

El cobre en la prevención de infecciones asociadas a la atención de salud

Dr. Claudio Vargas R
Epidemiología HUAP

Cobre y Biología

- El cobre es un elemento traza esencial en la mayoría de los organismos vivos
- Hay más de 30 proteínas que contienen cobre
- Muchas son enzimas (lisil-oxidasa, tirosinasa, dopamina-beta-hidroxilasa, superóxido-dismutasa) o receptores de electrones como el citocromo c oxidasa

Cobre y Biología

- Pero también puede producir daño:



Estudios in vitro

- Se han realizado un gran número de estudios in vitro que han mostrado actividad microbicida del cobre de manera consistente
- El espectro de bacterias, virus y hongos que pueden sufrir su acción es considerable e incluyen al virus influenza y las esporas de *C. difficile* no latentes.
- Esta acción se ha constatado en condiciones de humedad y también en superficies secas.

Especies

Método de aplicación

Tiempo de muerte, T° ambiente

<i>Salmonella enterica</i>	Wet, 4.5×10^6 CFU ^b	4 h
<i>Campylobacter jejuni</i>	Wet, 4.5×10^6 CFU ^b	8 h
<i>Escherichia coli</i> O157	Wet, $(3-4) \times 10^7$ CFU ^c	65 min
<i>Escherichia coli</i> O157	Wet, 2.7×10^7 CFU ^c	75 min
MRSA ^d (NCTC10442)	Wet, $(1-1.9) \times 10^7$ CFU ^c	45 min
EMRSA-1 ^c (NCTC11939)	Wet, $(1-1.9) \times 10^7$ CFU ^c	60 min
EMRSA-16 ^c (NCTC13143)	Wet, $(1-1.9) \times 10^5$ CFU ^c	90 min
<i>Listeria monocytogenes</i> Scott A	Wet, 10^7 CFU ^c	60 min
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Wet, 2.5×10^7 CFU ^f	5 to 15 days ^g
<i>Candida albicans</i>	Wet, $>10^5$ CFU ^f	60 min
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Wet, $>10^7$ CFU ^f	60 min
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Wet, $>10^7$ CFU ^f	180 min
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Wet, $>10^7$ CFU ^f	180 min
MRSA	Wet, $>10^7$ CFU ^f	180 min
Influenza A virus (H1N1)	Wet, 5×10^5 viruses ^h	6 h, 4-log decrease
<i>C. difficile</i> (ATCC 9689) vegetative cells and spores	Wet, 2.2×10^5 CFU ^c	24-48 h
<i>C. difficile</i> NCTC11204/R20291 vegetative cells	Wet, $(1-5) \times 10^6$ CFU ⁱ	30 min
<i>C. difficile</i> dormant spores	Wet, 8×10^6 CFU ⁱ	Unaffected in 3 h
<i>C. difficile</i> germinating spores	Wet, 8×10^6 CFU ⁱ	3 h, 3-log decrease
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1	Wet, 2.2×10^7 CFU ^f	120 min
MRSA NCTC 10442	Wet, 2×10^7 CFU	75 min, 7 log decrease

Especies	Método de aplicación	Tiempo de muerte, T° ambiente
<i>Escherichia coli</i> W3110	Dry, 10 ⁹ CFU ⁱ	1 min
<i>Acinetobacter johnsonii</i> DSM6963	Dry, 10 ⁹ CFU ^k	A few minutes
<i>Pantoea stewartii</i> DSM30176	Dry, 10 ⁹ CFU ⁱ	1 min
<i>Pseudomonas oleovorans</i> DSM 1045	Dry, 10 ⁹ CFU ^k	1 min
<i>Staphylococcus warnerii</i> DSM20316	Dry, 10 ⁹ CFU ^k	A few minutes
<i>Brachybacterium conglomeratum</i> DSM 10241	Dry, 10 ⁹ CFU ^k	A few minutes
<i>Aspergillus flavus</i>	Wet, (2–300) × 10 ⁵ spores ^c	120 h
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Wet, (2–300) × 10 ⁵ spores ^c	>120 h
<i>Aspergillus niger</i>	Wet, (2–300) × 10 ⁵ spores ^c	> 576 h
<i>Fusarium culmorum</i>	Wet, (2–300) × 10 ⁵ spores ^c	24 h
<i>Fusarium oxysporum</i>	Wet, (2–300) × 10 ⁵ spores ^c	24 h
<i>Fusarium solani</i>	Wet, (2–300) × 10 ⁵ spores ^c	24 h
<i>Penicillium crysogenum</i>	Wet, (2–300) × 10 ⁵ spores ^c	24 h
<i>Candida albicans</i>	Wet, (2–300) × 10 ⁵ spores ^c	24 h
<i>Enterococcus hirae</i> ATCC 9790	Wet, 10 ⁷ CFU ^c	90 min
Different <i>Enterococcus</i> spp.	Wet, 10 ⁶ CFU ^f	60 min
<i>Candida albicans</i>	Dry, 10 ⁶ CFU ^k	5 min
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Dry, 10 ⁶ CFU ^k	30 s

