



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicación Oficial de la Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTÍCULO CIENTÍFICO

# Evaluación *in vitro* de las propiedades antimicrobianas de vasopresores

Habib Bostan<sup>a</sup>, Yakup Tomak<sup>b</sup>, Sengul Alpay Karaoglu<sup>c</sup>, Basar Erdivanli<sup>d</sup> y Volkan Hanci<sup>e,\*</sup>

<sup>a</sup> Consejo de Medicina Forense, Ministerio de Justicia, Estambul, Turquía

<sup>b</sup> Departamento de Anestesiología y Reanimación, Facultad de Medicina de la Universidad de Sakarya, Sakarya, Turquía

<sup>c</sup> Departamento de Biología, Facultad de Artes y Ciencias de la Universidad de Rize, Rize, Turquía

<sup>d</sup> Departamento de Anestesiología y Reanimación, Facultad de Medicina de la Universidad de Rize, Rize, Turquía

<sup>e</sup> Departamento de Anestesiología y Reanimación, Universidad Çanakkale Onsekiz Mart, Facultad de Medicina, Çanakkale, Turquía

Recibido el 5 de abril de 2012; aceptado el 28 de febrero de 2013

Disponible en Internet el 17 de diciembre de 2013

### PALABRAS CLAVE

Actividad antimicrobiana;  
Vasopresores;  
Contaminación de medicamentos

### Resumen

**Justificativa y objetivo:** Los medicamentos administrados como perfusión intravenosa pueden ser contaminados durante las diversas etapas de producción o preparación. Sin embargo, son muy raros los estudios existentes sobre los efectos antibacterianos de los vasopresores. Este estudio investiga la actividad antimicrobiana *in vitro* de las formas de vasopresores usados clínicamente.

**Materiales y métodos:** Actividades antimicrobianas *in vitro* de sustancias vasopresoras de diferentes concentraciones fueron investigadas con el uso de la técnica de microdilución. Los microorganismos usados en el test fueron: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145, *Listeria monocytogenes* ATCC 43251, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* 702 Roma, *Mycobacterium smegmatis* ATCC607, *Candida albicans* ATCC 60193 y *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251. Los ensayos antibacterianos se hicieron en un caldo de cultivo Mueller-Hinton (pH 7,3) y los ensayos antifúngicos en una solución tapón de base nitrogenada para levadura (pH 7,0).

**Resultados:** Dos preparaciones diferentes de dopamina mostraron actividad antimicrobiana. Ninguna otra sustancia del estudio mostró alguna actividad antimicrobiana.

**Conclusiones:** En nuestra opinión, los efectos antibacterianos de la dopamina pueden ser ventajosos para inhibir la propagación de la contaminación bacteriana durante la preparación de las soluciones para perfusión. Sin embargo, destacamos la importancia del seguimiento riguroso de las directrices de esterilización de los equipos y de asepsia durante todos los procedimientos realizados en las unidades de cuidados intensivos.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [vhanci@gmail.com](mailto:vhanci@gmail.com) (V. Hanci).

## Introducción

El choque séptico es la principal causa de muerte en las unidades de cuidados intensivos. Los estados de choque se caracterizan principalmente por el fracaso circulatorio agudo que conlleva a la hipoperfusión, con un potencial resultando en el fracaso multiorgánico. La hipotensión puede ser la consecuencia de 3 importantes trastornos hemodinámicos: hipovolemia, insuficiencia vascular e insuficiencia cardíaca<sup>1</sup>. Cuando la administración adecuada de líquidos no logra restaurar la perfusión tisular y la presión arterial, los vasopresores son generalmente necesarios para aumentar la presión sistémica, el débito cardíaco y el suplemento de oxígeno<sup>2</sup>.

Estudios *in vitro* de moléculas de catecolaminas han demostrado la proliferación de bacterias<sup>3-5</sup>. Una parte de las catecolaminas, que son usadas como vasopresores, se produce de forma endógena en el cuerpo. Sin embargo, las catecolaminas usadas como vasopresores son producidas sintéticamente y perfundidas para el tratamiento de la insuficiencia cardiovascular proveniente de choque séptico. La dopamina, dobutamina, adrenalina y noradrenalina son las sustancias vasopresoras más a menudo usadas, preparadas sintéticamente con productos químicos complementarios con una actividad antioxidante y antimicrobiana. El metabisulfito de sodio, N-acetilcisteína y edetato disódico son los antioxidantes y antimicrobianos usados más a menudo para ese propósito en medicamentos frecuentemente encontrados en los mercados farmacológicos (tabla 1).

