




# Tolerancia al triclosán en cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* de origen clínico

Yaline Sánchez Neira<sup>1\*</sup> , Eliana Ximena Urbano Cáceres<sup>1</sup> , Nadia Catalina Alfonso Vargas<sup>1</sup> 

## RESUMEN

**Introducción:** Los biocidas son compuestos químicos que se emplean comúnmente para inhibir o eliminar el crecimiento microbiano. El triclosán es un agente biocida que afecta la estructura y función microbiana. Es ampliamente utilizado como desinfectante y antiséptico en suturas quirúrgicas, exfoliantes, implantes y dispositivos médicos, pero se ha observado el desarrollo de múltiples mecanismos de tolerancia bacteriana a este agente.

**Objetivo:** Determinar la tolerancia al triclosán en cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

**Materiales y métodos:** Se llevó a cabo un estudio descriptivo de corte transversal, de tipo observacional, a partir de cepas de origen clínico que presentaran algunos genotipos de resistencia a los antibióticos como blaTEM, blaCTXM1 y blaSHV. Se determinó la concentración mínima inhibitoria (C1, C2, C3, C4 y C5) al triclosán.

**Resultados:** De los 32 aislamientos recuperados, 17 fueron de *E. coli* y 15 de *K. pneumoniae*. Se evidenció que el 25% de los aislamientos evaluados presentó tolerancia a concentraciones más bajas C1 (0,00025%) de triclosán y que el 12% fue tolerante a la concentración más alta C1 (1%). Adicionalmente, un mayor número de cepas de *E. coli* presentó mayor tolerancia al triclosán que las cepas de *K. pneumoniae*. Así mismo, se evidenció que la mayoría de las cepas fueron tolerantes a las concentraciones evaluadas más bajas.

**Conclusiones:** El 37% de los aislados presentaron tolerancia al triclosán, con predominio de la *E. coli*.

**Palabras clave:** triclosán; tolerancia; bacterias; gramnegativas.

<sup>1</sup> Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia.

**Autora de correspondencia:** Yaline Sánchez Neira. Correo electrónico: [ysanchez@uniboyaca.edu.co](mailto:ysanchez@uniboyaca.edu.co)

### Citar este artículo así:

Sánchez Neira Y, Urbano Cáceres EX, Alfonso Vargas NC. Tolerancia al triclosán en cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* de origen clínico. Rev Investig Salud Univ Boyacá. 2021;8(2):80-95. <https://doi.org/10.24267/23897325.633>

## Triclosan tolerance in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* strains of clinical origin

### ABSTRACT

**Introduction:** Biocides are chemical compounds that are commonly used to inhibit or eliminate microbial growth. Triclosan is a biocidal agent that affects microbial structure and function. It is widely used as a disinfectant and antiseptic in surgical sutures, exfoliants, implants and medical devices. The development of multiple mechanisms of bacterial tolerance to this agent has been observed.

**Target.** To determine the tolerance to triclosan in strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*.

**Materials and methods:** A descriptive, cross-sectional, observational study was carried out using strains of clinical origin, which presented some genotypes of resistance to antibiotics such as blaTEM, blaCTXM1, and blaSHV. The Minimum Inhibitory Concentration (C1, C2, C3, C4, and C5) to triclosan was determined.

**Results:** Of the 32 isolates recovered, 17 were *E. coli* and 15 were *K. pneumoniae*. It was evidenced that 25% of the evaluated isolates presented tolerance to lower concentrations C1 (0.00025%) of triclosan and 12% were tolerant to the highest concentration C1 (1%). Additionally, a greater number of *E. coli* strains presented greater tolerance to triclosan than the *K. pneumoniae* strains, likewise, it was evidenced that most of the strains were tolerant to the lowest concentrations evaluated.

**Conclusions:** 37% of the isolates presented tolerance to triclosan, with a predominance of *E. coli*.

**Keywords:** triclosan; tolerance; bacteria; gramnegative.

## Tolerância a Triclosan em cepas de *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* de origem clínica

### RESUMO

**Introdução:** Os biocidas são compostos químicos comumente usados para inibir ou eliminar o crescimento microbiano. O Triclosan é um agente biocida que afeta a estrutura e função microbiana. É amplamente utilizado como desinfetante e anti-séptico em suturas cirúrgicas, esfoliantes, implantes e dispositivos médicos, mas foram observados múltiplos mecanismos de tolerância bacteriana a este agente.

**Objetivo:** Determinar a tolerância ao Triclosan nas cepas *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*.

**Materiais e métodos:** Foi realizado um estudo descritivo, transversal, observacional, em cepas de origem clínica com alguns genótipos de resistência a antibióticos como blaTEM, blaCTXM1 e blaSHV. A concentração inibitória mínima (C1, C2, C3, C4 e C5) de Triclosan foi determinada.

