vitro y uso de antibióticos.

REFERENCIAS

1. Courvalin P. Predictable and unpredictable evolution of antibiotic resistance. *J Intern Med*. 2008; 264 (1): 4-16.
2. Thomsen NA, Hammer KA, Riley TV. Tea-tree oil a naturally occurring biocide. *Off J Aust Soc Microbiol Inc*. 2010; 31 (4): 182-184.
3. Masi M, Pagés JM. Structure, function and regulation of outer membrane proteins involved in drug transport in *Enterobacteriaceae*: the OmpF/C - TolC case. *Open Microbiol J*. 2013; 7 (1-M2): 22-33.
4. McDonnell G, Russell D. Antiseptics and disinfectants: activity action, and resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1999; 12 (1): 147-179.
5. Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart HP. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front Microbiol*. 2013; 4: 47.
6. Baquero F. Environmental stress and evolvability in microbial systems. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15 Suppl 1: 5-10.
7. Carson RT, Larson E, Levy SB, Marshall BM, Aiello AE. Use of antibacterial consumer products containing quaternary ammonium compounds and drug resistance in the community. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62 (5): 1160-1162.
8. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD et al. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One*. 2012; 7 (4): e34953.
9. Nesme J, Cecillon S, Delmont TO, Monier JM, Vogel TM, Simonet P. Large scale metagenomic based study of antibiotic resistance in the environment. *Curr Biol*. 2014; 24 (10): 1096-100.
10. Nikaido H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2003; 67 (4): 593-596.
11. Maillard JY. Emergence of bacterial resistance to microbicides and antibiotics. *Off J Aust Soc Microbiol Inc*. 2010; 31 (4): 159-164.
12. Llor C. ¿Puede mejorar el consumo de antimicrobianos en los pacientes ambulatorios de nuestro país? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32: 409-411.
13. Livermore DM, Pearson A. Antibiotic resistance: location, location, location. *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13 (Suppl 2): 7-16.
14. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiva*. 2015; 39 (9): 563-572.
15. Calvo J, Martínez-Martínez L. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27 (1): 44-52.
16. Merlino J, Brown M. Biocides in the Health Industry. *Off J Aust Soc Microbiol Inc*. 2010; 31 (4): 158.
17. Gnanadhas DP, Marathe SA, Chakravorty D. Biocides--resistance, cross-resistance mechanisms and assessment. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013; 22 (2): 191-196.
18. Russell AD. Introduction of biocides into clinical practice and the impact on antibiotic-resistance bacteria. *J Appl Microbiol*. 2002; (31): 121S-135S.
19. White DG, McDermott PF. Biocides, drug resistance and microbial evolution. *Curr Opin. Microbiol*. 2001; 4 (3): 313-317.
20. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33 (10): 692-699.
21. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/abcs/index.html> [Accessed 5/23/2013].
22. Regli AD, Pagés JM. Cross-resistance between biocides and antimicrobials: an emerging question. *Rev Sci Tech*. 2012; 31 (1): 89-104.
23. Dantas G, Sommer MO, Oluwasegun RD, Church GM. Bacteria subsisting on antibiotics. *Science*. 2008; 320 (5872): 100-103.
24. Derewacz DK, Goodwin CR, McNeese CR, McLean JA, Bachmann BO. Antimicrobial drug resistance affects broad changes in metabolomic phenotype in addition to secondary metabolism. *Proc Natl Acad Sci U. S. A*. 2013; 110 (6): 2336-2341.
25. Olivares J, Bernardini A, Garcia-Leon G, Corona F, B Sanchez M, Martinez JL. The intrinsic resistome of bacterial pathogens. *Front Microbiol*. 2013; 4: 103.