Considerando los diversos estudios que relatan los efectos de las moléculas de catecolaminas sobre la proliferación de bacterias, investigamos el efecto *in vitro* de productos comercialmente preparados con catecolaminas sobre la proliferación de varios hongos y cepas de bacterias a menudo encontradas en el choque séptico.

## Materiales y métodos

Los microorganismos usados en los test se obtuvieron en el Instituto Refik Saydam Hifzissihha (Ankara, Turquía) y fueron los siguientes: *Escherichia coli* (*E. coli*) ATCC 25922, *Yersinia pseudotuberculosis* (*Y. pseudotuberculosis*) ATCC 911, *Pseudomonas auroginosa* (*P. auroginosa*) ATCC 10145, *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) ATCC 43251, *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC 25923, *Bacillus cereus* (*B. cereus*) 709 ROMA, *Mycobacterium smegmatis* (*M. smegmatis*) ATCC607, *Candida albicans* (*C. albicans*) ATCC 60193 y *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*) ATCC 60193.

Los efectos antimicrobianos de los fármacos fueron testados cuantitativamente en medios de agar apropiados usando el método de dilución doble y los valores en  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de la concentración inhibitoria mínima (CIM) fueron determinados<sup>6,7</sup>. Los ensayos antibacterianos fueron realizados en caldo de cultivo Mueller-Hinton (MH) (Difco, Detroit, MI, Estados Unidos) a un pH de 7,3 y los ensayos antifúngicos realizados en solución tapón de base nitrogenada para levadura (BNL) (Difco, Detroit, MI, Estados Unidos) a un pH de 7,0. Cada fármaco testado fue preparado en volúmenes de 0,1 mL de MH estéril en BNL, en concentraciones variando de 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  a 5 mg/mL para microdilución. Una gota (0,02 mL)

**Tabla 1** Medicamentos e ingredientes del estudio

Catecolaminas	Ingredientes
Epinefrina	En ampolla de 1 mL: - Epinefrina 0,5mg - Cloruro de sodio 8,5 mg - Metabisulfito 0,5 mg - Agua para inyección
Norepinefrina	En ampolla de 4 mL: - Bitartrato de norepinefrina 8 mg (equivalente a 4 mg de norepinefrina base) - Metabisulfito de sodio 4 mg - Cloruro de sodio 34,35 mg - Agua para inyección
Dobutamina	En ampolla de 20 mL: - Clorhidrato de dopamina 280 mg (equivalente a 250 mg de dobutamina base) - Metabisulfito de sodio 4,8 mg - Agua para inyección
Dopamina	En ampolla de 5 mL: - Cloruro de dopamina 200 mg - N-acetilcisteína 2 mg - Edetato disódico 2 mg - Agua para inyección
Dopamina	En ampolla de 5 mL: - Clorhidrato de dopamina 200 mg - Metabisulfito de sodio 50 mg

de suspensión del microorganismo (aproximadamente  $10^6$  microorganismos por mL) fue adicionada a las diluciones de extracto/agar. Después de la incubación a 35 °C durante 18-72 horas, los medios se examinaron para la proliferación. La CIM es definida como la menor concentración del fármaco que no presenta proliferación de microorganismos. Las diluciones sin proliferación visible fueron usadas para determinar la concentración bactericida mínima (CBM), repartiendo 100  $\mu\text{L}$  de la muestra en la superficie de las placas de agar secas (MH y BNL) con bastones de vidrio estériles y enseguida incubadas a 35 °C durante 18 horas. La CBM de cada extracto está definida como la menor concentración que no presenta proliferación de microorganismos en placa de agar. El fluconazol, ampicilina y la estreptomina fueron usados como medicamentos-estándar antifúngicos y antibacterianos, respectivamente.

La tabla 1 presenta los ingredientes de los medicamentos del estudio ampliamente utilizados como vasopresores en el área médica.

