

EL MECANISMO FUNDAMENTAL DE LA ACCION ANTISEPTICA

Ideas actuales sobre el problema

por

Carlos Fernández Cabrera

615:778

No puede establecerse una división absoluta entre antiséptico, desinfectante y producto farmacológicamente activo, ya que una misma materia actúa, según los casos, en las tres formas. Sin embargo, se ha dado en llamar *antiséptica* a aquella función propia de un compuesto, arbitrariamente hablando, que provoca la destrucción de todo microorganismo, sea o no patógeno, y como *desinfectante* a aquel bajo cuya presencia solamente sucumben los gérmenes nocivos. Según esto, los productos con acción farmacológica entran de lleno entre los definidos como desinfectantes, pero pueden considerarse como *desinfectante específicos*, puesto que actúan sobre ciertos microorganismos esencialmente. Prácticamente reina cierta confusión entre estos conceptos, ya que un compuesto terapéutico puede obrar, según los casos, como antiséptico y desinfectante y al mismo tiempo ejercer una acción específica sobre determinados grupos de gérmenes.

Estas consideraciones, que podrían ser demostradas por multitud de ejemplos, nos enseñan que no existe límite entre las funciones definidas y que un mismo cuerpo puede poseer, según la concentración en que se emplee, forma de aplicación, etc.

El desinfectante ideal no existe y sería aquel que, a más de cumplir fielmente las condiciones que entran en su definición, produjese la destrucción de todos los gérmenes patológicos sin dañar al organismo, lo cual puede hacerse extensivo al antiséptico y farmacocompuesto ideales.

Se considera *ad libitum* como desinfectante aquel compuesto que extiende su acción microbicida solamente sobre la superficie de las mucosas y tejidos epiteliales, y como farmacológicamente activo, el que manifiesta su acción específica en el interior de los órganos.

Estas disquisiciones preliminares nos llevan a considerar que el poder antiséptico y desinfectante posee un mecanismo de acción en

un todo análogo a la función farmacológica y que, por tanto, la explicación de ésta puede ser la de aquélla, y viceversa.

Ahora bien: no hemos de caer en el absurdo de pretender crear una teoría única que englobe todas estas acciones, tanto más cuanto sabemos que la destrucción de los seres vivos puede provocarse bien por la acción directa sobre su materia, bien por *envenenamiento* del medio en que se desarrolla, esto es, creando a su alrededor un ambiente en el cual le sea imposible la vida.

Por ello, vamos a tratar de efectuar una división racional de los antisépticos desde el punto de vista de su forma de acción, exceptuando la acción peptizante de las enzimas y la provocada por envenenamiento de la atmósfera que habitualmente sirve al ser vivo para su respiración, pues ambas no son consideradas generalmente como propiamente tales, y, por ende, la explicación de su mecanismo es harto conocido y fácil de discernir.

PRINCIPALES TEORIAS EXISTENTES

Acción química propiamente dicha

Estando constituida la materia orgánica por los tres elementos fundamentales: carbono, hidrógeno y oxígeno, su destrucción puede ser provocada por dos medios:

a) Carbonización, es decir, eliminación del H y O del edificio molecular, dejando el elemento C en libertad, actuando en esta forma todo producto con propiedad deshidratante.

b) Combustión provocada por oxidantes que producen la destrucción de los edificios moleculares oxidando el C; así actúan los peróxidos (agua oxigenada, peróxido de sodio, magnesio, etc.), permanganatos, perboratos, ácido perclórico y sus sales, cloratos, etc., por acción directa de su oxígeno, y elementos halógenos (cloro, bromuro, yodo) o compuestos susceptibles de cederlos fácilmente como hipocloritos, líquido Dakin, etc.), hipobromitos, cloramina T, yodoformo, etc., que actúan indirectamente, apoderándose del H y liberando O en muchas ocasiones de la propia molécula orgánica y provocando la oxidación de ésta.

Esta forma de actuación es universal y puede considerarse como la propiamente química.

Acción dipolar o electrostática

Siendo el protoplasma celular el medio donde se desarrolla todo el complicado proceso del metabolismo basal, y estando formado esencialmente por proteínas, las cuales son el factor fundamental en las funciones de asimilación y desasimilación, respiración, etc., se comprenderá fácilmente que cualquier alteración en la constitución física o química de los mismos provocaría graves trastornos en las funciones vitales, llegando a acarrear la muerte.

Como se sabe, las proteínas son sustancias típicamente coloidales, y, por tanto, sus disoluciones no son verdaderas, sino suspensiones de pequeñas partículas afectadas de cargas eléctricas (micelas), cuya neutralización provoca su aglomeración (coagulación); las proteínas coaguladas, por su insolubilidad, no son aptas para los fenómenos vitales. Si la célula viva se pone en contacto con agentes que produzcan la floculación de los albuminoides de su protoplasma, se provocará la muerte de la misma. Pero esta teoría, de antiguo conocida y que ex-