**Resultado:** Dos 32 isolados recuperados, 17 eram *E. coli* e 15 eram *K. pneumoniae*. Verificou-se que 25% dos isolados testados eram tolerantes a menores concentrações de C1 (0,00025%) de Triclosan e 12% eram tolerantes à maior concentração C1 (1%). Além disso, um maior número de cepas de *E. coli* foram tolerantes a Triclosan, do que às cepas de *K. pneumoniae*. Foi também evidente que a maioria das cepas foi tolerante às menores concentrações testadas.

**Conclusão:** 37% dos isolados mostraram tolerância ao Triclosan, com predominância de *E. coli*.

**Palavras-chave:** Triclosan; tolerância; bactérias; gram-negativo.

## INTRODUCCIÓN

En el mundo se han incrementado las infecciones ocasionadas por microorganismos patógenos en ambientes hospitalarios. Para combatir este problema, los métodos de desinfección y limpieza han sido fundamentales, por medio de procesos físicos y químicos (1,2). Los biocidas, según su origen, se pueden clasificar como agentes químicos sintéticos o semisintéticos que, bajo condiciones definidas y concentraciones críticas, pueden inactivar o destruir microorganismos (3). De acuerdo con su blanco de acción, los agentes químicos se clasifican en esterilizantes, preservativos, desinfectantes y antisépticos (4). Su función se enfoca en evitar el incremento de las poblaciones de microorganismos, en eliminar formas vegetativas y esporas, así como en evitar la diseminación de patógenos resistentes sobre objetos inanimados o superficies, respectivamente (3).

Dentro de los biocidas más comunes se encuentran los fenoles como el triclosán (5,6), utilizado en más de 2000 tipos de productos comerciales como desodorantes, exfoliantes quirúrgicos, geles de ducha, loción para manos, crema de manos y enjuague bucal (7). Este compuesto afecta la estructura microbiana de grampositivos y gramnegativos, principalmente la función de la membrana celular y la respiración aeróbica, lo que causa lisis (8,9). En general, los biocidas se emplean en concentraciones mayores que los

antibióticos, lo que resulta en altas cantidades residuales de productos químicos en el medio ambiente, al punto que se han encontrado en los tejidos de peces, crustáceos, algas y humanos y generan efectos citotóxicos, citogenéticos, endocrinos y antimicrobianos (10,11). La exposición a concentraciones subletales de estos agentes químicos incrementa la tolerancia y la posterior resistencia a estos compuestos, lo que en últimas se constituye en un problema de salud pública de primer orden (4,12).

Los microorganismos han desarrollado diversos mecanismos de resistencia a los biocidas, como los de tipo intrínseco o natural; los de resistencia adquirida, que evitan la incorporación del compuesto tóxico, y los de resistencia mediada por bombas de eflujo, que son los que exportan las sustancias tóxicas al exterior de la célula (13-15). Entre los mecanismos microbianos de resistencia al triclosán se incluyen: la sobreproducción de la enzima enoil-ACP reductasa, la producción de enzimas no susceptibles que degradan al triclosán, la moderación de las barreras de permeabilidad de la membrana externa y la adaptación de las bombas de flujo (8). Adicionalmente, las concentraciones residuales de triclosán pueden dar lugar a presiones selectivas de los microorganismos (16,17). Por tal motivo, el aumento de las infecciones causadas por bacterias resistentes a diferentes antibióticos y biocidas incentiva el estudio de la resistencia y tolerancia a estos compuestos con el fin de controlar su uso (18).

En el ámbito internacional se ha evidenciado un incremento de las tasas de mortalidad y morbilidad relacionadas con las infecciones intrahospitalarias ocasionadas en mayor medida por la presencia de enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas, que tienen la capacidad de hidrolizar los antibióticos  $\beta$ -lactámicos empleados para su tratamiento (19,20). En Colombia, los patógenos aislados con mayor frecuencia como causantes de infecciones intrahospitalarias son *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*; sin embargo, la *Klebsiella pneumoniae* ha cobrado gran importancia, debido a su incremento desproporcionado como agente causal de infecciones en pulmones, vías urinarias, tejidos blandos y sepsis (21).

En el Departamento de Boyacá (Colombia), previos estudios de genotipificación bacteriana han determinado la presencia de genes de resistencia asociados con infecciones, en aislamientos de origen clínico, lo que ha evidenciado su prevalencia en un 91,7% de las muestras evaluadas. Los genes más frecuentes de resistencia fueron blaTEM, blaCTXM1, blaSHV en microorganismos gramnegativos y los genes blaZ y mecA en microorganismos grampositivos (22). En aislamientos clínicos de *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter cloacae* fue determinada la presencia del fenotipo de resistencia BLEE y AmpC con una prevalencia del 93,7% del total de las muestras analizadas.

Adicionalmente, se identificó en algunos de estos aislamientos la presencia de genes asociados con la expresión de bombas de expulsión como MexC y AcrB. También se evaluó el perfil de tolerancia al triclosán, que evidenció la capacidad de los microorganismos de tolerar altas concentraciones de este biocida (23).