## Resultados

Ninguno de los medicamentos del estudio conteniendo noradrenalina, adrenalina y dobutamina presentó ninguna actividad antimicrobiana (tabla 2). Sin embargo, los medicamentos del estudio con dopamina mostraron una actividad antimicrobiana (tabla 2), y uno de los cuales no presentó ninguna actividad contra microorganismos

**Tabla 2** Actividad antimicrobiana de los compuestos expresados como valor de la CIM en volumen de 100 mL

Medicamentos del estudio	Ingredientes	Concentración (µg/mL)	Valores CIM (100 mL)													
			Ec	Yp	Pa	Li	Ef	Sa	Bc	Ms	Ca	Sc				
Norepinefrina 4 mg/4 mL ampolla	Norepinefrina	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Metabisulfito de sodio	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Cloruro de sodio	34.350	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Adrenalina 0,5 mg/1 mL ampolla	Epinefrina	500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Metabisulfito de sodio	500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Cloruro de sodio	8.500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dobutamina 250 mg/20 mL ampolla	Dobutamina	12.500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Metabisulfito de sodio	240	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dopamina 200 mg/5 mL ampolla	Dopamina	40.000	125	125	250	250	250	125	125	125	1.000	250	-	-	-	-
	N-acetilcisteína	400	1,25	1,25	2,50	2,50	2,50	1,25	1,25	1,25	10	2,50	-	-	-	-
	Edetato disódico	400	1,25	1,25	2,50	2,50	2,50	1,25	1,25	1,25	10	2,50	-	-	-	-
Dopamina 200 mg/5 mL ampolla	Dopamina	40.000	500	500	500	250	250	250	500	500	250	250	500	125	-	-
	Metabisulfito de sodio	10.000	125	125	125	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5	125	62,5	-	-
Ampicilina		10	2	32	> 128	2	2	2	2	2	< 1	4	< 8	< 8	< 8	< 8
Estreptomina		10														
Fluconazol		5														

Bc: bacillus cereus 702 Roma; Ca: candida albicans ATCC 60193; Ec: escherichia coli ATCC 25922; Ef: enterococcus faecalis ATCC 29212; Li: listeria monocytogenes ATCC 43251; Ms: mycobacterium smegmatis ATCC607; Pa: pseudomonas aeruginosa ATCC 10145; Sa: staphylococcus aureus ATCC 25923; Sc: saccharomyces cerevisiae RSKK 251; Yp: yersinia pseudotuberculosis ATCC 911.

(-) : ninguna actividad.

similares a los hongos. Las soluciones que contenían dopamina (125-1.000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), N-acetilcisteína y edetato disódico (1,25-10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) presentaron una actividad bacteriostática contra las bacterias gram-positivas y negativas.

Las soluciones con concentraciones más altas tenían una actividad bactericida contra todos los microorganismos, excepto *Y. pseudotuberculosis*, que es capsular. Las soluciones con diferentes concentraciones de dopamina (125-500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), N-acetilcisteína y edetato disódico (1,25-5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) trajeron como resultado valores similares de CIM y CBM para cepas de bacterias gram-positivas como el bacilo *L. monocytogenes* y el coco *E. faecalis* y gram-negativas como el *M. smegmatis* que contiene ácidos micólicos en su pared celular. Sin embargo, esos valores fueron significativamente diferentes para cada solución. Las soluciones conteniendo dopamina (125-250  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), N-acetilcisteína y edetato disódico (1,25-2,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) tenían una actividad bacteriostática contra *E. coli*, *P. aeruginosa* y *S. aureus*. Las soluciones con dopamina 2.000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , N-acetilcisteína y edetato 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  tenían una actividad bactericida contra los mismos microorganismos. Las soluciones con dopamina 1.000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , N-acetilcisteína y edetato 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  tenían una actividad bacteriostática y bactericida contra *B. cereus*.

Otros medicamentos con dopamina (125-500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) y metabisulfito de sodio (62,5-125  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) tenían una actividad bactericida contra todos los microorganismos usados en el test.

## Discusión

En este estudio, descubrimos que de todas las preparaciones testadas, 2 preparaciones diferentes de dopamina tenían una actividad antimicrobiana.

Los medicamentos producidos para el uso intravenoso deben ser preparados y administrados en condiciones estériles. Microorganismos infecciosos pueden ser introducidos en el paciente por medio de recipientes contaminados, diafragma de látex, agujas y equipos de perfusión. Los agentes anestésicos y los vasopresores pueden ser contaminados por microorganismos durante la preparación de una infusión. Por eso, los efectos antimicrobianos de los agentes anestésicos y vasopresores son considerados importantes y fueron investigados en estudios anteriores<sup>8</sup>. De lejos, al propofol se le conoce por favorecer el crecimiento de microorganismos<sup>8</sup>. Por otro lado, estudios anteriores han demostrado que el sulfato de morfina, tiopental de sodio, citrato de fentanilo, dexmedetomidina y el midazolam poseen efectos antimicrobianos<sup>8-13</sup>. Sin embargo, los estudios sobre los efectos antimicrobianos de vasopresores a menudo usados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) son muy pocos.

