

Los cationes de plata como agentes antimicrobianos: usos clínicos y resistencia bacteriana

SIMON SILVER,* JENG-FAN LO,* AMIT GUPTA*

Los cationes de plata (Ag^+) son compuestos importantes, generalmente mal comprendidos, que juegan un papel significativo como auténticos y efectivos agentes antimicrobianos, utilizados principalmente en el tratamiento de quemaduras. Su espectro de utilización es amplio y poco conocido, desde simples aplicaciones clínicas benéficas, pasando por prácticas comerciales y folclóricas con un valor cuestionable pero poco dañinas, hasta los productos con “aceite de serpiente” y todo tipo de fraudes en internet y en tiendas naturistas.

En un esfuerzo por comprender y prever mejor los usos de estos compuestos, recientemente estudiamos la resistencia a la plata mediada por plásmidos.¹ Los avances en la genética molecular han permitido utilizar métodos epidemiológicos para establecer el grado y la diversidad de los sistemas de resistencia; y hemos podido superar las dificultades en la medición de la resistencia a los cationes de plata.² Se ha mostrado la importancia de la concentración del haluro y el número inicial de células en estas mediciones y después de completar la secuencia del primer grupo de genes responsables de la resistencia a la plata,¹ encontramos un número sorpresivamente abundante de determinantes genéticos estrechamente homólogos, dentro de las colecciones hospitalarias de enterobacterias, tanto de fuentes expuestas a la plata como de fuentes cuya exposición a este catión no estaba reportada (Gupta y col., en preparación).

USO CLÍNICO DE LOS PRODUCTOS DE PLATA

Los cationes de plata son microbicidas a bajas concentraciones, y no tienen efectos colaterales importantes en los humanos. La argiria (decoloración irreversible

de la piel como resultado de los depósitos subepiteliales de plata) es rara y generalmente de importancia cosmética. El uso medicinal más amplio y mejor conocido de las preparaciones con plata es en agentes antimicrobianos preferentemente para el tratamiento de quemaduras graves.³ La crema con sulfadiazina de plata, que contiene 1% de sulfadiazina de plata más 0.2% de digluconato de clorohexidina, es el producto utilizado con más frecuencia, conocido comercialmente en Estados Unidos como Silvazina en la terapéutica médica y veterinaria. La Flamazina es el mismo producto en otros países, principalmente en el Reino Unido, Canadá y Europa. El nylon cubierto con plata se usa cada vez más para cubrir las heridas por quemadura y otros

REUNIÓN DE LOS MIEMBROS DE APUA Y DE ROAR

Miembros de la Asociación para el Uso Prudente de los Antibióticos (APUA) y de la Red de Reservorios de Resistencia a los Antibióticos (ROAR) disfrutaron de un convivio en el mes de mayo pasado en la Reunión de la Sociedad Americana de Microbiología en Chicago, Illinois. Ésta fue la primera reunión APUA-ROAR desde la inserción de la página de ROAR en la Red. El proyecto está diseñado para facilitar la coordinación de la investigación sobre resistencia a través del establecimiento de una red científica, de grupos de discusión vía correo electrónico y de una base de datos común. La información está enfocada a la resistencia a los antibióticos y, en particular, al papel que juegan las bacterias no patógenas como reservorios de resistencia. El acto fue posible gracias a los esfuerzos de Steve J. Projan, Director de Investigación en Antibacterianos y a la generosidad de David M. Shlaes, Vicepresidente de Investigación en Enfermedades Infecciosas, ambos del grupo de investigación de Wyeth-Ayerst.

Para más información visite la página de ROAR www.healthsci.tufts.edu/apua/roarhome.htm.

* Departamento de Microbiología e Inmunología, Universidad de Illinois, Chicago, Illinois, Estados Unidos.
Traducido por Lilia Benavides de APUA Newsletter 1999;17(3).

FINANCIAMIENTO A PEQUEÑOS PROYECTOS INTERNACIONALES

Los capítulos nacionales de APUA constituyen una red global de personal médico y grupos de científicos que trabajan para controlar la resistencia en varias partes del mundo. Los capítulos sirven como fuentes de información y como vehículos para adaptar el mensaje del uso prudente de los antibióticos a los consumidores locales y a los que realizan las diferentes prácticas médicas. Para estimular estos esfuerzos, APUA ha iniciado un Programa de Pequeños Financiamientos para los Capítulos que proporciona el dinero inicial, \$1,500.00 US para proyectos diseñados para modular la resistencia a los antibióticos y promover el uso prudente de estos fármacos. Los proyectos serán evaluados de acuerdo con sus objetivos, colaboradores y planes de administración de los recursos. Hasta ahora los capítulos en Uruguay, Moldavia, Bulgaria y Ucrania han recibido apoyo para varios proyectos, incluyendo un estudio sobre prescripción de antimicrobianos e infecciones pediátricas del tracto respiratorio, una conferencia sobre el uso racional de los antibióticos para estudiantes y profesionales en salud, y para encuestas sobre resistencia a los antibióticos.