Mecanismos de daño

- Producción de radicales hidroxilo en la reacción de Fenton por la presencia de cationes Cu^{++} que se liberan de la superficie
- Daño del DNA
- Daño en la cadena respiratoria de la bacteria
- Puede competir , desplazando a otros cationes de metales de transición en enzimas y proteínas

ORIGINAL ARTICLE

Potential action of copper surfaces on meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*

L. Weaver¹, J.O. Noyce¹, H.T. Michels² and C.W. Keevil¹

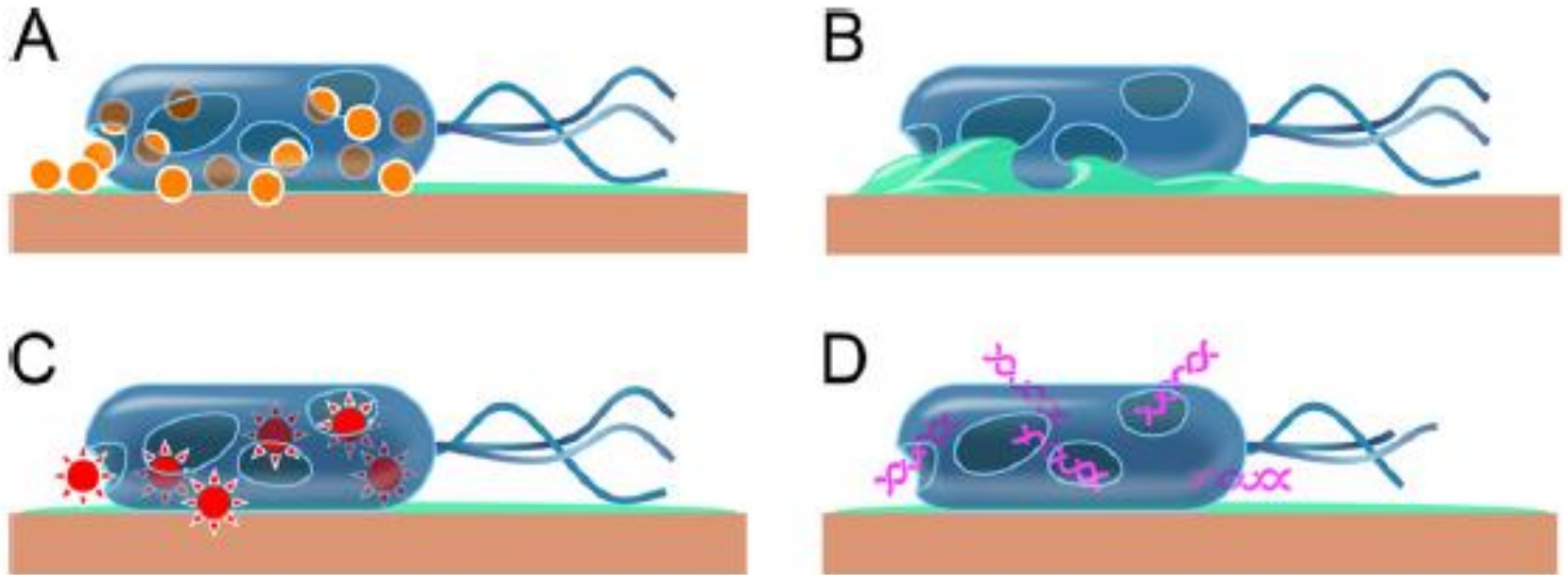
- El estudio concluye que el efecto tóxico del cobre no se debe a alteraciones en la permeabilidad de la membrana sino a daño en la cadena respiratoria y en los ácidos nucleicos

Biocidal Efficacy of Copper Alloys against Pathogenic Enterococci Involves Degradation of Genomic and Plasmid DNAs[∇]

S. L. Warnes,^{1*} S. M. Green,² H. T. Michels,³ and C. W. Keevil¹

Se comparó el comportamiento de una placa de diferentes aleaciones de cobre con otra de acero inoxidable a la que se inocularon diferentes concentraciones de VRE. En la placa de acero se detectó enterococo después de varias semanas y en la de cobre no hubo presencia de bacterias viables después de una hora de la aplicación cuando la concentración era menor a 10000 ufc/cm². Se encontró evidencia de desintegración sustancial del material genético lo que sugiere un efecto protector a la transmisión de plasmidos.

