

EL PROBLEMA DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN MÉXICO, POSIBLES ESTRATEGIAS DE CONTROL

José Emilio Ramírez Piña, Edgardo Ulises Esquivel Naranjo, Fidel Landeros Jaime y José Antonio Cervantes Chávez

Unidad de Microbiología Básica y Aplicada. Facultad de Ciencias Naturales
Universidad Autónoma de Querétaro. Campus Aeropuerto, Carretera a Chichimequillas,
Ejido Bolaños, Querétaro, Qro. C.P. 76140
Anillo Vial Fray Junípero Serra
Jramirez149@alumnos.uaq.mx

RESUMEN

La resistencia a antibióticos es un problema de antaño y que aumenta debido a la preinscripción poco o nulamente reglamentada, su uso desmedido o administración de dosis subterapéuticas. La resistencia a antibióticos puede ocasionar estragos en la salud pública, aumentando la mortalidad por infecciones bacterianas, mayor número de infecciones postoperatorias y la estancia en el hospital, complicaciones en pacientes en tratamientos con quimioterapia e inmunosuprimidos. Debido a este problema se están investigando nuevas alternativas para mitigar el problema y que sirvan como un tratamiento alternativo a los antibióticos convencionales. En la siguiente revisión se hablará sobre bacterias resistentes a antibióticos aisladas en México y algunas alternativas que se han investigado para el tratamiento de infecciones bacterianas, como puede ser la fagoterapia, el uso de probióticos y antibióticos adyuvantes y la implementación de nanopartículas.

Palabras clave: resistencia a antibióticos, terapia con fagos, antibióticos adyuvantes, probióticos, diseño racional de fármacos.

Abstract

The antibiotic resistance is a problem of yesteryear and is increasing due to no regulated pre-registration, excessive use, or use of sub-therapeutic doses. Antibiotic resistance can wreak havoc on public health, increasing mortality related with bacterial infections, increased number of postoperative infections resulting in longer stays in the hospital, complications in patients on chemotherapy treatments, and immunosuppressed. Due to this problem, new alternatives are being investigated to mitigate the problem and to serve as an alternative treatment to the use of conventional antibiotics. In the following review, we will discuss isolated antibiotic resistant bacteria in Mexico and some alternatives that have been investigated for the treatment of bacterial infections, such as phage therapy, probiotics and adjuvant antibiotics and the implement of nanoparticles.

Key words: antibiotic resistance, phage therapy, adjuvant antibiotics, probiotics, rational drug design.

INTRODUCCIÓN

Naturalmente un antibiótico es una sustancia producida por algunos organismos y que puede tener antagonismo en el crecimiento de otro, estos antibióticos también pueden ser preparados por síntesis química. Son importantes en el tratamiento de infecciones, en quimioterapias, en pacientes inmunosuprimidos, prevención de infecciones postoperatorias y se han utilizado en la industria ganadera como promotores del crecimiento y en la agricultura (Ventola 2015). Sin embargo, debido a un mal uso se ha originado la

llamada resistencia a antibióticos (RA) en bacterias, como consecuencia éstas ya no son vulnerables al mecanismo de acción del antibiótico y esto ocurre por mutaciones en el ADN que modifican los blancos de la molécula o se modifican los genes de resistencia ya existentes mejorando su capacidad para responder contra el antibiótico. También puede haber RA por la adquisición de genes para la expresión de mecanismos que pueden prevenir la entrada del antibiótico, expulsar hacia el espacio extracelular la molécula antibiótica, cambiar estructuralmente las dianas terapéuticas, modificar el antibiótico por acción enzimática ya sea la adición o la eliminación de grupos funcionales o bien su destrucción, así como la capacidad del microorganismo para formar biopelículas (Naveed et al., 2020). Un ejemplo es la transformación genética que ocurre de manera natural en *Streptococcus pneumoniae*, éste adquiere genes que codifican para proteínas de unión a penicilina (PUP), las cuales se encargan de sintetizar la pared celular teniendo afinidad a la penicilina, por lo que al unirse el antibiótico a las proteínas se inhibe la síntesis de la pared y la adquisición de otras PUP pueden otorgar resistencia (Naveed et al., 2020). Este fenómeno de RA es multifactorial y varias acciones promueven la resistencia a estas moléculas como lo es su uso excesivo, prescripción inadecuada y su implementación sin regulación en la industria ganadera o agrícola, todos estos factores propician la expresión de genes de resistencia por usar el antibiótico inadecuado, usarlo cuando no se requiere o usar cantidades subterapéuticas (Ventola 2015).