Para más información sobre este tipo de apoyos, contacte: ccogli01@tufts.edu.

daños traumáticos en humanos⁴ y en las grandes especies.⁵ Se están investigando materiales elaborados con hojas de metacrilato recubiertas con sulfadiazina de plata que proporcionan una base estable para la liberación constante de Ag^+ .⁶ Estas telas que contienen plata son más fáciles de aplicar y de remover de las grandes quemaduras que las cremas con plata. Algunas veces

SUBVENCIÓN PARA EL ESTUDIO DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN ANIMALES

APUA recibió un fondo de \$290,000 US de una filantropía con base en Chicago que apoya trabajos tendientes a mejorar la calidad de vida en la región de los Grandes Lagos, y que incluye a los esfuerzos por resolver problemas ambientales en la agricultura. El financiamiento por dos años será utilizado para examinar la práctica y construir consensos sobre los beneficios y las consecuencias para la salud pública del uso de antibióticos en los animales de importancia alimenticia. El proyecto se usará para llevar evidencias científicas a los debates sobre políticas centradas en el uso de antibióticos en la producción a gran escala de ganado.

Para más información contactar: mwille02@tufts.edu

se aplica una corriente DC de bajo voltaje a través de la tela para acelerar la liberación de los cationes de plata.^{4,7} Otros usos clínicos incluyen las cubiertas asépticas para la cirugía plástica, las heridas traumáticas, las úlceras de las piernas, los injertos de piel, incisiones, abrasiones y cortadas menores.⁸ En la actualidad se están desarrollando catéteres plásticos internos cubiertos con compuestos de plata para retardar la formación de biocapas y la subsecuente incidencia de infecciones nosocomiales. El uso de hilos de nylon cubiertos de plata en los electrorretinogramas ha permitido la detección de tejido dañado sin el peligro de infección.⁹ Tradicionalmente se han administrado sales de plata a los ojos de los recién nacidos para prevenir infecciones oculares. Las amalgamas dentales contienen cerca de 35% de $Ag(0)$ y 50% de $Hg(0)$, pero no se sabe si se libera suficiente Ag^+ para lograr un efecto antimicrobiano. Sin embargo, se sabe que la liberación de Hg^{2+} a partir de los amalgamas dentales selecciona para bacterias resistentes a metales.¹⁰

RESISTENCIA BACTERIANA Y GENÉTICA

Se ha reportado periódicamente la resistencia a la sulfadiazina de plata, con algunas consecuencias trágicas. Una cepa de *Salmonella* resistente a Ag^+ causó la muerte de tres pacientes y requirió la clausura del pabellón de quemados del Hospital General de Massachusetts (MGH).¹¹ Aun cuando ocasionalmente se han reportado bacterias resistentes a la sulfadiazina de plata en las infecciones del pabellón de quemados, e incluso sabiendo que las mutaciones cromosómicas de las cepas clínicas hacia la resistencia a la Ag^+ pueden causar problemas en las infecciones, no se han monitoreado las tasas de resistencia en estos ámbitos.

El grupo de genes plasmídicos responsable de la resistencia a la plata en *Salmonella* del MGH¹¹ contenía un total de nueve genes, siete de los cuales hemos denominado con los dos marcos de referencia abiertos menos conocidos y aun llamados ORFs, en el orden siguiente: *silP(ORF105)silAB(ORF96)C silRS silE*.¹ El sistema codifica para una proteína periplásmica que une plata (*SilE*) más dos bombas membranales de eflujo de Ag^+ (*SilCBA* y *SilP*). Los seis genes centrales (*silA* hasta *silS*) codifican productos que son homólogos a un conjunto de genes no estudiado en el genoma de *E. coli* (conocidos actualmente como *ybdE*, *ylcD*, *ylcC*, *ylcB*, *ylcA* y *ybcZ*, en orden de frecuencia) y menos cercanos a otros sistemas de resistencia a metales. En el análisis por hibridización de DNA/DNA por