Existen diversos perfiles de resistencia a antimicrobianos en la región, así como el incremento del uso inapropiado y excesivo de biocidas en el área ambiental y hospitalaria, lo que puede generar una mayor tolerancia a los biocidas, incluido el triclosán. Adicionalmente, son pocos los estudios de tolerancia realizados, por lo cual el presente estudio evaluó la tolerancia al triclosán en cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* de origen clínico, ya que es necesario profundizar en la caracterización de los genotipos circulantes y de importancia epidemiológica (24).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional-descriptivo de corte transversal, en 32 muestras de origen clínico que reposaban en el cepario del Laboratorio de Epidemiología Molecular de la Universidad de Boyacá. Los especímenes procedían de pacientes del servicio de urgencias, pacientes hospitalizados y pacientes de unidad de cuidado intensivo de un centro hospitalario de segundo nivel del Departamento de Boyacá. Como periodo de evaluación se

consideraron los meses de febrero a octubre de 2017, estudio previo de Sánchez-Neira et al. (22).

**Criterios de inclusión y exclusión.** En el estudio previo (22) se realizó la identificación microbiológica de los aislamientos y la identificación de los fenotipos y genotipos de resistencia antimicrobiana, y de este solo se seleccionaron las bacterias gramnegativas que presentaran algún fenotipo o genotipo de resistencia a los antibióticos y se excluyeron aquellas caracterizadas como grampositivas.

**Evaluación de la tolerancia al triclosán.** En primer lugar, se reactivaron las bacterias que se encontraban almacenadas a  $-80^{\circ}\text{C}$  en una suspensión de caldo BHI (BD Brain Heart Infusion) suplementado con glicerol al 20%. Estas se sometieron a un proceso de descongelamiento gradual de  $-20^{\circ}\text{C}$  y posteriormente a  $4^{\circ}\text{C}$ . Las bacterias se reactivaron siguiendo las recomendaciones del Clinical & Laboratory Standards Institute, las cuales mencionan que se debe realizar una primera siembra en caldo BHI, incubando a una temperatura de  $37^{\circ}\text{C}$  en agitación continua durante 24 horas. En segundo lugar, se determinó la concentración mínima inhibitoria por el ensayo de microdilución. Así, se diluyó el biocida en alcohol etílico al 96% para obtener la concentración inicial (Ci = 1 g de biocida), y a partir de esta concentración inicial se realizaron diluciones seriadas en caldo BHI, para obtener las concentraciones

finales al 1% (C1), al 0,25% (C2), al 0,025% (C3), al 0,0025% (C4) y al 0,00025% (C5) (25,26). El montaje se realizó en microplacas de Elisa de 96 pozos, a las cuales se les adicionaron  $180\mu\text{L}$  del cultivo bacteriano. Durante los ensayos se utilizaron el biocida en cada una de las concentraciones evaluadas, controles del crecimiento microbiano y medio de cultivo (26). Para la dilución al 10% (dilución 1/10) sería (1 ml o 1 g de triclosán + 9 ml de alcohol etílico  $96^{\circ}$  = Ci) del triclosán en alcohol etílico de  $96^{\circ}$  para facilitar la dilución del compuesto (tabla 1).

**Tabla 1.** Preparación de las diluciones seriales de triclosán para el estudio de tolerancia en cepas de origen clínico

Identificación	Volumen inicial	Dilución	Concentración final (%)
Ci	1 ml o 1g de biocida	9 ml de alcohol etílico al 95 %	10
C1	1 ml [Ci]	9 ml de caldo BHI	1
C2	250 $\mu\text{l}$ [Ci]	9 ml + 750 $\mu\text{l}$ de caldo BHI	0,25
C3	25 $\mu\text{l}$ [Ci]	9 ml + 975 $\mu\text{l}$ de caldo BHI	0,02500
C4	25 $\mu\text{l}$ [C1]	9 ml + 975 $\mu\text{l}$ de caldo BHI	0,00250
C5	100 $\mu\text{l}$ [C3]	9 ml + 900 $\mu\text{l}$ de caldo BHI	0,00025

Fuente: Protocolo institucional: "Montaje ensayo de actividad antibacterial frente al biocida triclosán en cepas gramnegativas", Universidad de Boyacá, 2019.

Las placas fueron incubadas a 37°C durante 24 h y las absorbancias se leyeron en el equipo lmark® Biorad a 595 nm. Los experimentos se realizaron por duplicado y el promedio, así como la desviación estándar de las absorbancias, fue realizado en Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA) (5).