Mecanismos hipotéticos de daño



Usos potenciales del cobre en prevención de infecciones

- Uso como superficie en faenamiento de animales para la prevención de la aparición del E coli enterotóxico O157
- Uso en soluciones para aseo
- Uso como superficies antimicrobiana en diferentes contextos clínicos: UCI y ambulatorio

Rol del ambiente en la transmisión de las IAAS

Evidencia científica sugiere que el ambiente juega un rol importante en la diseminación del SMRA y el VRE. Otros patógenos en que la contaminación ambiental puede ser relevante son los norovirus, VHB, Acinetobacter spp, Pseudomona aeruginosa, Clostridium difficile y la Candida sp

Rol del ambiente en la transmisión de las IAAS

- Es frecuente disecar el fenómeno de las IAAS en factores del ambiente, del hospedero y de las prácticas del equipo de salud. Pero el fenómeno es dinámico y además no lineal, en el sentido que los tres componentes interactúan, como puede ejemplificarse para el caso del riesgo de infección con VRE.



Role of copper in reducing hospital environment contamination[☆]

A.L. Casey^a, D. Adams^a, T.J. Karpanen^a, P.A. Lambert^b, B.D. Cookson^c,
P. Nightingale^a, L. Miruszenko^a, R. Shillam^a, P. Christian^a,
T.S.J. Elliott^{a,*}

- Estudio realizado en un Hospital Universitario en Birmingham UK en un Servicio de Medicina de agudos que incluía gastroenterología.
- Se tomaron muestras de tres artefactos de distintas aleaciones de cobre (aprox 70%) : al asiento de un excusado, manillas de bronce en el lavatorio y una brazo de bronce en una puerta en comparación con items equivalentes de plástico, cromo y aluminio respectivamente

Implementos revestidos de cobre en el estudio de Birmingham



Toma de muestra en el estudio de Birmingham



Resultados estudio de Birmingham

- Se tomaron muestras semanales por 10 semanas a las 7 y 17 horas.
- Hubo un recuento promedio en los artefactos de cobre entre 90 y 100 % menor, en todos los casos con significación estadística con una excepción
- No se aislaron en las superficies de cobre ni E coli, VRE o SAMS. Nunca se aisló C difficile ni SAMR en alguna superficie.



LETTERS TO THE EDITOR

Antimicrobial efficacy of copper touch surfaces in reducing environmental bioburden in a South African community healthcare facility

- Este es un estudio en un setting ambulatorio de atención primaria en un área rural del Cabo occidental en Sudafrica.
- Hubo una reducción de 71% en la carga bacteriana
- No se describe las especies de bacterias aisladas

Survival of bacteria on metallic copper surfaces in a hospital trial

André Mikolay • Susanne Huggett • Ladji Tikana •
Gregor Grass • Jörg Braun • Dietrich H. Nies

- Estudio realizado en un Hospital de Hamburgo en un servicio geriátrico, y oncológico/neumológico
- Se sustituyeron 48 placas en puertas, 48 manillas y 48 interruptores por superficies de dos aleaciones de cobre El grupo control que no se modifico correspondía a aluminio o plástico.
- Se realizaron muestreos durante 16 semanas en invierno y 16 semanas en verano

Resultados estudio de Hamburgo

- El número total de colonias en las superficies de cobre fue un 37% menor que en el resto de las superficies
- El número de colonias fue mucho mayor en la manilla de la puerta que en el interruptor o el brazo para empujar la puerta
- Después de la limpieza diaria había una caída en los recuentos que era similar en ambas superficies. El repoblamiento era más lento en las superficies con cobre (aproximadamente una tasa la mitad de la otra)



Effectiveness of copper contact surfaces in reducing the microbial burden (MB) in the intensive care unit (ICU) of hospital del Cobre, Calama, Chile.

V. Prado¹, C. Durán¹, M. Cresto², A. Gutierrez², P. Sapiain², G. Flores², H. Fabres², C. Tardito³, M. Schmidt⁴

¹Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile, ²Hospital del Cobre de Calama, Calama, Chile, ³CODELCO Chile, ⁴Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA.

- Setting: tres piezas pareadas de una UCI del Hospital del Cobre en Calama: HR muy baja
- Se cubrió de cobre las barandas de las camas, las mesas-bandeja, los brazos de sillas, el lápiz para escribir en la pantalla del computador, los soportes del tto endovenoso
- El estudio se desarrolló durante un período de 30 semanas. Se tomó una muestra semanal.
- La variable respuesta fue el número de ufc por 100 cm²
- Estadística no paramétrica: test de Kruskal-Wallis

Superficies revestidas de cobre en una unidad de UCI estudio del Hospital del Cobre en Calama