Southern blotting de los aislamientos clínicos usando DNA homólogo, estos seis genes centrales parecen estar presentes siempre juntos, pero los homólogos de los dos genes externos, *silP* y *silE*, algunas veces están ausentes (Gupta y col., en preparación). Los seis genes, *silPORF105ABORF96silC*, son cotranscritos en un RNA mensajero muy largo.¹ El par de genes regulatorios *silRS* es cotranscrito separadamente, y *silE* es transcrito solo, como un tercer RNA mensajero.¹

MECANISMO DE RESISTENCIA

Las funciones de los productos del gen de resistencia a la plata pueden reconocerse por homología con otros productos de genes que ya han sido estudiados. *SilP* es un ATPasa de membrana del tipo P que bombea Ag^+ desde la célula^{1,13,14} y es muy similar a las ATPasas de

MEJORAMIENTO DE LA PÁGINA EN LA RED Y ACTUALIZACIÓN DEL LOGOTIPO DE APUA

Recientemente hemos mejorado la navegabilidad de nuestro sitio en la Red, expandiendo su contenido y mejorando su apariencia. Nuestro logotipo adquirió una apariencia nueva bajo la dirección de Sperling Sampson West de San Francisco, California. Se mantuvieron muchos de los elementos del logotipo original, pero con una imagen nueva.

Nuestra nueva dirección : APUA, 75 Kneeland St., Boston Ma 02111-1901,USA.

eflujo de Cu^+ y de Cd^{2+} . *SilCBA* (probablemente con el producto de ORF96) forma una segunda bomba de eflujo de Ag^+ activada por el potencial de membrana y

ALIANZA PARA EL USO PRUDENTE DE LOS ANTIBIÓTICOS

APUA NEWSLETTER ES UNA PUBLICACIÓN TRIMESTRAL DE LA
ALIANZA PARA EL USO PRUDENTE DE LOS ANTIBIÓTICOS (APUA)

Ejecutivos en jefe

Stuart B. Levy, Presidente
Thomas F. O'Brien, Vicepresidente
Kathleen T. Young, Directora Ejecutiva

Consejo de Directores

Stuart B. Levy, Presidente
Harris A. Berman
Barbara Shattuck Dubow
Ellen L. Koenig
Morton A. Madoff
Bonnie Marshall
Thomas F. O'Brien
Arnold G. Reinhold
Phillip D. Walson
Fred B. Wilcon

Consejo Científico Consultivo

Jacques F. Acar, Francia
Werner Arber, Suiza
Fernando Baquero, España
Michael L. Bennish, Estados Unidos
José Ramiro Cruz, Guatemala
Iwan Darmansjah, Indonesia
Julian Davies, Canadá
Stanley Falkow, Estados Unidos
Walter Gilbert, Estados Unidos
Herman Goossens, Bélgica
Sherwood L. Gorbach, Estados Unidos
Ian M. Gould, Inglaterra
George Jacoby, Estados Unidos
Janusz Jeljaszewicz, Polonia
Calvin M. Kunin, Estados Unidos
Yankel Kupersztich, Estados Unidos

Joshua Lederberg, Estados Unidos
Stephen A. Lerner, Estados Unidos
Donald E. Low, Canadá
Leonardo Mata, Costa Rica
Richard P. Novick, Estados Unidos
Jorge Olarte, México
María Eugenia Pinto, Chile
Vidal Rodríguez-Lemoine, Venezuela
Theodore Sacks, Israel
José Ignacio Santos, México
Mervyn Shapiro, Israel
K. B. Sharma, India
Atef M. Shibl, Arabia Saudita
Ewe Hui Sng, Singapur
Tze-ying Tai, China
E. John Threlfall, Inglaterra
Thelma E. Tupasi, Filipinas
Anne K. Vidaver, Estados Unidos
Frantisek Vymola, República Checa
Fu Wang, China
Bernd Wiedemann, Alemania

Cuerpo editorial

Stuart B. Levy, Editor
Michelle Willey, Editor asociado

APUA Capítulo Mexicano

Grupo Coordinador:
José Ignacio Santos, Presidente
Lilia Benavides, Secretaria
Yolanda Fuchs
Carlos Amábile
Juan Calva
Rodolfo Gatica

Sigfrido Rangel

José Donís
Enriqueta Baridó
José Luis Arredondo
Efrén Alberto Pichardo
Helgui Jung

Sede

APUA
PO Box 1372
Boston, MA 02117-1372
USA
Tel.: 617-636-0966
Fax: 617-636-3999
e-mail: mwille02@tufts.edu
Web site: www.APUA.org o
www.antibiotic.org

Declaración

La Alianza para el Uso Prudente de los Antibióticos (APUA) no acepta responsabilidad legal por el contenido de los artículos incluidos, ni por la violación de las leyes de derecho de autor por cualquier persona que contribuya a este boletín. La mención de compañías específicas o de ciertos productos no implica que éstos son avalados o recomendados por APUA en preferencia a otros de similar naturaleza que no son mencionados. A excepción de errores y omisiones, los nombres de productos se distinguen con letras mayúsculas iniciales. El material proporcionado por APUA está diseñado con fines educativos únicamente y no deben usarse o tomarse como consejo médico.