La RA facilita el contraer infecciones postoperatorias, complicaciones durante la quimioterapia o en personas inmunodeprimidas, aumento en la mortalidad por infecciones bacterianas y la diseminación de microorganismos patógenos resistentes (WHO 2018). Esta RA no es un problema nuevo, se documentó en 1930 con el uso de sulfamidas para el tratamiento de infecciones por cocos Gram positivos y negativos; en la Segunda Guerra Mundial no tardaron en aislar entre militares cepas de *Streptococcus pyogenes* resistentes (Stuart 1982). El centro para el control y prevención de enfermedades ha enlistado bacterias que presentan RA y son de importancia en salud pública, entre las bacterias que están en la lista encontramos: *Enterobacteriaceae* carbapenem resistente, *Enterococci*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella sp.* y *Escherichia coli* por mencionar algunas (Ventola 2015).

La RA es un problema presente en México, la red de hospitales en México dedicada a la recolección de datos sobre la resistencia a antibióticos en el país (PUCRA, Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana) realizó un muestreo en el 2016 y 2017 en pacientes hospitalizados, aislaron cepas de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, resistentes a amikacina, ampicilina, cefalosporinas y algunos otros (Miranda-Novales et al, 2019).

En otro estudio en el cual se tomaron muestras clínicas de 47 hospitales en 20 Estados de la República Mexicana se aislaron cepas de *A. baumannii* y *P. aeruginosa* resistentes a carbapenem, Enterobacterias resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), así como *Salmonella* y *Shigella* sp. fluoroquinilona resistente (Garza-González et al. 2018). Debido a este creciente problema se han buscado alternativas con la intención de mitigarlo. En la siguiente revisión hablaremos sobre algunos patógenos RA aislados de muestras clínicas y ambientales en México y sobre algunos estudios que podrían ayudar a mitigar el problema.

1. Patógenos Resistentes a Antibióticos en México

México como en el resto del mundo se presenta un crecimiento en la población de bacterias RA, entre los microorganismos que requieren una mayor atención están los denominados SKAPE acrónimo de *Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter* sp., entre otros (Miranda-Novales et al, 2019). Una de las bacterias presente en hospitales es *S. aureus*, la cual puede causar infecciones en piel, tejidos blandos y hueso, además de presentar alta transferencia horizontal de genes de resistencia (Paniagua-Contreras et al. 2003). En un estudio realizado por Martínez-Medina y colaboradores (2019) se analizó la prevalencia de *S. aureus* en muestras de secreciones, aspirado traqueal, biopsias, catéteres, hemocultivos y exudados nasales de pacientes hospitalizados. Se aislaron 17 cepas SARM y otras cepas con resistencia a clindamicina, eritromicina, levofloxacina y ciprofloxacina por mencionar algunos.

Las bacterias del género *Salmonella* sp., son de interés clínico por su capacidad de causar infecciones gastrointestinales, suele presentarse en alimentos contaminados con heces. Existen diferentes serovares de los cuales los más comunes es *Salmonella enterica* serovar Typhimurium y *S. enterica* serovar Enteritidis (Fábrega y Vila 2013). Puede encontrarse en cuerpos de agua como ríos, lagos y en aguas negras, con el potencial de contaminar cultivos e infectar a la población, además de que pueden ser fuente de bacterias resistentes a antibióticos como se observó en un estudio realizado por Castañeda-Ruelas y Jiménez-Edeza (2018), quienes identificaron distintos serotipos de *Salmonella* no tifoidea con resistencia a ampicilina, tetraciclinas y gentamicina por mencionar algunos antibióticos, aisladas de los ríos Humaya, Tamazula y Culiacán ubicados en el noroeste de México.