26. Gillings MR. Evolutionary consequences of antibiotic use for the resistome, mobilome and microbial pangenome. *Front Microbiol.* 2013; 4: 4.
27. Davies J, Spiegelman GB, Yim G. The world of subinhibitory antibiotic concentrations. *Curr. Opin Microbiol.* 2006; 9 (5): 445-453.
28. Maillard JY. Bacterial resistance to biocides in the health care environment: should it be of genuine concern? *J Hosp Infect.* 2007; 65 (Suppl 2): 60-72.
29. Escalada MG, Russell AD, Maillard JY, Ochs D. Triclosan-bacteria interactions: single or multiple target sites? *Lett Appl Microbiol.* 2005; 41 (6): 476-481.
30. Oliver A, Canton R, Campo P, Baquero F, Blazquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science.* 2000; 288 (5469): 1251-1254.
31. Falush D. Toward the use of genomics to study microevolutionary change in bacteria. *PLoS Genet.* 2009; 5 (10): e1000627. doi: 10.1371/journal.pgen.1000627
32. Forsberg KJ, Reyes A, Wang B, Selleck EM, Sommer MO, Dantas G. The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science.* 2012; 337 (1): 107-111.
33. Wright GD. The antibiotic resistome. *Expert Opin Drug Discov.* 2010; 5 (8): 779-788.
34. López DNE, González PVY, Hernández BRJ, Alarcón AA, Luna LA, Konigsberg FM. Hormesis: lo que no mata, fortalece. *Gac Méd Méx.* 2013; 149 (4): 438-447.
35. Alvarez OC, Olivares J, Martínez JL. RND multidrug efflux pumps: what are they good for? *Front Microbiol.* 2013; 4: 7.
36. Dupont M, James CE, Chevalier J, Pagés JM. An early response to environmental stress involves regulation of OmpX and OmpF, two enterobacterial outer membrane pore-forming proteins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51 (9): 3190-3198.
37. Pérez CHJ, Robles CA. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Rev Médica MD.* 2013; 4 (3): 186-191.
38. Webber MA, Piddock LJV. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 51 (1): 9-11.
39. Piddock LJV. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19 (2): 382-302.
40. Tauch A, Schlüter A, Bischoff N, Goesmann A, Meyer F, Pühler A. The 79,370-bp conjugative plasmid pB4 consists of an IncP-1 β backbone loaded with a chromate resistance transposon, the strA-strB streptomycin resistance gene pair, the oxacillinase gene bla NPS-1, and a tripartite antibiotic efflux system. *Mol Genet Genomics.* 2003; 268 (5): 570-584.
41. Hassan KA, Baltzer SA, Paulsen IT, Brown M. Pumping out biocides – cause for concern? *Off J Aust Soc Microbiol Inc.* 2010; 31 (4): 178-181.
42. Van Bambeke F, Glupczynski Y, Plesiat P. Antibiotic efflux pumps in prokaryotic cells: occurrence, impact for resistance and strategies for the future of antimicrobial therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51 (5): 1167-1173.
43. Midgley M. The phosphonium ion efflux system of *Escherichia coli*: a relationship to the ethidium efflux system and energetic studies. *J Gen Microbiol.* 1986; 132 (11): 3187-3193.
44. Miller PF, Sulavik MC. Overlaps and parallels in the regulation of intrinsic multiple-antibiotic resistance in *Escherichia coli*. *Mol Microbiol.* 1996; 21 (3): 441-48.
45. Nikaido H. Multidrug efflux pumps of gram-negative bacteria. *J Bacteriol.* 1996; 178 (20): 5853-5859.
46. Webber MA, Bailey AM, Blair JM, Morgan E, Stevens MP, Hinton JC et al. The global consequence of disruption of the AcrAB-TolC efflux pump in *Salmonella enterica* includes reduced expression of SPI-1 and other attributes required to infect the host. *J Bacteriol.* 2009; 191 (13): 4276-4285.
47. Symmons MF, Bokma E, Koronakis E, Hughes C, Koronakis V. The assembled structure of a complete tripartite bacterial multidrug efflux pump. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2009; 106 (17): 7173-7178.
48. Buffet-Bataillon S, Le Jeune A, Le Gall-David S, Bonnaure-Mallet M, Jolivet-Gougeon A. Molecular mechanisms of higher MICs of antibiotics and quaternary ammonium compounds for *Escherichia coli* isolated from bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67 (12): 2837-2842.
49. Pérez A, Poza M, Fernández A, Fernández M del C, Mallo S, Merino M et al. Involvement of the AcrAB-TolC efflux pump in the resistance, fitness, and virulence of *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56 (4): 2084-2090.
50. Jack DL, Yang NM, Saier MH. The drug/metabolite transporter superfamily. *Eur J Biochem.* 2001; 268 (13): 3620-3639.
51. Díaz MJJ, Amábile CCF, Rosas I, Souza V. An analysis of the evolutionary relationships of integron integrases, with emphasis on the prevalence of class 1 integrons in *Escherichia coli* isolates from clinical and environmental origins. *Microbiology.* 2008; 154 (Pt 1): 94-102.
52. Byrne-Bailey KG, Gaze WH, Zhang L, Kay P, Boxall A, Hawkey PM et al. Integron prevalence and diversity in manured soil. *Appl Environ Microbiol.* 2011; 77 (2): 684-687.
53. Nikaido H, Pagés JM. Broad-specificity efflux pumps and their role in multidrug resistance of gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2012; 36 (2): 340-363.
54. McMurry LM, Oethinger MLS. Overexpression of marA, soxS, or acrAB produces resistance to triclosan in laboratory and clinical strains of *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett.* 1998; 166 (2): 305-309.
55. Zhi XL, Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria: an update. *Drugs.* 2009; 69 (12): 1555-1523.
56. Ruiz C, Levy SB. Many chromosomal genes modulate MarA-mediated multidrug resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54 (5): 2125-2134.
57. Ahlbom A, Bridges J, De Jong W, Hartemann P, Jung T, Mattsson MO et al. Assessment of the antibiotic resistance effects of biocides. European Commission. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. SCENIHR. 2009; 1-87.
58. Centers for Disease Control. Disinfectant or infectant: the label doesn't always say. Atlanta: National Nosocomial Infections Study, Fourth Quarter 1973; 1974. p. 18-23.
59. Smith K, Hunter IS. Efficacy of common hospital biocides with biofilms of multi-drug resistant clinical isolates. *J Med Microbiol.* 2008; 57 (Pt 8): 966-973.
60. Tabak M, Scher K, Hartog E, Romling U, Matthews KR, Chikindas ML et al. Effect of triclosan on *Salmonella typhimurium* at different growth stages and in biofilms. *FEMS Microbiol Lett.* 2007; 267: 200-206.
61. Oggioni MR, Furi L, Coelho JR, Maillard JY, Martínez JL. Recent advances in the potential interconnection between