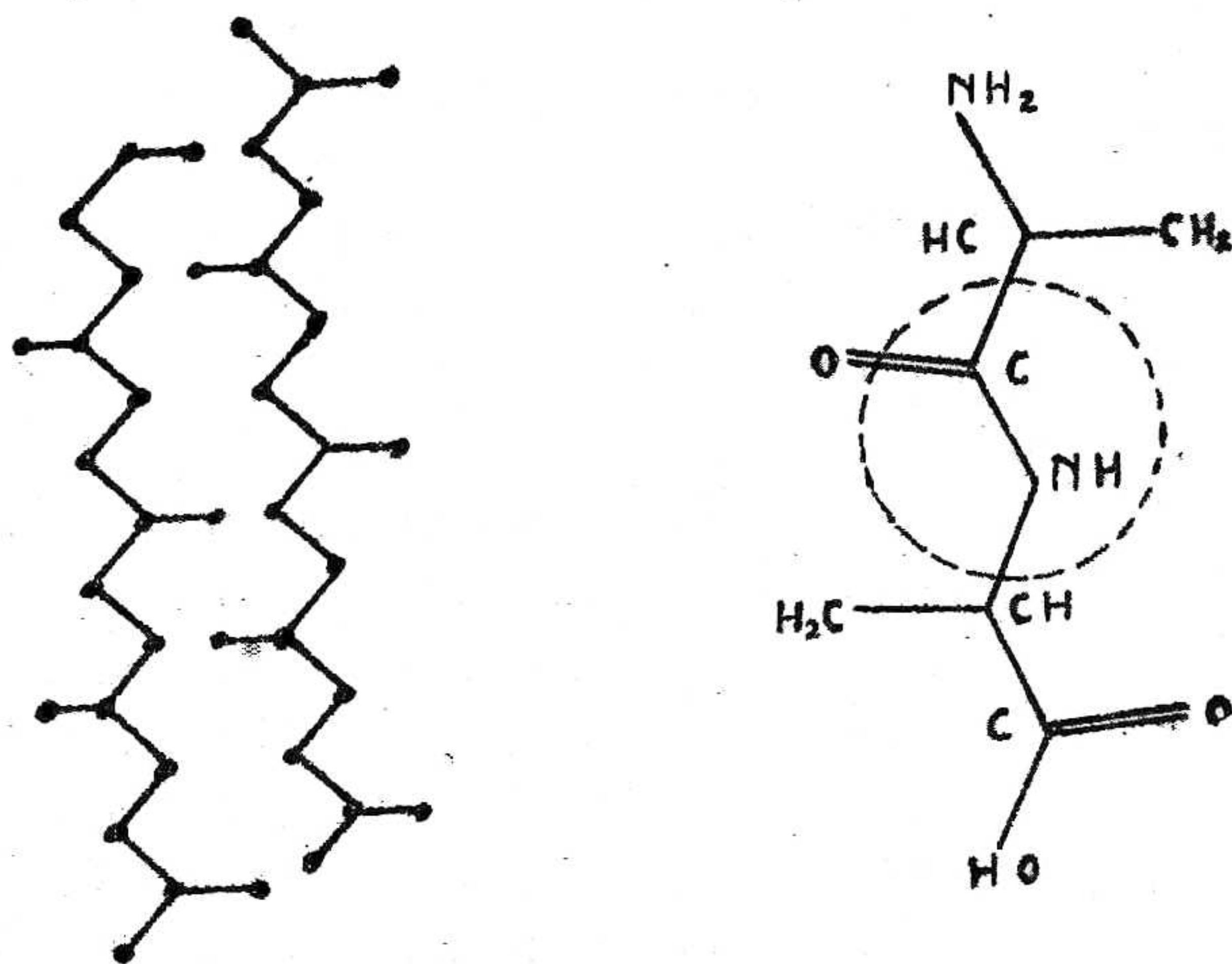


Fig. 1.—Cadena polipeptídica de proteína

plica la forma de actuación de la mayoría de los antisépticos considerados como tales, es hoy incompleta, por cuanto los conocimientos sobre las materias coloidales y la estructura interna del protoplasma han avanzado al empuje formidable de la Química-física actual.

Primeramente hemos de considerar que las proteínas se hallan constituídas por la agrupación fundamental de aminoácidos acoplados, formando largas cadenas polipéptidas (fig. 1.^a) por unión de sus valencias residuales. Estas largas cadenas de agrupaciones de átomos dan lugar a una forma especial de las moléculas en segmentos recti-

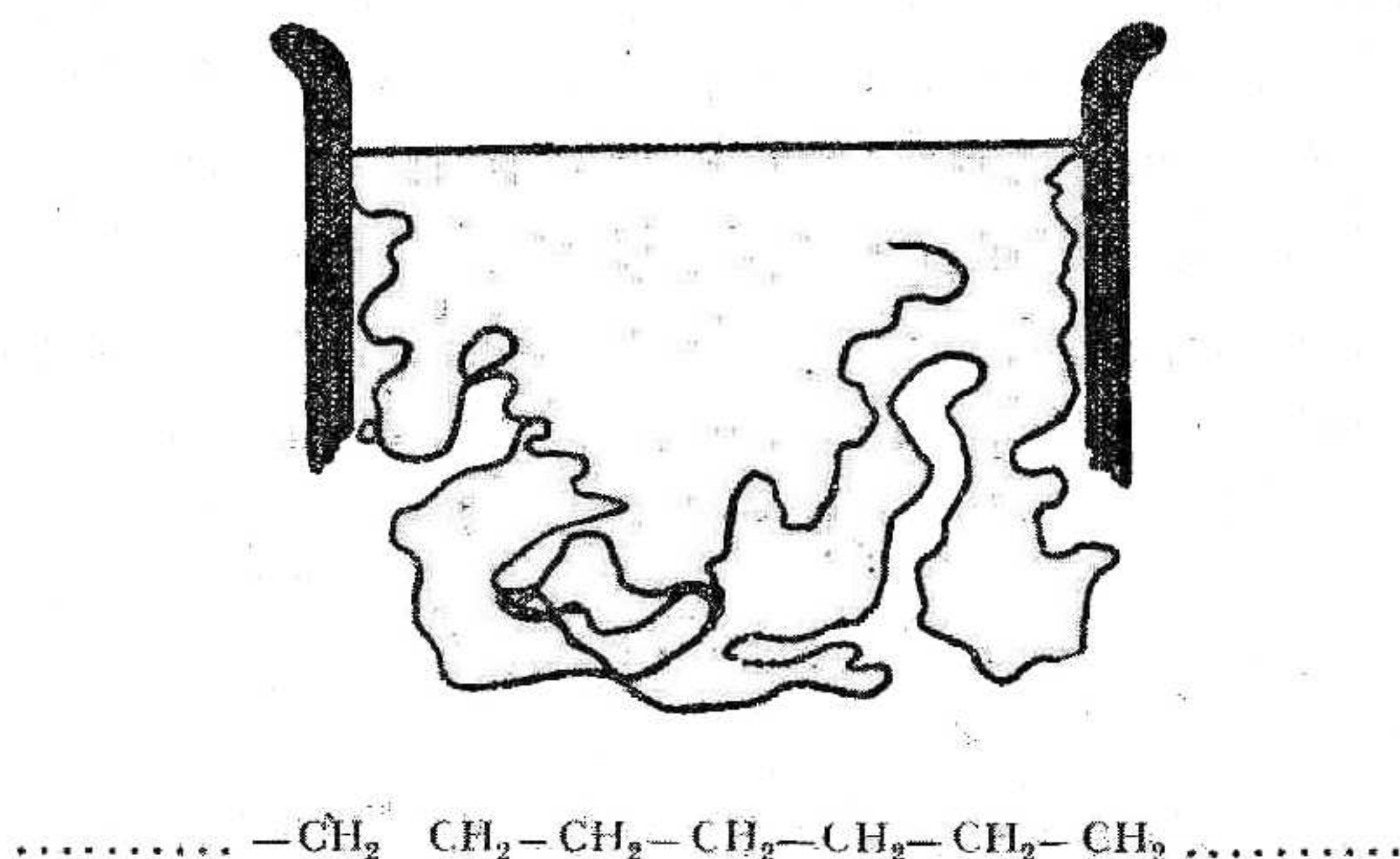


Fig. 2.—Molecular de parafina como ejemplo de molécula filiforme

líneos, por ello llamadas *filiformes* (fig. 2.^a). Esta clase de moléculas desempeña un importantísimo papel en Biología y constituyen la parte fundamental de la materia viva.