Otra bacteria de gran importancia clínica es *Pseudomonas aeruginosa*, la cual es un bacilo Gram negativo, patógeno oportunista. Esta bacteria tiene la capacidad de formar biopelículas en catéteres o equipos médicos y además tiene la capacidad de causar infecciones nosocomiales. Esta bacteria se ha encontrado en Hospitales de México

(Miranda-Novales et al, 2019). En un estudio realizado por Ochoa y colaboradores (2013) se aislaron cepas de *P. aeruginosa* de salas de cirugía y muestras pediátricas con resistencia a carbapenémicos y con capacidad de formar biopelículas.

Por otro lado, *Streptococcus pyogenes* es una bacteria con la capacidad de infectar tejidos blandos, la piel, hueso, causar bacteriemia, produce enfermedades como la fiebre escarlata y la fascitis necrosante (Ralph y Carapetis, 2012). En un estudio realizado por Gutiérrez-Jiménez y colaboradores (2018) se investigó la prevalencia de la susceptibilidad a antibióticos en cepas de *S. pyogenes* en niños de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. Las muestras procedieron de pacientes con fascitis necrosante y lesiones en tejidos blandos del Hospital de Especialidades Pediátricas en un periodo de tres años. Se aislaron 12 cepas de *S. pyogenes*, aunque algunas fueron susceptibles a cefalosporinas y betalactámicos, algunas de las cepas mostraron resistencia a estos antibióticos.

2. USOS DE LA BIOTECNOLOGÍA PARA MITIGAR LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Debido a la RA han surgido nuevos enfoques en la búsqueda de nuevos tratamientos para las infecciones bacterianas (Figura 1). Una alternativa interesante cuya aplicación ha crecido en el ámbito biomédico, farmacéutico e industrial por mencionar algunos, es el uso de nanopartículas. Actualmente se sintetiza una gran cantidad de nanopartículas metálicas como, plata, oro o hierro, por medio de síntesis verde que se caracteriza por utilizar extractos de plantas como agente reductor que se mezclan con la sal del metal para producir las nanopartículas (Ahmed et al., 2016).

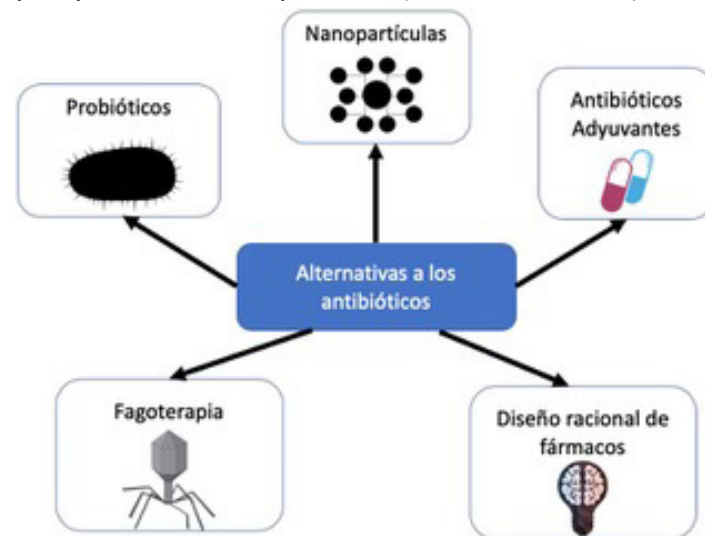


Figura 1. Alternativas a los antibióticos
Algunos tratamientos que en un futuro podrían servir para las infecciones bacterianas o ser alternativas a los antibióticos pueden ser: nanopartículas, antibióticos adyuvantes, diseño racional de fármacos, fagoterapia y probióticos.