Figura 1. Filtro de una unidad casera purificadora de agua que contiene plata metálica. La plata es liberada y usada como agente antimicrobiano para prevenir acumulación bacteriana en las resinas del filtro.

no por ATP. Esta bomba consiste en tres proteínas, una en la membrana interna (SilA), otra en la membrana externa (SilC) y la tercera formando un puente en el espacio periplásmico (SilB). Inicialmente se reconocieron en nuestro laboratorio tres intercambiadores proteicos catión/protón, activados por el potencial de membrana, con un sistema bacteriano $\text{Cd}^{2+}/\text{Zn}^{2+}/\text{Co}^{2+}$.¹⁴

Este sistema de resistencia a la plata constituye el primer determinante de resistencia a un solo catión metálico tóxico con tres mecanismos distintos. Parece estar controlado transcripcionalmente por los productos de dos genes, SilS (un sensor de autocinasa en la membrana que contiene histidina) y SilR (un activador responsivo citoplásmico que une DNA y que contiene un residuo aspartato que es transfosforilado desde



Figura 2. Producto que contiene plata de un supermercado de México. La plata gelatinizada se usa como desinfectante para la purificación de agua y para lavar verduras para ensaladas. Se sugiere como auxiliar en la prevención del cólera.

SilS). SilRS tiene una secuencia homóloga a la de los miembros de una gran familia de reguladores transcripcionales de dos componentes sensor/respondedor que reaccionan a señales extracelulares.^{1,14}

SilE es una proteína periplásmica pequeña que une iones de Ag^+ específicamente en la superficie celular, representando la primera línea de resistencia contra la toxicidad de la plata. La proteína SilE contiene diez residuos de histidina que unen cinco cationes de plata¹ (Lo JF y col., en preparación). En contraste con otras proteínas que unen metales, SilE no contiene residuos de cisteína. La unión de Ag^+ a la proteína SilE produce un gran cambio poco común en el doblamiento de la proteína, desde un estado de relativo desorden, a una estructura predominantemente de alfa hélice. En esta primera etapa, no sabemos si *sile*, que confiere cierta resistencia a la plata por sí misma, podrá encontrarse sola o cómo los distintos productos de los genes *sil* interactúan para conferir resistencia total.

USOS NO CLÍNICOS DE LA PLATA

Nuestro interés primordial es el uso de la Ag^+ en la clínica y la selección de la resistencia a la misma. La amplia utilización, generalmente sin supervisión, de los productos de plata como biocidas está aumentando el problema. Los productos que contienen plata se usan en los sistemas de distribución de agua en los hoteles y hospitales para controlar los agentes infecciosos (por ejemplo, *Legionella*). La plata se ha utilizado para esterilizar el agua reciclada a bordo de la estación MIR y en el transbordador espacial de la NASA.¹⁵

Los sistemas caseros de purificación de agua vendidos en los supermercados de Estados Unidos contienen filtros de carbón activado recubierto con plata y resinas de intercambio iónico (figura 1). La plata es un complemento para la salud en la medicina tradicional China y Ayurvédica de la India.¹⁶ En México, los supermercados venden Microdyn, plata coloidal en gelatina, para desinfectar verduras para ensaladas y agua para beber (figura 2). La compañía Johnson Matthey Chemicals del Reino Unido usa un compuesto inorgánico con plata inmovilizada de liberación lenta como conservador en cosméticos y productos de tocador.¹⁷ En Japón se mezcla un nuevo compuesto en los plásticos para una protección antimicrobiana prolongada en los receptores telefónicos, calculadoras, asientos de los excusados y en juguetes de los niños.¹⁸ Se expenden también los

discos *Clean power plus* (discos de cerámica que contienen cobre y plata metálicos) que se proponen como alternativa a los detergentes de lavandería.¹⁹ La adición de plata a las telas (similar al uso clínico del nylon-Ag) se ha propuesto para reducir la acumulación de poblaciones microbianas y, por lo tanto, el olor ofensivo en los artículos y ropa de campismo.