Existe un aumento en los estudios que demuestran que las catecolaminas estimulan el crecimiento de los microorganismos<sup>4,5,14,15</sup>. Entre los factores de causa están la conexión de las catecolaminas a la transferrina y lactoferrina, permitiendo que las bacterias adquieran un sistema específico de respuesta óxido férrico<sup>14</sup> y posiblemente  $\alpha$ -adrenérgico de alguna bacteria para reconocer catecolaminas<sup>1</sup>.

Por otro lado, los aditivos con propiedades antioxidantes y antimicrobianas son a menudo adicionados a fórmulas comerciales de vasopresores para evitar la contaminación

bacteriana<sup>16-19</sup>. Sin embargo, existen pocos estudios que investigan la actividad antimicrobiana *in vitro* de fórmulas comerciales de vasopresores usados clínicamente. Los aditivos más usados en vasopresores son N-acetilcisteína y edetato disódico, conocidos como potentes antioxidantes con propiedades antimicrobianas<sup>16-19</sup>.

Este estudio evalúa las propiedades antimicrobianas de los vasopresores más a menudo usados en las áreas médicas en concentraciones diferentes por el método de microdilución.

Los medicamentos vasopresores son administrados por perfusión a través de una vena preferentemente central de alto calibre para garantizar una concentración plasmática en estado estacionario. Usamos el método de microdilución para imitar los diferentes niveles de concentración, una vez que las catecolaminas interactúan en una amplia variación de dosis-respuesta y exhiben varias potencias.

Nuestro estudio descubrió una actividad antimicrobiana en ambos preparados de dopamina. Ningún otro medicamento del estudio logró inhibir el crecimiento de microorganismos en ninguna concentración. Ese hallazgo puede ser explicado por la elevada concentración de metabisulfito de sodio para uno de los preparados de dopamina en comparación con los preparados de noradrenalina, adrenalina y dobutamina.

El metabisulfito de sodio es un agente oxidante activo a un pH bajo. Mientras todos los medicamentos del estudio poseen variaciones efectivas de pH entre 2,2-5,0, el caldo de cultivo MH posee un pH de  $7,3 \pm 0,1$  y la solución tamponada de BNL usada en nuestro estudio tiene un pH de  $7,0-25^\circ\text{C}$  (medio de cultivo sin tapa tiene un pH de  $5,4 \pm 0,2$  a  $25^\circ\text{C}$ ). Por tanto, no encontramos que el metabisulfito de sodio puede presentar ninguna actividad antimicrobiana a un pH neutro. Ya que la sangre humana tiene un pH ligeramente alcalino de 7,35-7,45 y la mayoría de las bacterias patógenas prefiere una variación estrecha de pH<sup>6-8,11</sup>, pensamos que ese hallazgo está a tono con las aplicaciones de medicamentos en la vida real.

Otro aditivo oxidante presente en los medicamentos testados es la N-acetilcisteína, que demostró ser un agente mucolítico valioso capaz de ayudar en el tratamiento antimicrobiano en combinación con los antibióticos. Los ejemplos en que la actividad antimicrobiana de N-acetilcisteína es observada son en la lisis de la capa mucosa gástrica basal, que permite el escape de la *Helicobacter pylori* de las secreciones gástricas ácidas, y en la disminución de la formación de biofilmes al reducir la producción de la matriz de polisacáridos extracelulares<sup>20</sup> y promover la rotura del biofilme maduro<sup>21</sup>. Esas 2 actividades son aumentadas por un ambiente ácido, y los niveles de pH ligeramente alcalinos establecidos en los ambientes del caldo de cultivo del estudio pueden haber perjudicado la actividad antimicrobiana de la N-acetilcisteína. Sin embargo, para el metabisulfito, concluimos que un nivel de pH ligeramente alcalino está más a tono con las aplicaciones de medicamentos en la vida real.

Es importante que las directrices de esterilización de los equipos y la asepsia se respeten rigurosamente durante todos los procedimientos realizados en la UCI. En algunas circunstancias, los vasopresores pueden ser contaminados por microorganismos que pueden conllevar a infecciones<sup>8,9</sup>. Por tanto, el efecto antimicrobiano del vasopresor en esos

escenarios es de suma importancia<sup>8,9</sup>. En nuestra opinión, los efectos antibacterianos de dopamina pueden ser suficientes para inhibir la contaminación durante la preparación de las soluciones para la perfusión.