- antimicrobial resistance to biocides and antibiotics. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013; 11 (4): 363-366.
62. Fraise AP. Susceptibility of antibiotic-resistant cocci to biocides. *J Appl Microbiol.* 2002; 92 Suppl: 158S-162S.
63. Braoudaki M, Hilton AC. Adaptive resistance to biocides in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* O157 and cross-resistance to antimicrobial agents. *J Clin Microbiol.* 2004; 42 (1): 73-78.
64. McCay PH, Ocampo SAA, Fleming GTA. Effect of subinhibitory concentrations of benzalkonium chloride on the competitiveness of *Pseudomonas aeruginosa* grown in continuous culture. *Microbiology.* 2010; 156 (Pt 1): 30-38.
65. Calabrese EJ, Bachmann KA, Bailer AJ, Bolger PG, Borak J, Cai L et al. Biological stress response terminology. *Toxicol Appl Pharm.* 2007; 222 (1): 122-128.
66. Bader MW, Navarre WW, Shiau W, Nikaido H, Frye JG, McClelland M et al. Regulation of *Salmonella typhimurium* virulence gene expression by cationic antimicrobial peptides. *Mol Microbiol.* 2003, 50 (1): 219-230.
67. Higgins CS, Murtough SM, Williamson E, Hiom SJ, Payne DJ, Russell AD, Walsh TR. Resistance to antibiotics and biocides among non-fermenting Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 200;7(6):308-315.
68. Chapman JS. Disinfectant resistance mechanisms, cross resistance, and co-resistance. *Int Biodeter Biodegrad.* 2003; 51 (4): 271-276.
69. Randall LP, Cooles SW, Piddock LJ, Woodward MJ. Effect of triclosan or a phenolic farm disinfectant on the selection of antibiotic resistant *Salmonella enterica*. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54 (3): 621-627.

Correspondencia:

Efrén González Arenas

E-mail: drgonzalezarenas20@gmail.com