**Consideraciones éticas.** Este estudio, según la Resolución 8430 de 1993, corresponde al grupo de riesgo II: microorganismos que representan riesgo moderado para el individuo y limitado para la comunidad, y que según el artículo 68, los microorganismos que se clasifiquen en los grupos de riesgo I y II deberán manejarse en laboratorios de tipo básico de microbiología, empleando gabinetes de seguridad cuando se considere necesario. Esta investigación fue avalada por el Comité

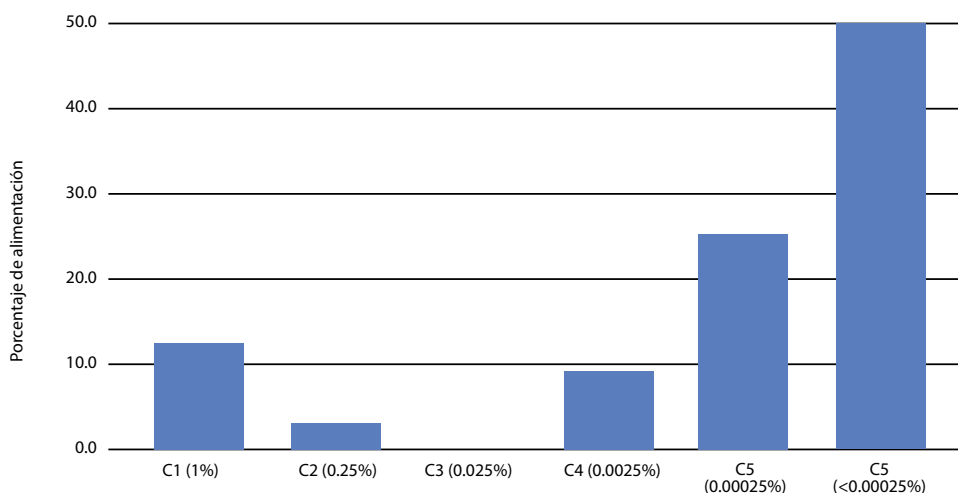
de Bioética de la Universidad de Boyacá el 12 de septiembre de 2017, mediante el Memorando 055-2019CB.

## RESULTADOS

### Evaluación de la tolerancia al triclosán

En relación con el perfil de tolerancia al triclosán, el estudio mostró que un 25% (n = 8) del total de los aislamientos fue tolerante a la concentración más baja evaluada C5 (0,00025%). Además, el 12% (n = 4) de los aislamientos presentó tolerancia a la mayor concentración de triclosán C1 (1%) y el 50% (n = 16) de los aislamientos no presentó crecimiento frente a las concentraciones evaluadas (figura 1).

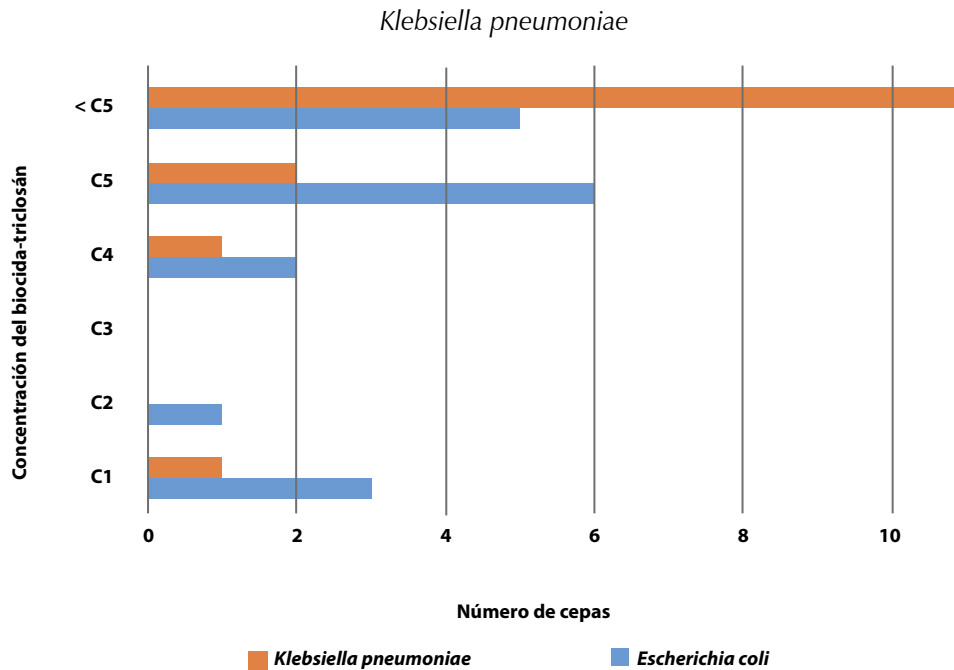
**Figura 1.** Tolerancia al triclosán en aislados de origen clínico