Contrariamente a la creencia que se poseía de que los compuestos coloidales verdaderos eran incapaces de cristalizar, los estudios sobre

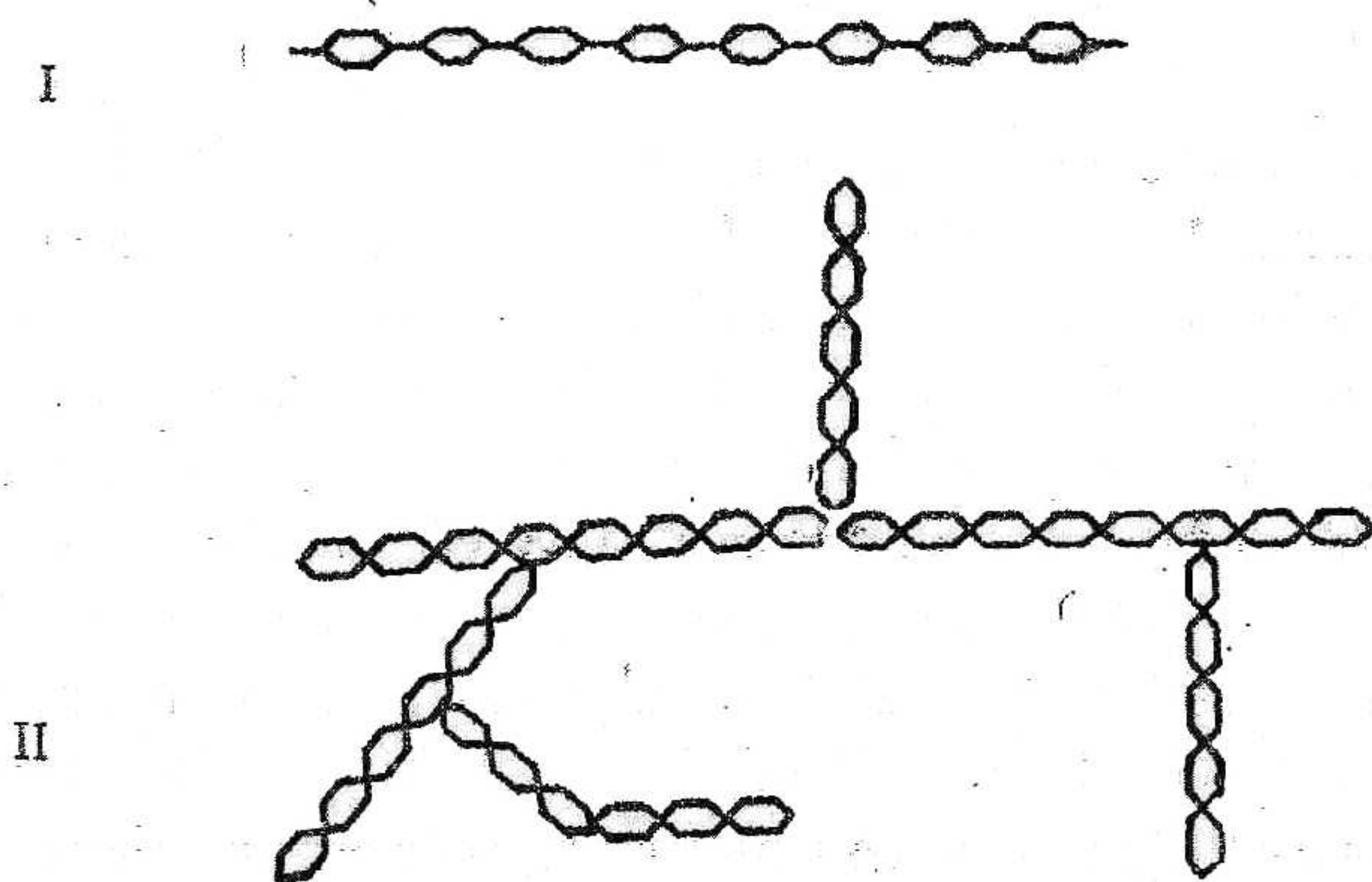


Fig. 4.—I: Molécula no ramificada de B-celulosa. II: Molécula ramificada de amilopeptina.—4. Cada glóbulo representa un resto de glucosa

compuestos colágenos y albuminoides, como tipo de coloides, con rayos X han dado rongeonogramas con interferencias cristalinas no visibles por otros medios. Los segmentos que forman los filamentos moleculares en las materias coloidales poseen la propiedad de cristalizar individualmente (fig. 3.^a), formando agrupaciones cristalinas (micelas) que caracterizan este estado (K. H. MEYER). Si por influjo de cualquier medio se aproximan los sistemas de redes de moléculas filiformes suficientemente, sus segmentos unos a otros, se produce la cristalización (coagulación o floculación) de todo el sistema, uniéndose en una forma ordenada. Si los hilos moleculares contienen cadenas laterales, éstas hacen el efecto de muelle, y entonces el sistema no forma un cristal rígido, sino un gel (fig. 4.^a).