Demostramos que la dopamina posee efectos antibacterianos contra algunos microorganismos a menudo encontrados en ambientes hospitalarios. Sugerimos que las preparaciones de dopamina deben ser preferidas en los pacientes sépticos, debido a su actividad antimicrobiana contra varios hongos y cepas de bacterias a menudo encontradas en el choque séptico. Sin embargo, la traducción de esas investigaciones laboratoriales en las recomendaciones, requiere la delimitación de las interacciones entre catecolaminas, varias moléculas coexistentes y cosegregadas con ellas y microorganismos en sus ambientes esperados.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Levy B, Collin S, Sennoun N, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med.* 2010;36:2019–29.
- Póvoa P, Carneiro AH. Adrenergic support in septic shock: a critical review. *Hosp Pract (Minneapolis).* 2010;38:62–73.
- Lyte M. The role of catecholamines in Gram-negative sepsis. *Med Hypotheses.* 1992;37:255–8.
- Lyte M, Ernst S. Catecholamine induced growth of Gram negative bacteria. *Life Sci.* 1992;50:203–12.
- Neal CP, Freestone PP, Maggs AF, Haigh RD, Williams PH, Lyte M. Catecholamine inotropes as growth factors for *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase-negative staphylococci. *FEMS Microbiol Lett.* 2001;194:163–9.
- National Committee for Clinical Laboratory Standard. Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents; approved guideline. NCCLS document M26-A; 1999.
- Woods GL, Brown-Elliott BA, Desmond EP, et al. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; approved standard, vol. 23. NCCLS document M24-A; 2003.
- Hanci V, Cömert F, Ayoglu H, Kulah C, Yurtlu S, Turan IO. Evaluation of the antimicrobial effects of atracurium, rocuronium and mivacurium. *Antimicrobial effects of muscle relaxants. Drugs Ther Stud.* 2011;1:e2.
- Ayoglu H, Kulah C, Turan I. Antimicrobial effects of two anaesthetic agents: dexmedetomidine and midazolam. *Anaesth Intensive Care.* 2008;36:681–4.
- Graystone S, Wells MF, Farrell DJ. Do intensive care drug infusions support microbial growth? *Anaesth Intensive Care.* 1997;25:640–2.
- Crowther J, Hrazdil J, Jolly DT, Galbraith JC, Greacen M, Grace M. Growth of microorganisms in propofol, thiopental, and a 1:1 mixture of propofol and thiopental. *Anesth Analg.* 1996;82:475–8.
- Sosis MB, Braverman B, Villaflor E. Propofol, but not thiopental, supports the growth of *Candida albicans*. *Anesth Analg.* 1995;81:132–4.
- Keleş GT, Kurutepe S, Tok D, et al. Comparison of antimicrobial effects of dexmedetomidine and etomidate-lipuro with those of propofol and midazolam. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23:1037–40.
- Sandrini SM, Shergill R, Woodward J, et al. Elucidation of the mechanism by which catecholamine stress hormones liberate iron from the innate immune defense proteins transferrin and lactoferrin. *J Bacteriol.* 2010;192:587–94.
- Freestone PPE, Haigh RD, Lyte M. Blockade of catecholamine-induced growth by adrenergic and dopaminergic receptor antagonists in *Escherichia coli* O157:H7, *Salmonella enterica* and *Yersinia enterocolitica*. *BMC Microbiol.* 2007;7:8.
- Ercan S, Oztürk N, Celik-Ozenci C, Gungor NE, Yargicoglu P. Sodium metabisulfite induces lipid peroxidation and apoptosis in rat gastric tissue. *Toxicol Ind Health.* 2010;26:425–31.
- Baker MT, Dehring DJ, Gregerson MS. Sulfite supported lipid peroxidation in propofol emulsions. *Anesthesiology.* 2002;97:1162–7.
- Olofsson AC, Hermansson M, Elwing H. N-acetyl-L-cysteine affects growth, extracellular polysaccharide production, and bacterial biofilm formation on solid surfaces. *Appl Environ Microbiol.* 2003;69:4814–22.
- Mansouri MD, Darouiche RO. In vitro antimicrobial activity of N-acetylcysteine against bacteria colonising central venous catheters. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29:471–83.
- Huynh HQ, Couper RT, Tran CD, Moore L, Kelso R, Butler RN. N-acetylcysteine, a novel treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci.* 2004;49:1853–61.
- Aslam S, Trautner BW, Ramanathan V, Darouiche RO. Combination of tigecycline and N-acetylcysteine reduces biofilm-embedded bacteria on vascular catheters. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:1556–8.