En relación con los resultados obtenidos según género y especie aisladas e identificadas en el mismo centro hospitalario y posterior confirmación en el laboratorio de microbiología de la Universidad de Boyacá, los aislamientos de *E. coli* presentaron un 17,5% (n=3) de tolerancia, y se evidencia el crecimiento bacteriano a la mayor concentración evaluada C1 (1%); el 5,9% (n=1) fue tolerante hasta la concentración C2 (0,25%); el 11,8% (n=2) fue tolerante hasta C4 (0,0025%); el 35,3% (n=6) fue tolerante hasta C5 (0,00025%), y el 29,4% (n=5) no presentó

crecimiento frente a las concentraciones evaluadas. En cuanto a los aislamientos de *K. pneumoniae*, el 6,7% (n=1) de los aislados clínicos provenientes de infecciones intestinales, urinarias, hemocultivos y muestras varias (heridas, úlceras, seno, pene, miembros inferiores, dedo, mano, cordón umbilical y fístula anorrectal) fue tolerante hasta la concentración C1 (1%); el 6,7% (n=1) fue tolerante hasta C4 (0,0025%); el 13,3% (n=2) fue tolerante hasta C5 (0,00025%), y el 73,3% (n=11) no presentó crecimiento a las concentraciones utilizadas (figura 2).

**Figura 2.** Tolerancia a cada concentración de triclosán evaluada en aislamientos de *Escherichia coli* y





## DISCUSIÓN

En el presente estudio se recuperaron 32 aislamientos de origen clínico identificados en un centro hospitalario de segundo nivel del Departamento de Boyacá, que posteriormente se confirmaron fenotípicamente en el Laboratorio de Microbiología de la Universidad de Boyacá, por medio de la morfología de las colonias en los medios de cultivo selectivo y diferencial, así como por la visualización morfológica, empleando la tinción de Gram (27). Las especies evaluadas en este estudio fueron *E. coli* y *K. pneumoniae*, ya que son microorganismos frecuentemente aislados en infecciones asociadas con la atención en salud, así como con las extrahospitalarias (1).

En 2020, Varón et al. (28) asociaron la elevada mortalidad en pacientes críticamente enfermos con infecciones de origen microbiano en unidades de cuidados intensivos. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Acinetobacter* spp., productoras de carbapenemasas. Asimismo, se ha identificado el *E. coli* como el microorganismo predominante en los pacientes con infecciones en las vías urinarias, seguido por *K. pneumoniae* (29). En la actualidad, estos microorganismos con multirresistencias a  $\beta$ -lactámicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos se han reportado en coinfecciones con SARS-CoV-2 (6,30). Sin embargo, los resultados de *K. pneumoniae* son relevantes, debido

a su incremento desproporcionado como agente causal de infecciones de difícil tratamiento (21).

Las infecciones asociadas con la atención de salud se han categorizado como un problema de salud pública mundial y han ocasionado, entre otros factores, la presencia de multirresistencia antimicrobiana, lo que incrementa los costos de atención en salud y la relevancia de tomar las medidas de prevención y control frente a esta situación, entre las que se encuentran el uso de biocidas (31). Las diferentes formas de uso de los biocidas como el triclosán (por ejemplo, en el ámbito comercial), ya sea como agente bacteriostático o bactericida, puede ocasionar la producción de resistencias (2), lo que es evidente en los resultados obtenidos en este estudio, a partir de los cuales se observa una mayor tolerancia al triclosán en los aislamientos de *E. coli* (17,5%). Tales resultados son comparables con los estudios realizados por Assadian et al. (32), en 2011, en los cuales hallaron concentraciones inhibitorias mínimas mayores frente a este biocida en aislamientos clínicos de *E. coli*.

Por otra parte, el 25% (n = 8) de los aislamientos evaluados en el estudio presentaron tolerancia a la menor concentración de triclosán. Esta información es relevante para el adecuado establecimiento de protocolos de uso de biocidas, tanto con la generación de presiones selectivas, puede contribuir en la selección de resistencia cruzada

**Tabla 2.** Caracterización molecular de genes de resistencia y tolerancia al triclosán en cepas de origen clínico

Microorganismo	Aislamientos evaluados	Genes de resistencia a antibióticos (%)				Perfil de tolerancia (%)					
		AmpC	blaTEM	blaCTXM1	blaSHV	C1 (1)	C2 (0,25)	C3 (0,02500)	C4 (0,0025)	C5 (0,00025)	NC
<i>E. coli</i>	17	0	17	11	2	17,5	5,9	0	11,8	35,3	29,4
<i>K. pneumoniae</i>	15	2	15	2	8	6,7	0	0	6,7	13,3	73,3
Total	32	2	32	13	10	24,2	5,9	0	18,5	48,6	102,7

Fuente: (22) y el estudio.

involuntaria a otras drogas y su persistencia en el medio ambiente (1,7,16-18,24,27,33).