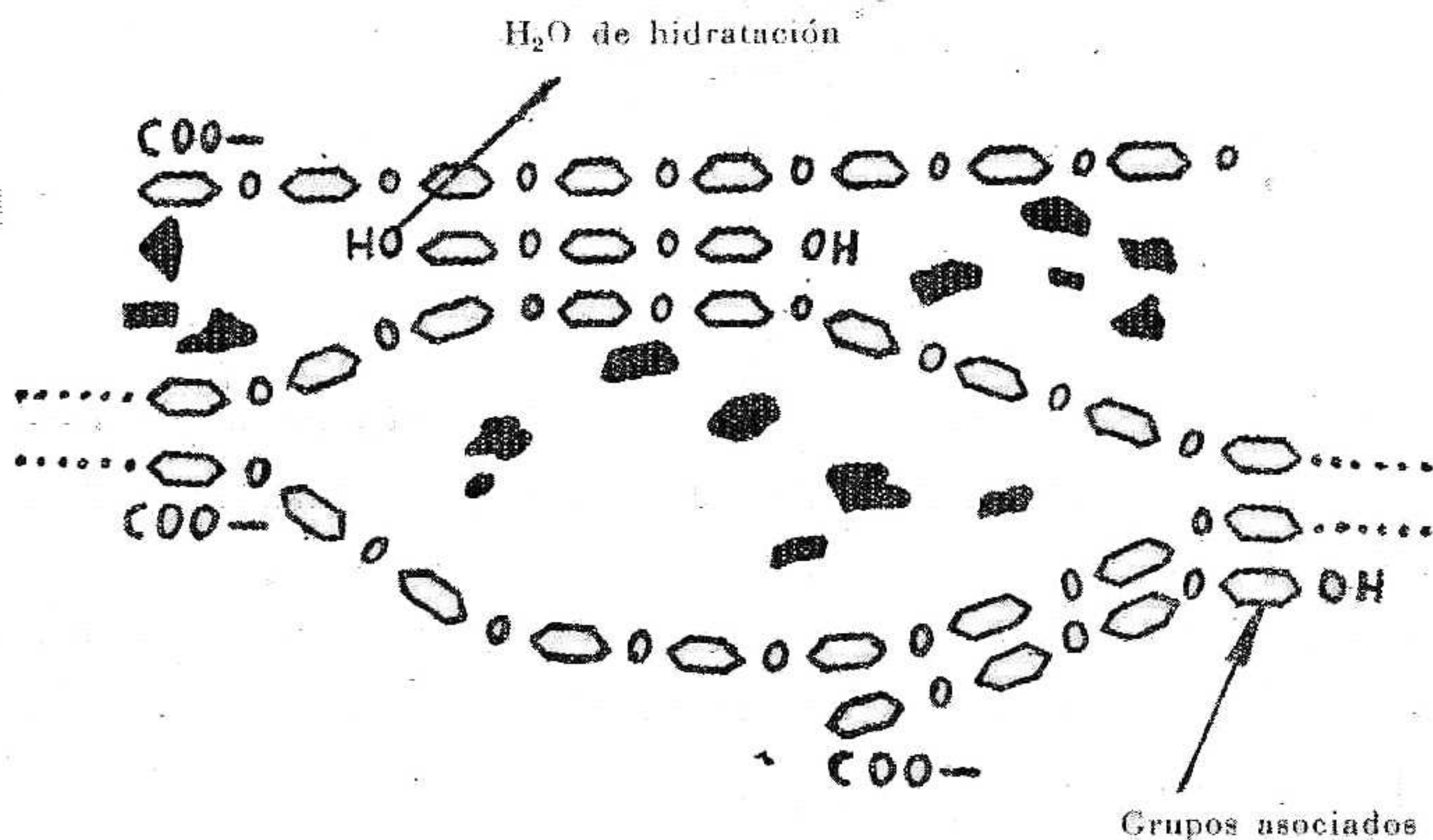


Fig. 5.—Estructura fisicoquímica del protoplasma celular

El estado físico-químico molecular que estamos estudiando se mantiene gracias a la polarización eléctrica de los segmentos, que obran cual pequeños imanes; la acción repelente de los campos electro-magnéticos producidos y la influencia de las cargas electrónicas del medio son causa primordial de que las cadenas se mantengan alejadas y no sobrevenga, por tanto, la coagulación o cristalización; pero si por un medio mecánico aproximamos estas cadenas, o por influencia de cargas eléctricas hacemos que aquéllas se aproximen, motivaremos el paso al estado cristalino. Esta es la forma de actuación de ciertos compuestos químicos con moléculas polares que tienen la propiedad de coagular los albuminoides, contándose entre ellos antisépticos tan conocidos como el formaldehído, ácido fórmico, alcohol etílico, ácido fénico, etc.

Los trabajos de A. FREY-WISSLING, K. H. MEYER, SEITRIZ, etc., han venido a demostrar que el protoplasma celular hállese constituido por una red de moléculas filiformes formadas por grasas, polisacáridos y polipéptidos unidos entre sí por sus ramificaciones colaterales, formando un sistema a través del cual se transmiten todas las funciones del metabolismo basal (fig. 5.^a). Esta transmisión, en su forma más simple, se realiza a través de los hidrogeniones disociados de los grupos ácidos (carboxílicos). Si estos cationes son reemplazados por metales no susceptibles de sufrir una disociación iónica o bien otras agrupaciones eléctricamente activas son neutralizadas por moléculas polares de signos opuestos, el sistema pasará a sólido, formando complejos moleculares de adición o sustitución, con pérdida de sus pro-