En el trabajo realizado por Elbagory y colaboradores (2017) se sintetizaron nanopartículas de oro en conjunto con el extracto de la planta *Galenia africana* e *Hypoxis hemerocallidea* las cuales tenían una actividad antibacteriana contra *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* y *S. epidermidis*.

Otras alternativas que funcionan con base a antibióticos conocidos, es el uso de los antibióticos adyuvantes. Estos consisten en un componente que potencia la actividad del antibiótico para minimizar o bloquear la generación de la resistencia, administrándose estos en conjunto con el antibiótico (Wright 2016). Un ejemplo de antibióticos adyuvantes es el augmentin, el cual está compuesto por amoxicilina y ácido clavulánico, éste funciona como un inhibidor de β -lactamasas, las cuales destruyen el anillo betalactámico de la amoxicilina y gracias a su acción le permite la unión de la amoxicilina hacia el sitio de acción (Ball et al., 1980). En un experimento realizado por Kaczor y colaboradores (2019) se probó in vitro un compuesto modificado de los 5-arilidinaimidazolonas que ayuda a la unión del antibiótico oxacilina en *E. aerogenes* inhibiendo una bomba de eflujo y en SAMR facilitando la unión de la oxacilina en el sitio alostérico de su PUP.

A lo largo del tiempo, uno de los problemas que se presentaron al momento de elaborar y distribuir los antibióticos es que esto se hizo sin pensar en las consecuencias a largo plazo. Un enfoque más consciente que se ha aplicado para la elaboración de antibióticos y de otros fármacos es el diseño racional de fármacos, en el cual se propone abordar el problema mediante técnicas de biología molecular, técnicas bioinformáticas o el análisis estructural del fármaco y la diana terapéutica, abordando el problema desde distintos ángulos. Un ejemplo de este enfoque es el trabajo realizado por Pavlova y colaboradores (2017) donde se usó la dinámica molecular para simular las interacciones de cuatro derivados de la azitromicina para estudiar con ribosomas resistentes a macrólidos, y descubrieron que con las modificaciones hechas en partes análogas al indol en la molécula se incrementó la interacción de estas moléculas con los ribosomas de cepas resistentes. Otro ejemplo de este enfoque es el uso de antibióticos fluorescentes como se hizo en un estudio realizado por Vashist y colaboradores (2011) se identificaron las PUP en *A. baumannii* resistente a antibióticos con el uso de un antibiótico fluorescente llamado biocillin FL. Descubrieron que las modificaciones presentes en las PUP de esta bacteria impedían la unión del antibiótico fluorescente mientras que en cepas susceptibles este antibiótico si se unía a las PUP observándose una fluorescencia en la región de la pared celular donde están las PUP.

Un problema del uso antibióticos como promotores de crecimiento en animales es que genera microorganismos resistentes a antibióticos en la microbiota del animal con el potencial de diseminar los genes de resistencia a otras bacterias incluidas las de nuestra microbiota

(Mingmongkolchai y Panbangred 2017). En búsqueda de mitigar el problema se han usado algunas cepas de *Bacillus* sp. como probiótico en la dieta de los animales ayudando a prevenir infecciones y mejorar su crecimiento sin generar resistencia a antibióticos, incluso en humanos se han usado a *B. coagulans* y *B. clausii* (Mingmongkolchai y Panbangred 2017). En un estudio realizado por La Ragione y Woodward (2003) se usó la cepa PY79 de *B. subtilis* para determinar la posible reducción en la cantidad de *S. enteritidis* y *Clostridium perfringens* inoculados en aves de corral, observaron que a través del tiempo se redujo efectivamente el número de bacterias que colonizaban el intestino de las aves.