Asimismo, se ha informado que la resistencia a este biocida está influida por la sobreexpresión de genes y por la bomba de eflujo presente en bacterias, lo que contribuye a la reducción de la susceptibilidad al triclosán (27,34). Por ello, previos estudios moleculares de resistencia a antimicrobianos en los aislamientos seleccionados para el presente estudio mostraron una prevalencia de genes de resistencia en un 91,7% de las muestras evaluadas, de las cuales blaTEM fue el más frecuente en los aislamientos, seguido por blaSHV y blaCTXM1 (22) (tabla 2). Se ha encontrado una asociación significativa de un alto nivel de resistencia a aminoglucósidos en *Enterococcus faecium* de diversos orígenes (humano, animal y alimentario) y la sensibilidad reducida a un compuesto de amonio cuaternario (12,35-37).

El 11,8% (n = 2) de cepas de *E. coli* y el 6,7% (n = 1) de *K. pneumoniae* presentaron una tolerancia al triclosán del 0,0025%, lo cual contrasta con los resultados obtenidos en 2010 por López Aguayo et al. (18) en aislamientos de origen alimentario que presentaron inhibición a esa misma concentración. Ello sugiere que el uso de este agente puede variar dependiendo de la cepa y su origen (2). Estudios en bacterias aisladas de productos marinos mostraron una baja incidencia de tolerancia a los biocidas (38). Además, se sabe que el triclosán es biodegradable, reactivo al cloro y al ozono, lo que puede ocasionar la transformación en compuestos potencialmente más tóxicos y persistentes, como fenoles clorados y éteres bifenílicos después de la cloración y formación de triclosán metílico después de la metilación biológica (10).

Asimismo, se ha reportado una alta prevalencia de bacterias coliformes resistentes al triclosán en lodos estabilizados, lo que representa un riesgo potencial de aplicación directa de lodo al suelo,

debido al desarrollo y a la propagación de la resistencia bacteriana en el ecosistema, que lo impacta drásticamente (24). También las cepas patógenas generadas en ambientes hospitalarios pueden ser eliminadas por el sistema cloacal, las cuales pueden desarrollar resistencia a desinfectantes y antisépticos, y de esta manera producir una alteración en el ecosistema, traducido en un aumento de la proporción de bacterias resistentes en aguas tratadas (39). Por ello es recomendable que solo se emplee intrahospitalaria e industrialmente cuando sea necesario y bajo un riguroso proceso de control y vigilancia (40).

En este estudio se pudo demostrar que los aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* toleran concentraciones a partir del 0,0025% del biocida triclosán. Asimismo, en estudios previos se identificó la presencia de genes de resistencia a los antimicrobianos y la presencia de genes que codifican bombas de expulsión como mecanismo de resistencia; por lo tanto, es de vital importancia replantear del uso de los biocidas, principalmente el triclosán en diferentes contextos, a fin de minimizar el impacto que puedan tener en la selección de microorganismos multirresistentes a los antibióticos.

### RECOMENDACIONES

Es vital replantear del uso de los biocidas en diferentes contextos, con el fin de minimizar el impacto que puedan tener en la selección de

microorganismos multirresistentes a los antibióticos, así como continuar estudios para observar los perfiles de tolerancia a diversos biocidas en cepas de origen clínico de la región.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a la Universidad de Boyacá y a cada uno de los participantes en el estudio.

### CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras no declaran ningún conflicto de interés.

### FINANCIACIÓN

La financiación de este proyecto contó con el aporte de la Universidad de Boyacá.

### REFERENCIAS

1. Santa Bárbara MC, Luriko ML, Miyoco YH, Buzzo AA, França LR, Tirico AM, et al. Qualidade de saneantes e antissépticos utilizados em hospitais da rede pública. Rev Inst Adolfo Lutz [internet]. 2012 [citado 2020 jun 23];71(4):650-5. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/ses-sp/2012/ses-27193/ses-27193-4038.pdf>