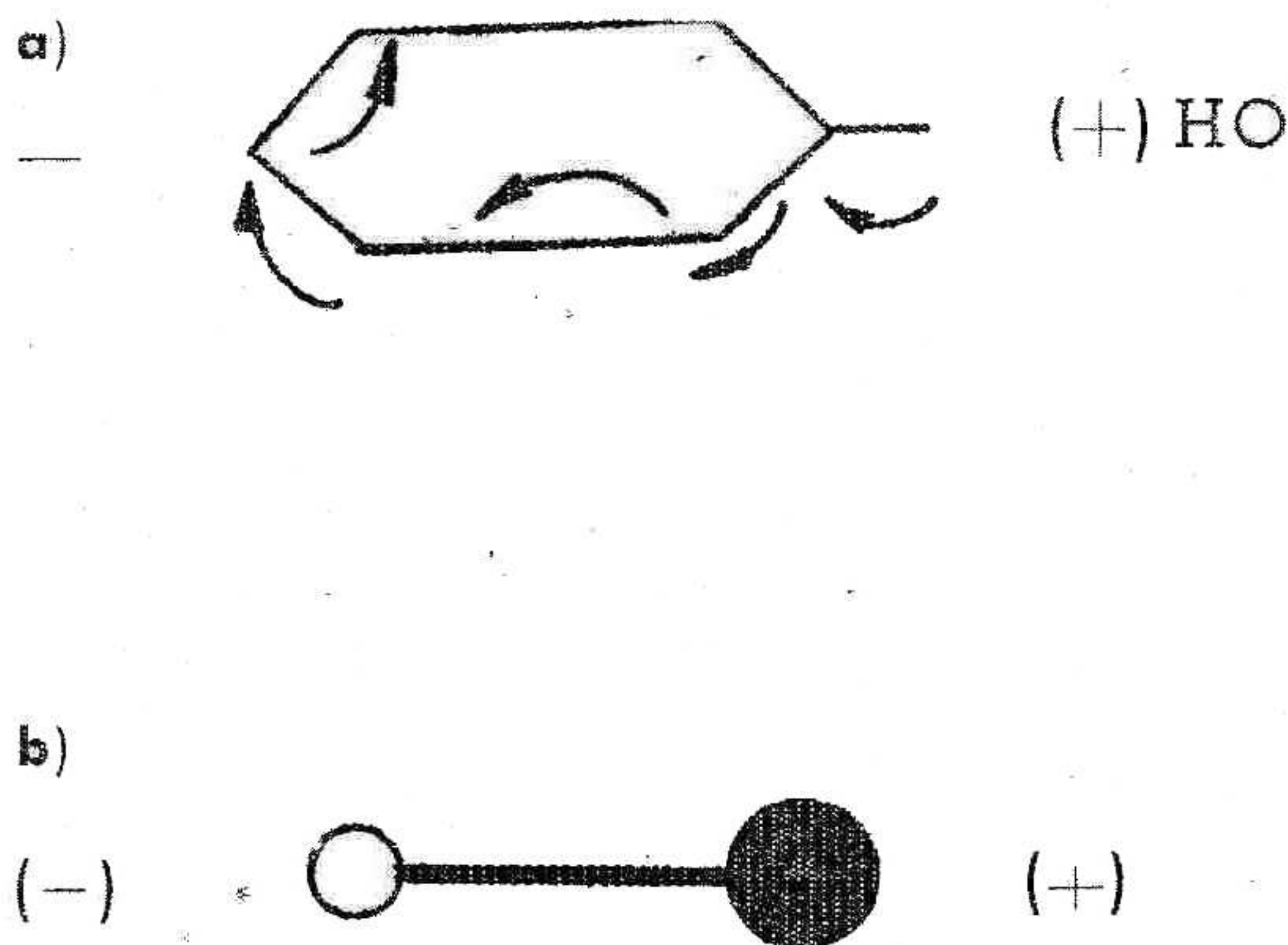


Fig. 6.—Molécula polarizada de fenol: a) Esquema del dipolo; b) desplazamiento de los electrones en el edificio molecular

piedades, acarreando así la inutilización del protoplasma para los procesos vitales. Tal actúan los elementos plata, mercurio, cobre, bismuto, oro, etc., bien en estado coloidal, en forma de sales o formando parte de complejos orgánicos (colargol, compuesto de bismuto, xeroformo, sublimado corrosivo, etc.), dando lugar a sales metálicas (albuminatos) insolubles y el tanino y casi todos los alcaloides y glucósidos, formando compuestos de adición (tanalbumina).

Ahora bien: si todo se realizase como queda expuesto, ¿cómo explicar la acción de compuestos tan activos antiséptica y farmacológica-

camente como los sulfonamidas, que, sin embargo, no poseen la propiedad al flocular las proteínas? Consideremos una molécula no iónica, y, por tanto, las uniones atómicas sólo se realizan por intercambio de sus electrones de valencia; en estas moléculas los electrones no permanecen en un mismo lugar, sino que, según demostró DEBYE, sufren el influjo de los campos eléctricos engendrados por átomos de mayor o menor contenido electrónico y se desplazan en el edificio molecular, formando una zona de mayor densidad electrónica y otra opuesta, donde la expresada densidad es muy pequeña; la molécula entonces posee un polo positivo y otro negativo opuesto, formando a la manera de un imán infinitesimal o dipolo (fig. 6.^a).

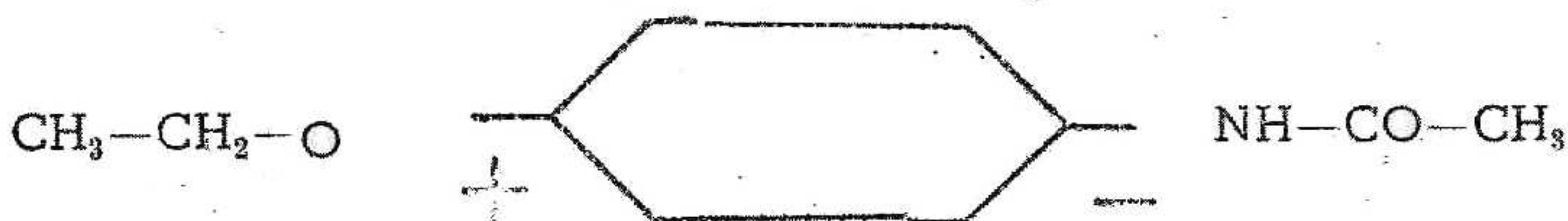


Fig. 7.—Molécula activa de fanecilina, como ejemplo de *ferma-compuesto a antiséptico*, con estructura dipolar

Actualmente, a este fenómeno es atribuída la acción farmacológica de buen número de medicamentos modernos, entre los que podemos citar, a guisa de ejemplo, la fenacetina (fig. 7.^a), el atoxil, car-