Otra gran alternativa es el uso de los fagos o de sus proteínas líticas utilizadas para lisar a las bacterias, lo cual es ventajoso debido a su especificidad y que las bacterias tienen al menos un fago asociado (Rodríguez-Rubio et al., 2015). Un ejemplo son las endolisinas de los bacteriófagos, las cuales son transcritas en la fase tardía de los fagos líticos acumulándose en el citosol para ser liberadas y destruir la pared bacteriana. En un estudio de Lood y colaboradores (2014) se identificaron proteínas líticas llamadas PlyPy que lisan a *S. pyogenes*, se probó su efectividad en roedores con bacteriemia y se les trató con estas proteínas para salvarlos. También se ha llegado a aplicar la terapia con fagos, un caso fue en el tratamiento de una infección complicada por *A. baumannii* multirresistente en un paciente diabético de 68 años que presentaba una pancreatitis necrosante. Se aisló a la bacteria y se probaron diferentes fagos líticos de diferentes colecciones para buscar el fago específico, administraron combinaciones de estos fagos (PhiPC, PhiIV y PhiVB) en diferentes periodos por vía intravenosa y percutánea en los abscesos, logrando así curar al paciente (Schooley et al., 2017).

CONCLUSIONES

La resistencia a antibióticos es un problema presente en México como en otras partes del mundo por lo que es urgente el seguir buscando nuevas alternativas a los antibióticos o buscar nuevos antibióticos para frenar la problemática, antes de que no haya prácticamente ningún antibiótico funcional. Actualmente existen una gran cantidad de propuestas en búsqueda de nuevos tratamientos a infecciones bacterianas, ejemplos de estos tratamientos son los antibióticos adyuvantes, enzimas líticas producidas por fagos, administración de fagos líticos, nanopartículas y probióticos y nuevos enfoques como el diseño racional de fármacos. Aún falta el seguir investigando más sobre los efectos negativos de las alternativas a los antibióticos y seguir desarrollando estas propuestas para así evitar que nos veamos nuevamente ante la resistencia pero ahora contra estos nuevos tratamientos.

Referencias Bibliográficas

Ahmed S, Annu Ikram S, Yudha SS (2016) Biosynthesis of gold nanoparticles: A green approach. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 161:141–153.

Ball AP, Geddes AM, Davey PG, Farrell ID (1980) Clavulanic acid and amoxicillin: a clinical, bacteriological, and pharmacology study. *The Lancet* 315:620-623.

Castañeda-Ruelas GM y Jiménez-Edeza M (2018) Evaluación De Ríos Del Valle De Culiacán, México, Como Reservorios De Serotipos De Salmonella Resistentes A Antibióticos. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental*, 34:191-201.

Elbagory AM, Meyer M, Cupido CN, Hussein AA (2017) Inhibition of bacteria associated with wound infection by biocompatible green synthesized gold nanoparticles from South Africa plants extracts. *Nanomaterials* 1:1-22

Kaczor A, Witek A, Podlowska S, Czekajewska J, Lubelska A, [ęsławska E, Nitek W, Latacz G, Alibert S, Pages JM, Karczewaska E, Kieć-Kononowicz, Handzlik J (2019) molecules 5-Arylideneimidazolones with Amine at Position 3 as Potential Antibiotic Adjuvants against Multidrug Resistant Bacteria. *Molecules MDPI*, 24:438.

<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

Fábrega A y Vila J (2013) *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Skills To Succeed in the Host: Virulence and Regulation. *Clinical Microbiology Reviews*, 26:308-341.

Garza-González E, Morfín-Otero R, et al. (2019) A snapshot of antimicrobial resistance in Mexico. Results from 47 centers from 20 states during a six-month period. *PLoS ONE*, 14:1–13.

Gutiérrez-Jiménez J, Mendoza-Orozco MI, Vicente-Serrano A, Luna-Cazáres LM, Feliciano-Guzmán JM, Girón-Hernández JA, Vidal JE (2018) Virulence genes and resistance to antibiotics of beta-hemolytic streptococci isolated from children in Chiapas, Mexico. *The journal of infection in developing countries*, 12:80-88.