2. Diomedi PA, Chacón E, Delpiano L, Hervé B, Jemenao MI, Medel M, et al. Antiseptics and disinfectants: aiming at rational use. recommendations of the advisory committee on health-care associated infections. Sociedad Chilena de infectología. Rev Chil Infectol [internet]. 2017 [citado 2020 jun 20];34(2):156-74. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182017000200010>
3. Ramos Y, Alonso G. Evaluación de la resistencia a agentes desinfectantes de bacterias aisladas de ambientes naturales. Rev Soc Venez Microbiol [internet]. 2011 [citado 2021 May 17];31(2). Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1315-25562011000200009&script=sci\\_arttext](http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1315-25562011000200009&script=sci_arttext)
4. Bello DP, Pérez LV, Torres CMI, Rosas Leal D, et al. Uso de biocidas y mecanismos de respuesta bacteriana [internet]. Rev Cubana Investig Bioméd. 2018 [citado 2020 Jun 23];37. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>
5. Alejo-Armijo A, Glibota N, Frías MP, Altarejos J, Gálvez A, Salido S, et al. Synthesis and evaluation of antimicrobial and antibiofilm properties of a-type procyanidin analogues against resistant bacteria in food. J Agric Food Chem [internet]. 2018 Mar 7 [citado 2020 jun 20];66(9):2151-8. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b00535>
6. Chacón-Jiménez L, Rojas-Jiménez K. Resistencia a desinfectantes y su relación con la resistencia a los antibióticos. Acta Med Costarric. 2020;62(1):7-12.
7. Lu J, Jin M, Nguyen SH, Mao L, Li J, Coin LJM, et al. Non-antibiotic antimicrobial triclosan induces multiple antibiotic resistance through genetic mutation. Environ Int. 2018 Sep 1;118:257-65. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.06.004>
8. Butler, M., Cooper, M. Antibiotics in the clinical pipeline in 2011. J Antibiot. 2011;64:413-25. <https://doi.org/10.1038/ja.2011.44>
9. McCusker MP, Alves Ferreira D, Cooney D, Martins Alves B, Fanning S, Pagès JM, et al. Modulation of antimicrobial resistance in clinical isolates of *Enterobacter aerogenes*: A strategy combining antibiotics and chemosensitisers. J Glob Antimicrob Resist. 2019 Mar 1;16:187-98. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.10.009>
10. Bedoux G, Roig B, Thomas O, Dupont V, Le Bot B. Occurrence and toxicity of antimicrobial triclosan and by-products in the environment. Environ Sci Pollut Res. 2012;19:1044-65. <https://doi.org/10.1007/s11356-011-0632-z>
11. Curiao TIG. Análisis fenotípico, genómico y bioinformático de los elementos genéticos

- asociados a resistencia a antibióticos y biocidas en enterobacterias. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2014.
12. Ortega ME, Fernández FMA, Grande BMJ, Abriouel H, Pérez Pulido R, Gálvez A. Biocide tolerance in bacteria [internet]. Vol. 162, *Int J Food Microbiol*. 2013 [citado 2020 jun 20];162(1):13-25. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2012.12.028>
  13. Lopatkin AJ, Meredith HR, Srimani JK, Pfeiffer C, Durrett R, You L. Persistence and reversal of plasmid-mediated antibiotic resistance. *Nat Commun*. 2017;8:1689. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01532-1>
  14. Jutkina J, Marathe NP, Flach CF, Larsson DGJ. Antibiotics and common antibacterial biocides stimulate horizontal transfer of resistance at low concentrations. *Sci Total Environ*. 2018 Mar 1;616-617:172-8. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.312>
  15. Phillips-Jones MK, Harding SE. Antimicrobial resistance (AMR) nanomachines—mechanisms for fluoroquinolone and glycopeptide recognition, efflux and/or deactivation. *Biophys Rev*. 2018;10:347-62. <https://doi.org/10.1007/s12551-018-0404-9>
  16. De Quadros CL, Manto L, Mistura E, Webber B, Ritterbush GA, Borges KA, et al. Antimicrobial and disinfectant susceptibility of salmonella serotypes isolated from swine slaughterhouses. *Curr Microbiol*. 2020;77:1035-42. <https://doi.org/10.1007/s00284-020-01904-9>
  17. Yasir M, Farman M, Shah MW, Jiman-Fatani AA, Othman NA, Almasaudi SB, et al. Genomic and antimicrobial resistance genes diversity in multidrug-resistant CTX-M-positive isolates of *Escherichia coli* at a health care facility in Jeddah. *J Infect Public Health*. 2020 Jan;13(1):94-100. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.06.011>
  18. López Aguayo MC, Grande Burgos MJ, Lucas López R, Gálvez A. Resistencia a biocidas de diferentes cepas de *Escherichia coli*. *An Real Acad Ciencias Vet Andalucía Orient* [internet]. 2010 [citado 2020 Jun 20];23:121-36. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3980029>
  19. Torres DE. Caracterización molecular de genes de resistencia a  $\beta$ lactámicos, en aislados bacterianos clínicos miembros de la familia Enterobacteriaceae. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador Facultad de Ciencias Exactas y Naturales Escuela de Ciencias Biológicas; 2020.