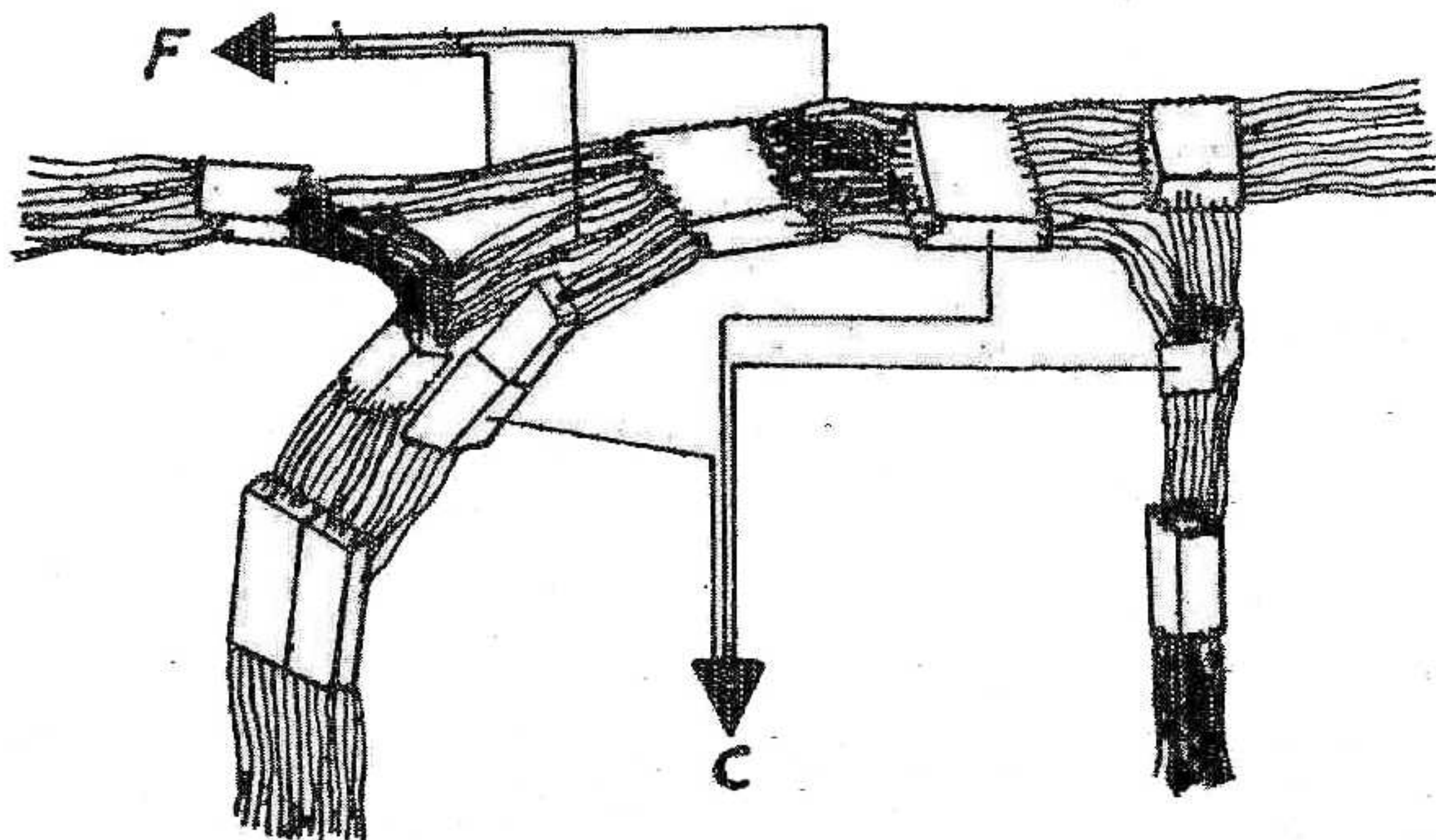


Fig. 3.—Esquema mostrando haces de moléculas filiformes (F), formando cristales (C), en la región cristalina de un sistema

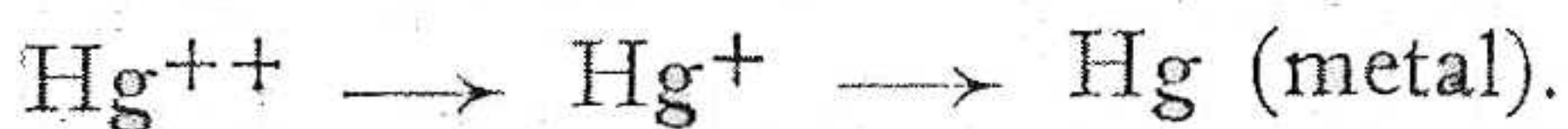
bason, neosalvarsán, adrenalina, simpatol, sulfamilamida y sus derivados, atofán, ácido p-amino-benzoico, etc.

La forma en que actúan estos dipolos y su especialidad obrando únicamente sobre determinados gérmenes no está del todo esclarecida. Si bien se cree que tales moléculas polarizadas se unen mediante sus cargas eléctricas al sustrato o sustancia fundamental del medio en que se desarrollan los microorganismos, lo que imposibilita la extensión de éstos por la incapacidad de aquél, como ha sido demostrado recientemente en las sulfonamidas.

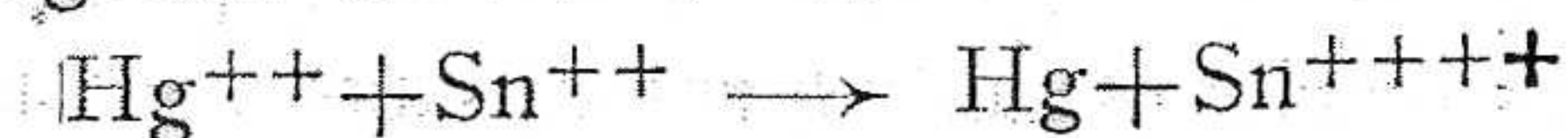
Pueden, además, estos imanes moleculares fijarse sobre las moléculas filiformes periféricas integrantes del sistema reticulado celular, neutralizando sus cargas polares e imposibilitando al protoplasma celular de todo intercambio con el exterior, necesario para su vitalidad, causando la muerte del ser unicelular por "bloqueo", lo cual nos explicaría la no formación de coágulos por no poderse transmitir toda la molécula de fármacocompuesto a través de la cadena de iones, o también cabe esperar una acción semejante a la atribuída por PAULING a los anticuerpos.