Aun cuando los remedios tradicionales y los preparados con “aceite de víbora” no son similares, se han mencionado juntos aquí como representativos de las aplicaciones de la plata de dudoso beneficio.⁹ Es probable que los complementos alimenticios naturistas a base de plata y de venta libre no sean efectivos²⁰ y con frecuencia están mal etiquetados.²¹ Los usos no clínicos de la plata parecen ser infinitos, con un posible efecto colateral adverso que es la disminución de su utilidad como agente antimicrobiano.

LO QUE SE NECESITA

La identificación de los genes de la resistencia a la plata y la determinación de los genes estrechamente relacionados en bacterias de ambientes clínicos y naturales y de diferentes localidades geográficas (Gupta y col., en preparación) deben eliminar los recientes escepticismos acerca de las bacterias resistentes a la plata. Ahora que se dispone de los medios para la determinación de la resistencia a la plata en *Enterobacteriaceae*, deben hacerse esfuerzos similares con respecto a otros agentes patógenos comunes, particularmente de los asociados a quemaduras mayores (*Pseudomonas* y *Staphylococcus*). El amplio y descontrolado uso de los productos con plata puede resultar en un aumento de la resistencia a este metal análogo a la emergencia de las bacterias resistentes a los antibióticos y a otros compuestos biocidas. La disminución de los beneficios de estos compuestos sería desafortunada para los usos clínicos e higiénicos que dependen de las propiedades microbicidas de la plata.

REFERENCIAS

1. Gupta A, Matsui K, Lo FJ, Silver S. *Nature Medicine* 1999;5:183-8.
2. Gupta A, Maynes M, Silver S. *Applied Environmental Microbiol* 1998;64:5042-5.
3. Rosenkranz HS, Carr HS. *Antimicrob Agents Chemother* 1972;2:367-72; Monafó WW, West MA. *Drugs* 1990;40:364-73; Fox CL Jr., Rao TN, Azmeth R, Gandhi SS, Modak S. *J Burn Care Rehabilitation* 1990;11:112-7.
4. Deitch EA, Marino AA, Malakanok V, Albright JA. *J Trauma* 1987;27:301-4.
5. Adams AP, Santschi EM, Mellencamp MA. *Veterinary Surgery* 1999;28:219-25.
6. Miller L, Hansbrough J, Slater H, et al. *J Burn Care Rehabilitation* 1990;11:35-41.
7. Modak S, Fox P, Stanford J, Sampath L, Fox CL Jr. *J Burn Care Rehabilitation* 1986;7:422-5.
8. Gabriel MM, Mayo MS, May LL, Simmons RB, Ahearn DG. *Current Microbiol* 1996;33:1-5.
9. The Silver Institute. Washington, DC, USA, www.silverinstitute.org.
10. Lorscheider FL, Vimy MJ, Summers AO. *FASEB J* 1995;9:504-8, 1499-500.
11. McHugh SL, Moellering RC, Hopkins CC, Swartz MN. *Lancet* 1975;i:235-40.
12. Li XZ, Nikaido H, Williams KE. *J Bacteriol* 1997;179:6127-32.
13. Silver S, Gupta A, Matsui K, Lo JF. *Metal-Based Drugs* 1999;6(in press).
14. Silver S, Phung LT. *Annual Review Microbiol* 1996;50:753-89.
15. Adachi K, editor. *Colloidal silver. Educate-yourself*. Costa Mesa, CA, USA. www.educate-yourself.org/csindex.html.
16. Reach for Life Enterprises. Fresno, CA, USA. www.reach4life.com/colloidalsilver.html.
17. Johnson Matthey. London, England, UK. www.matthey.com.
18. Amenitop, silica gel microspheres containing a silver-thiosulfate complex. *Washington Post*, February 5, 1993, www.washingtonpost.com.
19. Mass Appeal Marketing. Torrance, CA, USA, www.galaxymall.com/market/powerplus.html.
20. Fung MC, Weintraub M, Bowen DL. *JAMA* 1995;274:1196-7.
21. US Food and Drug Administration. 1996. Over-the-counter drug products containing colloidal silver ingredients or silver salts. *Federal Register*, October 15, 61 (200): 53685 - 53688; US Food and Drug Administration. 1994. FDA Health Fraud Bulletin # 19, Colloidal Silver, October 7, www.access.gpo.gov/su_docs/aces/aces140.html.