Resultados Estudio Hospital del Cobre en Calama

- El germen aislado con más frecuencia fue el *Stafilococco aureus*.
- En promedio la carga microbiana fue de 1851 ufc/100 cm² en las superficies de cobre versus 11620 ufc/100 cm² en las superficies control.
- Se aisló excepcionalmente gram negativos. El descenso en las superficies de cobre fluctuó entre el 74 y 100% para estos gérmenes.
- Nunca se aisló en las superficies de cobre un VRE o un SAMR

A Pilot Study to Determine the Effectiveness of Copper in Reducing the Microbial Burden (MB) of Objects in Rooms of Intensive Care Unit (ICU) Patients



CD Salgado¹, A Morgan¹, KA Sepkowitz², JF John³, JR Cantey¹, HH Attaway¹, T Plaskett², LL Steed¹, HT Michels⁴, MG Schmidt¹

¹Med. Univ. of South Carolina, Charleston, SC, ²Mem. Sloan Kettering Cancer Ctr., New York, NY, ³Ralph H Johnson VA, Charleston, SC, ⁴Copper Dev. Association, New York, NY.

136 Rutledge Avenue
Charleston, SC 29425
Ph: 843-792-4541
Fax: 843-792-8880
salgado@musc.edu

- Estudio gemelo con el del Hospital de Calama desarrollado en una Unidad de Cuidados Intensivos por nueve semanas en un Hospital Universitario en Carolina del Sur.
- El cobre fue efectivo en reducir la Carga microbiana total promedio de cada unidad del paciente en 87.4% (CM promedio 26927 ufc/100cm² en salas sin cobre rooms vs. 3391 ufc/100cm² en salas con cobre, p=0,003)

Estudios de ensayos hospitalarios

Fortalezas

- Consistencia entre los resultados obtenidos por distintos grupos en diferentes contextos, con diferentes diseños
- Hay plausibilidad biológica para los efectos encontrados

Estudios de ensayos hospitalarios

Debilidades

- Son estudios cuya variable respuesta es el nivel de contaminación bacteriana en superficies comparando el área intervenida con el área control.
- No han evaluado el impacto en la incidencia de IAAS
- No son ciegos

A Bacterium That Can Grow by Using Arsenic Instead of Phosphorus

Felisa Wolfe-Simon,^{1,2*} Jodi Switzer Blum,² Thomas R. Kulp,² Gwyneth W. Gordon,³ Shelley E. Hoefft,² Jennifer Pett-Ridge,⁴ John F. Stolz,⁵ Samuel M. Webb,⁶ Peter K. Weber,⁴ Paul C. W. Davies,^{1,7} Ariel D. Anbar,^{1,3,8} Ronald S. Oremland²

- Este estudio muestra la versatilidad de las bacterias, presentes en nuestra biósfera por 3500 millones de años.
- Los mecanismos de defensa contra el cobre se han desarrollado en una serie de microorganismos pero no son suficiente a las concentraciones a que se exponen las bacterias en las superficies probadas. Hay cierta evidencia que la capacidad para desarrollar resistencia es limitada.



ELSEVIER



Potential use of copper as a hygienic surface; problems associated with cumulative soiling and cleaning

P. Airey, J. Verran*

- No cualquier aleación es buena. Este estudio mostró que una placa de cobre casi pura sometida a contaminación bacteriana en una matriz proteica y lavada apropiadamente en forma repetida determinaba un deterioro de la superficie con crecientes restos de materia orgánica post-lavado

Conclusiones

- El cobre tiene una acción microbicida significativa in vitro
- En diversos contextos hospitalarios hay experiencias promisorias de su utilidad en el control de la carga bacteriana ambiental
- Hay muchas interrogantes aún pendientes para que esta tecnología sea incorporada en forma regular en el contexto clínico

Conclusiones

- Es un tema en desarrollo, con muchas iniciativas de investigación y con un número creciente de publicaciones que se remonta a sólo unos pocos años
- Probablemente el principal impulso provenga del reconocimiento de la EPA a través de un registro de superficies de aleaciones de cobre por su acción microbicida abierto el 2008

Conclusiones

- Sin duda hay una gran oportunidad en investigación y desarrollo en este tópico y nuestro país debiera liderar parte de ese esfuerzo
- Hay acuerdo generalizado en que esta tecnología no reemplaza ninguna de las medidas de control con evidencia comprobada, en especial el aseo de superficies con las soluciones adecuadas

MINIREVIEWS

Metallic Copper as an Antimicrobial Surface[▽]

Gregor Grass,¹ Christopher Rensing,² and Marc Solioz^{3*}

School of Biological Sciences, University of Nebraska—Lincoln, Lincoln, Nebraska¹; Department of Soil, Water, and Environmental Science, University of Arizona, Tucson, Arizona²; and Dept. of Clinical Pharmacology, University of Bern, Bern, Switzerland³