Acción electrónica o electrodinámica

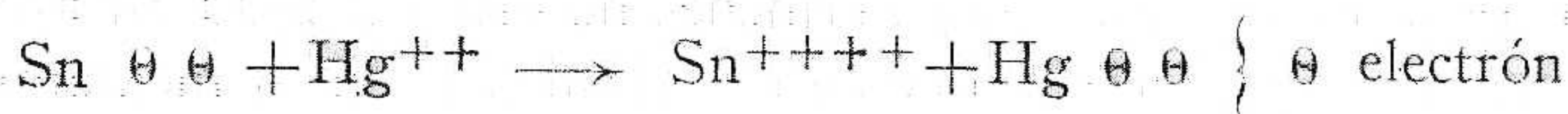
Falta aquí por exponer la importancia que hoy se da en los estudios biológicos y bioquímicos al *potencial redox*. Toda reacción química no es otra cosa que la transmisión de un átomo a otro de los que reaccionan de uno o varios electrones de sus capas corticales o electrones de valencia. Por otra parte, la química moderna tiene un sentido más amplio que la clásica sobre los fenómenos de oxidación y reducción. Toda oxidación trae consigo la reducción del compuesto oxidante, y una oxidación no consiste hoy en ceder el elemento oxígeno, sino, más generalizado el concepto, supone el aumento de electrones en un sistema a expensas de otro que, por el contrario, los pierde por cederlos; así, el paso del cloruro mercúrico (sublimado) a mercurioso (calomelanos) y éste a mercurio metálico por reducción con cloruro estannoso no supone la pérdida o aumento de oxígeno, ausente en los cuerpos que reaccionan, sino la reducción de cargas positivas del catión mercúrico Hg, según el esquema



que pasan a engrosar los del estannoso-ion



Esto se verifica por pérdida de electrones de la capa cortical del estaño-ion a la del mercurio, saturando así las cargas electro-positivas de este



Si desviamos la corriente de electrones y medimos el potencial mediante un potenciómetro en un medio neutro con respecto a su concentración en hidrogeniones o pH y expresamos la capacidad reductiva por el cologaritmo de la presión en atmósferas de hidrógeno, obtendremos el potencial redox o rH de la reacción.

Los fenómenos vitales tienen su campo de acción entre potenciales rH perfectamente definidos, por bajo o por encima de los cuales se detienen y son variables con la naturaleza del fenómeno y la constitución de los principios inmediatos en que tiene lugar. Así actúan, en general, todos aquellos compuestos considerados como antisépticos con acción oxidante o reductora.

Pero las teorías expuestas dejan lagunas que satisfacer, ya que quedan sin explicación puntos tan importantes como la acción farmacológica específica al mismo tiempo que el momento dipolar no guarde relación con la intensidad bacteriológica, pues sustancias de pequeña polaridad poseen una gran acción microbicida; tal ocurre con compuestos tan activo como el timol, guayacol, mentol, ácido benzoico y sus sales y ésteres, ácido salicílico y sus derivados, etc., que a su vez carecen de poder coagulante sobre los albuminoides y su potencial rH es insuficiente para explicar su carácter antiséptico. Quedan, asimismo sin explicación satisfactoria la acción bacteriostática del alcanfor, rivanol (lactato de etoxi-6,9, diaminoacridina), quinosol (sulfato de o-oxiquinoleína), tripaflavina (3,6, diaminometilacridina), eucuprina (isoamilohidrocupreína), colchicina, optoquina (etoxi-hidrocupreína), antipirina, malonilureas, etc.

Acción cinética corpúsculo-nuclear

En estos últimos años, el profesor G. BRUNI, del Instituto Técnico de Parma, ha creado una teoría que pretende llenar las lagunas existentes y que por su importancia está llamada a desempeñar un notable papel en la interpretación de muchos fenómenos biológicos.

Según las investigaciones del expresado autor, ciertos compuestos

poseen partículas subatómicas dotadas de gran energía cinética, capaces de originar grandes alteraciones en otras de capacidad energética inferior, energía dependiente de la masa del corpúsculo vibrátil y de la frecuencia de vibración. Una masa pequeña vibra con una más elevada frecuencia y ésta se traduce en presión sobre el cuerpo del microorganismo, que es destruido.

Esta teoría nos explica la acción antiséptica de farmacompuestos y desinfectantes, propiedad imposible de comprender por aplicación de las teorías precedentes. También el hecho de que un producto bactericida actúe sobre determinado germen y no lo haga sobre otros, la especificidad de acción, en suma, nos está aclarada por cuanto se supone que aquellos microbios que contienen en su composición moléculas más energéticas que la correspondiente a aquél son resistentes al mismo.

Las investigaciones que sobre esta tan sugestiva como trascendental teoría estamos realizando nos han llevado a descubrir una estrecha relación entre la estructura molecular y el poder energético, pudiendo de esta suerte determinar la capacidad antiséptica de una sustancia, lo cual ha parecido poco menos que irrealizable hasta el presente, teniéndose que recurrir a técnicas y cálculos especiales no siempre sencillos o laboriosas pruebas de laboratorio.

EFECTO BIOLOGICO SOBRE EL PLASMA SANGUINEO

Aquellos fármacos y antisépticos que poseen una acción coagulante sobre las sustancias coloidales forman imágenes protoplasmáticas análogas a las obtenidas por tratamiento de los gérmenes por el calor. Sin embargo, los compuestos con actividad polar provocan la aparición de estructuras reticulares formadas por mallas más o menos finas que interrumpen la homogeneidad del citoplasma bacteriano. No parece, pues, correcto suponer que los dipolos moleculares puedan actuar encadenando unos gérmenes a otros por uniones electrostáticas, formando racimos o grupos que en esta forma pudieran imposibilitarlos para continuar su papel patógeno, por cuanto sería posible observar la aparición de gruesos gránulos integrados por un número crecido de bacterias, visibles perfectamente al microscopio óptico.

Los estudios efectuados por K. GAERTNER en sulfamidas, medicamento de acción típicamente polar, muestran la formación de dichas

mallas, y sabido es que las investigaciones modernas atribuyen la terapéutica sulfamídica a la constitución de complejos sulfonamidoácido p. aminobenzoico, este último indispensable en las funciones de metabolismo celular del agente patógeno. Así es dable suponer que el ácido p. aminobenzoico tiene, directa o indirectamente, una acción protectora sobre ciertos albuminoides, impidiendo su cristalización.

Diferente manifestación presentan aquellos bactericidas que ejercen una acción específicamente óxido-reductora, los cuales provocan la plasmolisis del protoplasma y muchas veces la proyección de éste fuera del ectoplasma, fenómeno ocasionado por el intenso choque electrónico. El efecto más o menos profundo desde una destrucción parcial del citoplasma hasta su inhibición total está sujeta a la naturaleza del compuesto empleado, su concentración adecuada y el tiempo de activación; en general, todos los oxidantes y reductores orgánicos o inorgánicos enérgicos, los coloides metálicos fuertemente solvatizados y muchos iones metálicos ocasionan las descomposiciones plasmáticas más intensas.

La sustancia cinética, de un poder energético sumamente grande, ha de producir intensas alteraciones sobre la materia viva. Si bien se desconoce la naturaleza de dichas alteraciones, es de prever fuertes acciones destructivas, ocasionadas tanto por el choque directo de las partículas nucleares como por el efecto de la enorme ionización provocada, que tenderá a manifestarse en zonas relativamente alejadas de los fenómenos intranucleares; todo ello dará lugar a desgarramientos, descomposiciones y traumatismos del edificio citoplasmático, que puede llegar al estado lísico. Su acción es, pues, similar, en cuanto a alteraciones morfológicas de la célula bacteriana se refiere, a la producida por los compuestos de efecto red-ox.

Parece ser que los procesos electrónicos de óxido-reducción y los provocados por la acción cinético-corpúscular de las sustancias activas ejercen su efecto directamente sobre la estructura celular, mientras que los demás lo hacen indirectamente, destruyendo las toxinas o las sustancias nutricias e imprescindibles al metabolismo celular.

Consideramos que estos estudios poseen considerable importancia por cuanto debido a los mismos es posible conocer la naturaleza del fenómeno según sean las alteraciones estructurales producidas en la morfología del protoplasma.

CONCLUSION

Para que los fenómenos fundamentales estudiados tengan lugar es imprescindible que el farmacompuesto o antiséptico empleado llegue a ponerse en contacto íntimo con la materia a destruir. Contribuyen a ello los fenómenos de absorción y adsorción que produce la concentración y condensación del bactericida sobre el ectoplasma del germen, facilitando así su ataque por difusión a través de la misma, o bien, destruyendo ésta, facilita la penetración del fármaco al espacio intracelular. Por el contrario, la difusión por el medio del microbicida debilita su poder por dilución del mismo.

Ambos procesos físico-químicos juegan el papel más primordial frente a la célula patógena, aunque no el único, ya que, y sobre todo *in vivo*, son muchos los que facilitan o impiden el efecto del farmacompuesto hasta que éste llega a una completa e íntima relación con aquélla.

Estas consideraciones nos dan una idea, aunque sólo sea vaga, de la magnitud y complejidad del problema, tanto más si junto a ello se tiene en cuenta que un compuesto farmacológicamente activo puede actuar físico-químicamente y de una manera simultánea en diversas formas, según sea la naturaleza de su estructura química, física o químico-físicamente considerada.

Aunque los estudios modernos han arrojado mucha luz sobre este capital problema, no se ha dicho aún la última palabra, y díganlo si no los que en fecha muy reciente nos han planteado los antibióticos.

BIBLIOGRAFIA

A. Steward: "Recent advances in physical and inorganic chemistry". Séptima edición, 1944.

L. Pauling: "The nature of chemical binding and the structure molecules". Ithaca-New York Cornell University Press, 1939.

Rice: "Structure and chemical binding". London, 1940.

K. H. Meyer: "Las moléculas filiformes y su papel en Biología". Conferencia pronunciada ante la R. Sociedad Española de Física y Química el 22 de abril de 1947.

A. Frey-Wissting: "Submikroskopische morphologie des protoplasmes". Berlin, 1938.

P. Debye: "Polar molekulh". Leipzig, 1929.

C. Fernández Cabrera: "Contribución al estudio fundamental de la acción antiséptica. Aportaciones a la teoría cinético-corpúscular de Bruni". Comunicación presentada en la Sección III del I Congreso Luso-Español de Farmacia. Madrid, junio 1948.

G. Bruni: "Kinetic Action Pharmacoes". *Am. Journal of Pharmacy*. Philadelphia, 1946.

M. Lora Tamayo: "La investigación en Quimioterapia". *Ion*, número 30, 1944.

K. Gaertner: "Acción de los desinfectantes sobre las bacterias desde el punto de vista óptico-electrónico". *Dif. ODONTOIATRÍA*, núm. 36, 1946.

Penicilina oral en el tratamiento de la pericoronaritis mandibular aguda, por M. C. CULHANE. "Am. J. of Orth. and O. Surg.", vol. 33, p. 505; 1947.

Se eligieron 18 pacientes de veintiún a veintinueve años, cuyos terceros molares inferiores presentaban síntomas de pericoronaritis aguda. Todos tenían ligera fiebre, diez de ellos con trismus y cinco con signos clínicos de infección de Vincent.

Se dividieron en tres grupos: Grupo 1.º De control: Se insertó un drenaje de gasa iodofórmica en el fondo de la bolsa. El drenaje fué reemplazado diariamente hasta que desaparecieron los síntomas agudos, prescribiéndose irrigaciones de agua salina caliente cada tres horas.— Grupo 2.º Procedimiento similar al grupo primero, prescribiéndose, además, 125.000 unidades de penicilina por ingestión, cada tres horas.— Grupo 3.º Penicilina por ingestión únicamente, dándose 125.000 unidades cada tres horas.—La penicilina usada en este estudio se preparó en forma de tabletas, conteniendo cada una la siguiente composición: penicilina cálcica, 25.000 unidades; hidróxido de aluminio, 100 mgs.; carbonato cálcico, 59 mgs.; óxido de magnesio, 35 mgs. No hubo evidencia de toxicidad en ninguno de los doce pacientes que recibieron penicilina por ingestión. Dos o tres aquejaron algunas molestias gástricas el primer día, pero en ningún caso suficientes para impedir la continuación del tratamiento. Las diferencias de mejoría clínica en los tres grupos fueron bien definidas. El resultado más sorprendente fué que los pacientes del tercer grupo, tratado sólo con penicilina por ingestión, consiguieron mejoría más completa que los del primero y segundo grupos. El promedio de tiempo requerido para la mejoría clínica en el tercer grupo fué de tres días, comparado con los cinco días requeridos por el primero y segundo grupos. También hubo mejoría de la infección de Vincent y del trismus. Como se ha mencionado anteriormente, en los grupos primero y segundo se insertó diariamente un drenaje de gasa iodofórmica. El fracaso en el grupo segundo sugiere que el drenaje podía haber producido irritación.—J. FONT. (per "Med. España.")