La Ragione R (2003) Competitive exclusion by *Bacillus subtilis* spores of *Salmonella enterica* serotype Enteritidis and *Clostridium perfringens* in young chickens. *Veterinary Microbiology*, 94:245–256.

Levy S (1982) MICROBIAL RESISTANCE TO ANTIBIOTICS. *The Lancet*, 320:83–88.

Lood R, Raz A, Molina H, Euler CW, Fischetti VA (2014) A highly active and negatively charged *Streptococcus pyogenes* lysin with a rare D-alanyl-L-alanine endopeptidase activity protects mice against streptococcal bacteremia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58:3073–3084.

Martínez-Medina RM, Montalvo-Sandoval FD, Magaña-Aquino M, Terán-Figueroa Y, Pérez-Urizar JT (2019) Prevalencia y caracterización genotípica de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina aisladas en un hospital regional mexicano. *Revista Chilena de Infectología*, 37:37-44.

Mingmongkolchai S, Panbangred W (2017) *Bacillus* probiotics: an alternative to antibiotics for livestock production. *Journal of Applied Microbiology*, 124:1334-1346.

Miranda-Novales MG, Flores-Moreno K, López-Vidal YL, Rodríguez-Álvarez MC, Solórzano-Santos Fortino, Sto-Hernández JL, León-Rosales SP (2019) Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in Mexican hospitals. *Salud Pública de México*, 62:42-49.

Naveed M, Chaudhry Z, Bukhari SA, Meer B, Ashraf H (2020) Antibiotics resistance mechanism. *Advances in environmental Pollution Research series*, 1:292-312.

Paniagua GL, Pérez EM, Pacheco SV, González SE (2003) Resistencia a antibióticos y metales pesados en cepas clínicas de *Staphylococcus aureus*. *Revista Médica Del Hospital General*, 66:13–21.

Ochoa SA, López-Montiel F, Escalona G, Cruz-Córdova A, Dávila LB, López-Martínez B, Jiménez-Tapia Y, Giono S, Esrava C, Hernández-Castro R, Xicohtencatl-Cortes J (2013) Características patogénicas de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, asociadas con la formación de biopelículas. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 70:138-150.

Pavlova A, Parks JM, Oyelere AK, Gumbart JC (2017) Toward the rational design of macrolide antibiotics to combat resistance. *Chemical Biology Drug Design*, 90:641-652.

Ralph AP y Carapetis JR (2012) Group A Streptococcal Diseases and Their Global Burden. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 368:1–27.

Rodríguez-Rubio L, Guitérrez D, Donovan DM, Martínez B, Rodríguez A, García P (2015) Phage lytic proteins: biotechnological applications beyond clinical antimicrobials. *Critical Reviews in Biotechnology*, 1-11.

Schooley RT, Biswas B, Gil JJ, Hernandez-Morales A, Lancaster J, Lessor L, Barr JJ, Reed SL, Rohwer F, Benler S, Segall AM, Taplitz R, Smith DM, Kerr K, Kumaraswamy M, Nizet V, Lin L, McCauley MD, Strathdee SA, Benson CA, Hamilton T (2017) Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61:1-14.

Stuart BL (1982) Microbial Resistance to Antibiotics An Evolving and Persistent Problem. *The Lancet*, 83–88.

Vashist J, Tiwari V, Das R, Kapil A, Rajeswari MR (2011) Analysis of penicillin-binding proteins (PBPs) in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*. *The Indian Journal of Medical Research*, 133:332–338.

Ventola CL (2015) The antibiotic Resistance Crisis Part I: Causes and Threats. *P&T: a peer-reviewed journal for formulary management*, 40:277-283

Wright GD (2016) Antibiotic Adjuvants: Rescuing Antibiotics from Resistance. *Trends in Microbiology*, 24:862-869.