20. Kennedy-Cuevas CI, Estigarribia-Sanabria GM. Antimicrobial resistance profile of samples with *Klebsiella pneumoniae* from an Intensive Care Unit in Paraguay. *Infectio* [internet]. 2020 nov 9 [citado 2021 may 17];25(2):84-8. <https://doi.org/10.22354/in.v25i2.924>
21. Toro LME, Correa JCC. *Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia. *Iatreia* [internet]. 2010 [citado 2020 jun 20];23(3):240-9. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180518994006>
22. Sánchez-Neira Y, Ferrebuz-Cardozo A, González-Torres FJ, Urbano-Cáceres EX. Genes de resistencia en cepas bacterianas asociadas a infecciones en una institución prestadora de servicios de salud del departamento de Boyacá. *Salud Uninorte*. 2020 may 1;36(2):394-412. <https://doi.org/10.14482/sun.36.2.614.57>
23. Zanguña LF, Torres Caycedo MI, Di Filippo Iriarte G. Perfil de tolerancia al triclosán y detección de los genes *MexA*, *MexC*, *AcrB* y *oqxA* relacionados con la expresión de bombas de expulsión en aislados clínicos del género *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter cloacae*. *Rev Investig Salud*. 2020 Mar 25;7(1):1-22. <https://doi.org/10.24267/23897325.400>
24. Lépesová K, Krahulcová M, Mackumak T, Bírošová L. Sewage sludge as a source of triclosan-resistant bacteria. *Acta Chim Slovaca*. 2019 jul 10;12(1):34-40. <https://doi.org/10.2478/acs-2019-0006>
25. Siriyong T, Srimanote P, Chusri S, Yingyongnarongkul B, Suaisom C, Tipmanee V, et al. Conessine as a novel inhibitor of multidrug efflux pump systems in *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Complement Altern Med*. 2017 Dec 14;17(1):405. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1913-y>
26. Universidad de Boyacá. Protocolo: Montaje ensayo de actividad antibacterial frente al biocida Triclosan en cepas Gram negativas. Tunja: Universidad de Boyacá; 2019.
27. López-Hontangas JL, Castillo FJ, Salavert M. Técnicas de identificación. En: *Microbiología aplicada al paciente crítico*. Bogotá: Distribuna; 2006. p. 27-41.
28. Varón FA, Uribe AM, Palacios JO, Sánchez EG, Gutiérrez D, Carvajal K, et al. Mortality and clinical outcomes in critically ill patients with carbapenemase-producing bacteria in a tertiary-care hospital in Bogotá, Colombia. *Infectio*. 2020 Sep 6;25(1):16-21. <https://doi.org/10.22354/in.v25i1.903>

29. Lino-Villacreses WI. Infecciones intra hospitalaria del tracto urinario y resistencia microbiana en pacientes de la unidad de cuidado intensivo. *Dominio las Ciencias*. 2020 Jun 25;6(2):484-502. <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v6i3.1229>
30. Aguilera CY, Díaz MY, Ortiz DL, González MO, Lovelle EO, Sánchez AM. Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. *Rev Cuba Med Mil [internet]*. 2020 [citado 2021 May 17];49(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572020000300003&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572020000300003&script=sci_arttext&tlng=pt)
31. Buendia Sotelo VM, Gutiérrez SM, Coca NJ, Santos VL, Soriano TJA. Características clínicas y microbiológicas de infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa MBL, tipo NDM, Hospital Geriátrico San Isidro Labrador EsSalud, 2018. *Horiz Med (Barcelona)*. 2020;20(2). <https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.04>
32. Assadian O, Wehse K, Hübner N-O, Koburger T, Bagel S, Jethon F, et al. Minimum inhibitory (MIC) and minimum microbicidal concentration (MMC) of polihexanide and triclosan against antibiotic sensitive and resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* strains. *GMS Krankenhhyg Interdiszip*. 2011;6(1):Doc06. <https://doi.org/10.3205/dgkh000163>
33. Li M, He Y, Sun J, Li J, Bai J, Zhang C. Chronic Exposure to an environmentally relevant triclosan concentration induces persistent triclosan resistance but reversible antibiotic tolerance in *Escherichia coli*. *Environ Sci Technol*. 2019 Mar 19;53(6):3277-86. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b06763>
34. Zeng W, Xu W, Xu Y, Liao W, Zhao Y, Zheng X, et al. Overexpression of target enzyme gene *fabI* and efflux pump decrease triclosan susceptibility in *Escherichia coli*. *Res Square*. 2020 Jan 20. <https://doi.org/10.21203/rs.2.21275/v1>
35. Oggioni MR, Furi L, Coelho JR, Maillard JY, Martínez JL. Recent advances in the potential interconnection between antimicrobial resistance to biocides and antibiotics. En: *Expert review of anti-infective therapy*. New York: Taylor & Francis; 2013. p. 363-6. <https://doi.org/10.1586/eri.13.16>
36. Schwaiger K, Harms KS, Bischoff M, Preikschat P, Mölle G, Bauer-Unkauf I, et al. Insusceptibility to disinfectants in bacteria from animals, food and humans-is there a link to antimicrobial resistance? *Front Microbiol*. 2014

Mar 18;5(mar):88. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00088>

37. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015 Dec 1;33(10):692-9. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004>
38. Romero García JL. Resistencias a diferentes antimicrobianos en cepas bacterianas procedentes de pescado. [internet]. Jaén: Universidad de Jaén; 2018 [citado 2021 May 17]. Disponible en: <http://150.214.170.229/handle/10953/922>
39. Núñez L, Moretton J. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana a desinfectantes en aguas residuales de hospital. *Hig Sanid Ambient.* 2006;201(6):197-201.
40. Cabrera CE, Gómez RF, Zúñiga AE. La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación. *Colomb Med.* 2007;38(2):149-58. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28338208>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons  
Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional