

# Bioteecnología en MOVIMIENTO

REVISTA DE DIVULGACIÓN DEL INSTITUTO DE BIOTECNOLOGÍA DE LA UNAM

Ante la crisis mundial por su resistencia

## Buscando nuevos antibióticos por todas partes

La guerra silenciosa

A la caza de nuevos antimicrobianos

Nanomateriales, péptidos y enzimas como antibióticos

Disponible en [www.ibt.unam.mx](http://www.ibt.unam.mx)



*Veneno rojo* contra tuberculosis

El Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana



Instituto de Biotecnología



El logro de la equidad de género requiere la participación de todos  
[igualdaddegenero.unam.mx](http://igualdaddegenero.unam.mx)



## En la letra de los lectores

Queremos felicitarlos por los constantes aportes que realizan a la comunidad científica, así como el contenido que publican a través de su revista.

MCD LAB, S.A. de C.V.

Quiero felicitarlos por los aportes a nuestro país y la ciencia.

Guillermo Gil

Quiero felicitarlos por la excelente labor que hacen al difundir la biotecnología en México y sobre todo por hacerlo en un contexto tan amigable con el público en general.

Tania Montes

Biotecnología en Movimiento me encanta. Yo estaba en el IBt cuando la lanzaron.

Erik Terán

Muy actual, excelente oportunidad para la comunicación de la ciencia.

Gilberto Valdés

Son temas de frontera con una redacción accesible.

José Martínez



Disponible en [www.ibt.unam.mx](http://www.ibt.unam.mx)

Agradecemos sus comentarios a [biotecmov@ibt.unam.mx](mailto:biotecmov@ibt.unam.mx)

## DIRECTORIO

### UNAM

#### RECTOR

Dr. Enrique Luis Graue Wiechers

#### SECRETARIO GENERAL

Dr. Leonardo Lomelí Vanegas

#### SECRETARIO ADMINISTRATIVO

Ing. Leopoldo Silva Gutiérrez

#### SECRETARIO DE DESARROLLO INSTITUCIONAL

Dr. Alberto Ken Oyama Nakagawa

#### SECRETARIO DE ATENCIÓN

##### A LA COMUNIDAD UNIVERSITARIA

Lic. Raúl Arcenio Aguilar Tamayo

#### ABOGADA GENERAL

Dra. Mónica González Contró

#### COORDINADOR DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Dr. William Henry Lee Alardín

#### DIRECTOR GENERAL DE COMUNICACIÓN SOCIAL

Lic. Néstor Martínez Cristo

### IBt

#### DIRECTOR

Dr. Octavio Tonatiuh Ramírez Reivich

#### SECRETARIO ACADÉMICO

Dr. Enrique Rudiño Piñera

#### SECRETARIO DE VINCULACIÓN

Dr. Enrique Galindo Fentanes

#### SECRETARIO ADMINISTRATIVO

C.P. Francisco Arcos Millán

#### COORDINADORA GENERAL DE DOCENCIA

Dra. Claudia Treviño Santa Cruz

#### COORDINADOR DE INFRAESTRUCTURA

Dr. Gerardo Corzo Burguete

#### JEFES DE DEPARTAMENTO

##### BIOLOGÍA MOLECULAR DE PLANTAS

Dr. José Luis Reyes Taboada

##### GENÉTICA DEL DESARROLLO Y FISIOLÓGIA MOLECULAR

Dr. Jean Louis Charli

##### INGENIERÍA CELULAR Y BIOCÁTALISIS

Dra. Gloria Saab Rincón

##### MEDICINA MOLECULAR Y BIOPROCESOS

Dra. Leonor Pérez Martínez

##### MICROBIOLOGÍA MOLECULAR

Dra. Guadalupe Espin Ocampo

#### EDITOR

Dr. Enrique Galindo Fentanes

galindo@ibt.unam.mx

#### EDITORA EJECUTIVA

Dra. Georgina Ponce Romero

geop@ibt.unam.mx

#### COMITÉ EDITORIAL

Dra. Claudia Martínez Anaya

Dr. Joaquín Ramírez Ramírez

Dra. Claudia Díaz Camino

Dr. Ricardo Grande Cano

Dr. Enrique Reynaud Garza

Dr. Carlos Peña Malacara

Dr. Edmundo Calva Mercado

Dra. Brenda Valderrama Blanco

M.C. Blanca Ramos Cerrillo

M.C. Joaquín Ramírez Ramírez

Biotecnología en Movimiento, año 3, No. 18, publicación trimestral, editada por la Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 3000, Col. Universidad Nacional Autónoma de México, C.U. Delegación Coyoacán C.P. 04510, a través del Instituto de Biotecnología, Av. Universidad 2001, Col. Chamilpa, C.P. 62210, Cuernavaca, Mor., Tel. 329 16 71, correo electrónico biotecmov@ibt.unam.mx. Editores responsables Enrique Galindo y Georgina Ponce. Reserva de derechos al uso exclusivo 04-2015-06 1212170800-203 otorgada por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Responsable de la última actualización Dr. Gabriel Corkidi. Av. Universidad 2001, Col. Chamilpa, C.P. 62210, 5 de septiembre del 2019.

#### FOTOGRAFÍA

Colaboración especial de Archivos Compartidos UAEM-3Ríos.

Fotografías de Ernesto Ríos Lanz, Adalberto Ríos Szalay y

Sergio Trujillo Jiménez

#### APOYO ADMINISTRATIVO

Mayra Gómez Miranda

#### DISEÑO EDITORIAL E ILUSTRACIÓN

letrasDC.com  
letras@letrasdc.com  
☎ (777) 322 57 82

NÚMERO 18 JULIO-AGOSTO-SEPTIEMBRE DE 2019

# Biotecnología en MOVIMIENTO

REVISTA DE DIVULGACIÓN DEL INSTITUTO DE BIOTECNOLOGÍA DE LA UNAM

## Presentación del Comité Editorial

2



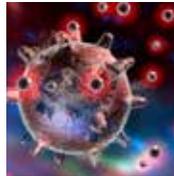
## La guerra silenciosa

3



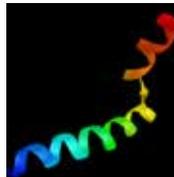
## A la caza de nuevos antimicrobianos contra patógenos multirresistentes

8



## Resistencia a los antimicrobianos: grandes problemas, ¿soluciones nanométricas?

12



## Péptidos antimicrobianos, una alternativa al uso de antibióticos convencionales

17



## Veneno rojo

20



## Enzibióticos: enriqueciendo la caja de herramientas para esquivar la resistencia a antibióticos

24



## El Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA)

28

## PRESENTACIÓN

¿Estamos en el comienzo de la era post-antibiótica? Científicos y especialistas de la salud de todo el mundo han advertido sobre la creciente resistencia a antibióticos que muestran diversas bacterias patógenas. Existe la posibilidad de estar expuestos al contacto con bacterias resistentes a la mayoría o a todos los antibióticos disponibles en la actualidad, de tal manera que corremos el riesgo de que en un futuro cercano las enfermedades producidas por estas bacterias resistentes, sean incurables: el riesgo de entrar de lleno a la era post-antibiótica. Afortunadamente, se ha comenzado a crear conciencia de esta problemática y se han venido estableciendo medidas para enfrentarla, en gran parte, en respuesta al llamado de la Organización Mundial de la Salud. La información permanente a todos los niveles de la sociedad, el urgente desarrollo de nuevos antibióticos y de otros compuestos antimicrobianos, así como evitar el uso indiscriminado de los antibióticos, son algunas de las medidas que se requieren para el control de la resistencia bacteriana a los antibióticos.

El número 15 de *Biotecnología en Movimiento* fue dedicado exclusivamente al tema de la resistencia a los antibióticos. Dada su importancia, el presente número especial también aborda este tema. En los artículos de este número se describen las causas y efectos de la problemática de la resistencia a los antibióticos; la posibilidad de encontrar nuevos antibióticos a partir de fuentes poco exploradas; el uso de compuestos antimicrobianos alternativos a los antibióticos, como péptidos y otros compuestos del veneno de arácnidos, así como proteínas con actividad enzimática y partículas de plata de tamaño 1000 veces más pequeñas que una bacteria. Asimismo, en el último artículo se describe el plan de acción que ha implementado la Universidad Nacional Autónoma de México para el control de la resistencia antimicrobiana en nuestro país.

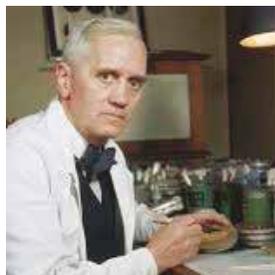
Los números 15 y 18 de *Biotecnología en Movimiento*, ambos coordinados por los Doctores Deyanira Pérez y Víctor Bustamante, son una excelente fuente de información acerca del origen, problemática y posibles medidas de contención de la resistencia bacteriana a los antibióticos.

Esperamos que disfruten este número especial y como siempre les agradecemos sus comentarios en: [biotecmov@ibt.unam.mx](mailto:biotecmov@ibt.unam.mx)



# La guerra silenciosa

Biol. Kevin Muñoz Navarrete



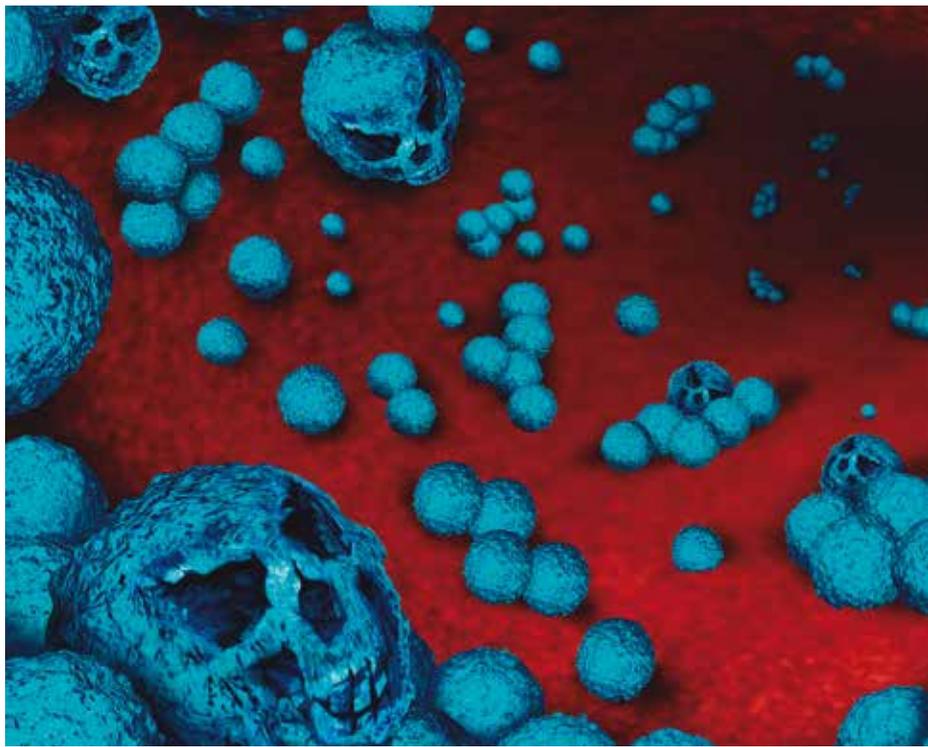
Cuando Alexander Fleming (1881-1955) entró a su laboratorio y encontró sus cultivos bacterianos contaminados por aquel hongo de la especie *Penicillium*, no imaginó que estaba frente al descubrimiento que 17 años después, en 1945, le otorgaría el premio Nobel de Medicina. Fleming observó que alrededor de la colonia bacteriana contaminada se inhibía el crecimiento de las bacterias vecinas, lo cual sugería que había una sustancia, posiblemente producida por el hongo, que afectaba el crecimiento de éstas. Así se descubrió y posteriormente se aisló el primer antibiótico que utilizó el ser humano: la penicilina, nombrada así por su origen, el hongo *Penicillium chrysogenum*.

El discurso de Fleming al recibir el premio Nobel es admirable por su poder de predicción: *“Llegará aquel momento en que la penicilina podrá ser comprada por cualquiera, ahí vendrá el peligro, cuando el ser humano ignorante pueda fácilmente automedicarse y exponer a los microbios a dosis no letales de esta droga, pues los hará resistentes.”* La Comisión Europea estima que a nivel global 700,000 personas mueren anualmente producto de enfermedades causadas por bacterias resistentes a los antibióticos. Por si fuera poco, según reportes de la O.M.S., se calcula que para 2050 el número de muertes ocasionadas por bacterias multiresistentes será de 10 millones anualmente.

## Pero... ¿Qué son los antibióticos?

El suelo es un campo de batalla donde bacterias, hongos, gusanos y otros organismos tienen una lucha constante por eliminar al otro y sobrevivir. En esta lucha por los nutrientes disponibles, algunos de ellos poseen armas químicas o estrategias que dañan u ocasionan que sus competidores mueran. El ejemplo más claro son los antibióticos, los cuales son moléculas —producidas de forma natural— que atacan cierto proceso o estructura esenciales dentro del correcto funcionamiento de los organismos, produciendo, en la mayoría de los casos, la muerte de los mismos. Por ejemplo, el mecanismo de acción de algunos antibióticos implica atacar la pared y membrana celulares, que son estructuras que delimitan y regulan la interacción entre las bacterias y el medio en que se desarrollan. También se pueden unir a los ribosomas, estructuras encargadas de la producción de proteínas -moléculas esenciales para que las células sobrevivan- lo que provoca la muerte de las bacterias.

Hoy en día algunos investigadores a nivel mundial identifican dichas armas químicas, las aíslan y las prueban contra distintas bacterias y hongos causantes de diferentes patologías. Además, determinan la concentración del antibiótico suficiente para matar a los microorganismos responsables de la infección y, aún más importante, que sean inocuos para nuestras células, es decir, los antibióticos empleados en humanos, reconocen sólo estructuras o partes de las células bacterianas o de hongos y no de las células humanas. No obstante, hay ocasiones en que el uso de los antibióticos provoca malestares estomacales, eso es debido a que se altera el equilibrio de las bacterias benéficas o microbiota intestinal, ya que algunas de ellas son sensibles a los antibióticos y mueren. No debemos preocuparnos, de la mano de una dieta correcta y en algunos casos de la ingesta de bacterias benéficas o probióticos, la microbiota intestinal normal -comunidad bacteriana que habita en el tubo digestivo y que en promedio pesa 200 gramos en una persona de 70 kg (1)- se regenera y volvemos a sentirnos bien.

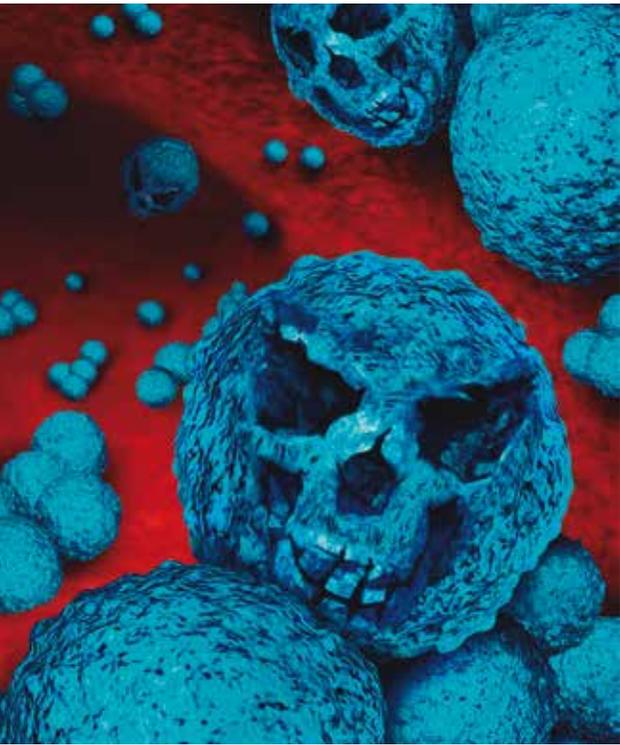


## Una carrera armamentista

Al estar en presencia de los antibióticos, las bacterias y los hongos no se quedan de brazos cruzados (ni de fimbrias, ni de hifas), a lo largo de distintas interacciones y por procesos aleatorios, algunas poblaciones de bacterias adquieren resistencia a los antibióticos, es decir, logran eludir el funcionamiento de los mismos. Esto es sólo producto de la evolución: aquella fuerza -a la cual todos los seres vivos estamos sujetos- que favorece la supervivencia de las especies que se adaptan mejor al medio. En este ejemplo, la población de bacterias que logra tener la resistencia a algún antibiótico, al estar en presencia del mismo, sobrevive y deja descendencia; aquellas que son sensibles, mueren y quedan en el grupo de millones de organismos que no han podido sobrevivir a las exigencias de la naturaleza. Por lo tanto, al final todas las bacterias que sobrevivieron tendrán la resistencia a dicho antibiótico.

Por si fuera poco, hay ocasiones en que la resistencia a antibióticos está conferida por algún gen que no se encuentra dentro del ADN de las bacterias sino en unidades móviles llamadas plásmidos, que pueden ser transferidas no sólo a su descendencia sino a las bacterias vecinas con las que convive. Es necesario poner especial atención en los hospitales, donde las bacterias, al estar en presencia de distintos antibióticos, intercambian -a través de plásmidos- múltiples resistencias hasta obtener poblaciones de bacterias superresistentes que eluden el funcionamiento de casi todos los antibióticos con los que actualmente contamos.





---

...una línea de investigación que se trabaja hoy en día: no atacar a las bacterias sino sus métodos para eludir los antibióticos ya utilizados. En conclusión: hay una dialéctica entre científicos y bacterias en donde ambos buscan tener la última palabra.

---

### Las batallas se ganan, pero la guerra continúa

En esta carrera armamentista entre científicos y bacterias, un claro ejemplo es la  $\beta$ -lactamasa, enzima producida por algunas bacterias, que degrada e inactiva a la penicilina y a antibióticos similares; por otro lado, los científicos ya han desarrollado compuestos, como el ácido clavulánico, que inhibe el funcionamiento de la enzima  $\beta$ -lactamasa; además de antibióticos semisintéticos, como la oxacilina, que no pueden ser degradados por dicha enzima.

Otro caso es la colistina, antibiótico que se aisló en la década de los 60's y se utilizó como medicamento en seres humanos solamente hasta la década de los 80's debido a su toxicidad hacia las células de riñón de humano. Como las poblaciones de bacterias más recientes no habían sido puestas en contacto con la colistina, básicamente ninguna población tenía resistencia a la misma y por eso recientemente se utilizó para tratar a pacientes infectados con bacterias multirresistentes. Sin embargo, un estudio realizado en 2015 por científicos de origen chino, encontró que bacterias presentes en 21% de cerdos -animales que suelen ser tratados de manera preventiva con dicho antibiótico ya que no daña sus células de riñón- analizados, tenían resistencia a la colistina, última línea de defensa con la que cuentan los científicos para combatir a las bacterias multirresistentes a los antibióticos (2).

En 2016 salió a la luz el caso de una mujer de origen estadounidense que se infectó con una cepa de la bacteria *Escherichia coli* resistente a la

*colistina*, pero, afortunadamente, sensible a los *carbapenémicos*, grupo de antibióticos resistentes a las  $\beta$ -lactamasas (3). Se han detectado algunas bacterias en India que cuentan con la enzima NDM-1 (Nueva Delhi- $\beta$ -lactamasa), variante de dicha enzima que inhibe el funcionamiento de los *carbapenémicos*. Actualmente los científicos han desarrollado un compuesto llamado *meropenema*, el cual no ataca a las bacterias sino el funcionamiento de NDM-1, con lo cual las bacterias vuelven a ser sensibles a los carbapenémicos.

El *meropenema* es un antibiótico que aún se encuentra en fase de prueba; sin embargo, ya se han llevado a cabo ensayos en ratones que fueron contagiados con bacterias portadoras de la NDM-1 y los resultados fueron esperanzadores. El que haya resultado eficiente en ratones de laboratorio no quiere decir que funcionará en humanos, pero es un inicio alentador y en los próximos años sabremos si es una buena herramienta. La anterior es una línea de investigación que se trabaja hoy en día: no atacar a las bacterias sino sus métodos para eludir los antibióticos ya utilizados. En conclusión: hay una dialéctica entre científicos y bacterias en donde ambos buscan tener la última palabra.

### ¿Por qué cada vez se descubren menos antibióticos?

A pesar de la evidente necesidad de antibióticos nuevos, las compañías farmacéuticas no quieren invertir en ello ya que el proceso de aprobación para cualquier medicamento es largo (aproximadamente 15 años) y sumamente costoso (1000

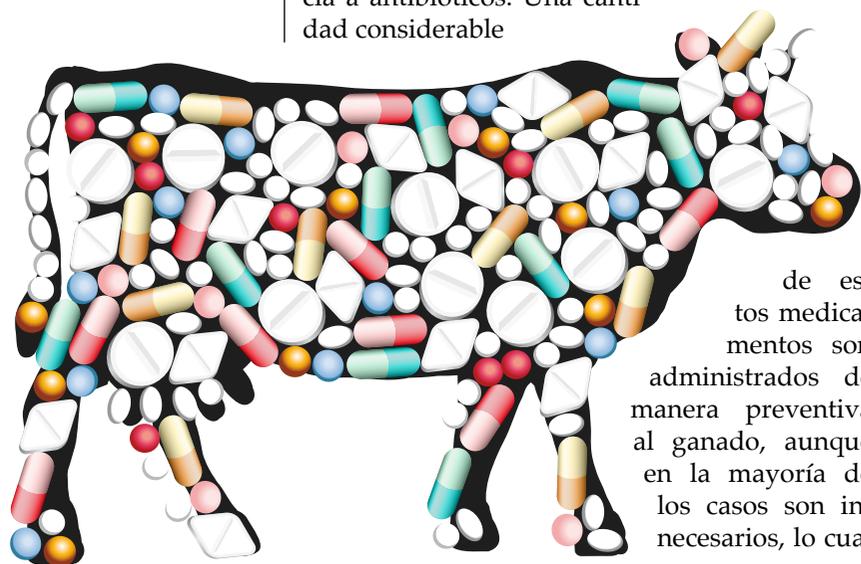




millones de dólares). Además, son muy pocos los medicamentos que llegan al mercado (4,5). Desafortunadamente, para las empresas es más rentable la producción de medicamentos para el tratamiento de enfermedades crónicas como la diabetes o el cáncer, las cuales requieren la administración de medicamentos durante toda o gran parte de la vida del individuo, a diferencia de los antibióticos que son necesarios durante un tiempo corto y limitado, en lo que se elimina la bacteria u hongo presentes en el cuerpo y por tanto, la infección.

### Todos tenemos parte de la (ir)responsabilidad

Desafortunadamente, la industria alimentaria ha jugado un papel esencial en la actual resistencia a antibióticos. Una cantidad considerable



de estos medicamentos son administrados de manera preventiva al ganado, aunque en la mayoría de los casos son innecesarios, lo cual

favorece la resistencia a los mismos por parte de las bacterias (6).

Se estima que entre el 30 y el 60% de los antibióticos que son prescritos en la unidad de cuidados intensivos dentro de los hospitales, no son necesarios. En México, según datos del Instituto Nacional de Salud Pública, en el 50% de las ocasiones en que un médico recetó un antibiótico para una enfermedad gastrointestinal, no era necesario. Por si lo anterior fuera poco, muchos pacientes no terminan el tratamiento como se les indicó.

### Ahora, ¿qué sigue?

Se han implementado medidas para controlar el uso de antibióticos en México: desde 2010 está prohibida la venta de antibióticos sin una receta médica. A la fecha, 83 centros hospitalarios del país (tanto públicos como privados) han puesto en marcha protocolos y medidas que buscan administrar tratamientos acordes a la población de microorganismos presentes en cada zona.

Es necesario tomar en consideración medidas preventivas donde gobierno, empresas farmacéuticas, industria ganadera, médicos y sociedad deben trabajar en conjunto para que el problema no sea más grave. Se han sugerido multas al uso excesivo de antibióticos en la ganadería, alargar el tiempo que la farmacéutica posee la patente del mismo e incluso se ha propuesto el financiamiento de organizaciones internacionales para desarrollar los mismos. En cuanto a la parte científica, se están explorando nuevas formas de combatir la resistencia presentada por las poblaciones bacterianas; se han aislado y caracterizado

Podemos aprender de los errores cometidos por los extraterrestres Wellsianos, quienes escogieron muy mal en qué invertir sus recursos y terminaron pagando muy caro el precio de dichas acciones.



nuevas poblaciones bacterianas y fúngicas que puedan aportar antibióticos distintos a los ya conocidos y se están considerando estructuras más vulnerables como blancos de los antibióticos. A nosotros como sociedad nos corresponde no automedicarnos con antibióticos, no consumirlos caducados y terminar los ciclos que nos recomiende el médico. El camino es largo, pero tenemos las suficientes armas para ganarle a las bacterias.

H.G. Wells (1866-1946), un extraordinario escritor y científico de la Inglaterra Victoriana, finalizaba una de sus obras más famosas, *La Guerra de los Mundos*, mencionando que los extraterrestres, a pesar de sus avanzadas tecnologías, habían sucumbido ante el poderío de las bacterias, quienes estaban cómodamente instaladas en la Tierra. Los marcianos no sabían a lo que se enfrentarían al llegar a la Tierra y a pesar de haber invertido la mayoría de sus recursos en tecnologías bélicas para dominar a los humanos, no se percataron de que el problema vendría de los seres microscópicos. Wells murió un año después de que Fleming recibiera el premio Nobel, por lo tanto, su historia no es una alegoría al enorme problema sobre resistencia a antibióticos; sin embargo, debemos reconocer que podemos aprender de los errores cometidos por los extraterrestres Wellsianos, quienes escogieron muy mal en qué invertir sus recursos y terminaron pagando muy caro el precio de dichas acciones.

Contacto: kevinnavarrete1991@gmail.com

Kevin Muñoz Navarrete es Biólogo egresado de la Facultad de Ciencias-UNAM. Actualmente cursa la maestría en Ciencias Bioquímicas en el IBT- UNAM en el Departamento de Medicina Molecular y Bioprosos, bajo la tutoría del Dr. Baltazar Becerril.

#### Referencias

1. Sender R., Fuchs S. & Milo R. (2016), Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biology*, No. 14, Vol 8.
2. Branswell H. (2017), Superbug Resistant to Last-Resort Antibiotic Arises in China. *Scientific American*, 27<sup>th</sup> January.
3. Lobanovska M. & Pilla G. (2017), Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *Journal of Biology and Medicine*, Vol. 90. No. 4, p. 135-145.
4. Ventola L. (2015), The Antibiotic Resistance Crisis. Part 1: Causes and Threats. *Pharmacy and Therapeutics*, Vol. 40. No. 4, p. 277-283.
5. Ventola L. (2015), The Antibiotic Resistance Crisis. Part 2: Managements Strategies and New Agents. *Pharmacy and Therapeutics*, Vol. 40. No. 5, p. 344-352.
6. Van Boeckel T., Glennon E., Chen D., Gilbert M., Robinson T., Grenfell B., Levin S., Bonhoeffer S. & Laxminarayan R. (2017), Reducing antimicrobial use in food animals. *Science*, Vol. 357 (6358), p. 1350-1352.



---

# A la caza de nuevos antimicrobianos contra patógenos multirresistentes

---

Dra. Beatriz Ruiz Villafán, M. en C. Brenda Gómez Ortiz y Dr. Sergio Sánchez

El problema más relevante es la creciente aparición de bacterias patógenas multirresistentes (MDR, por sus siglas en inglés). Es de tal gravedad el problema de la resistencia a los antibióticos, que en el año 2015 la OMS emitió una alerta para establecer medidas que limiten el uso de antibióticos y de este modo tratar de mitigar la aparición de cepas patógenas MDR.

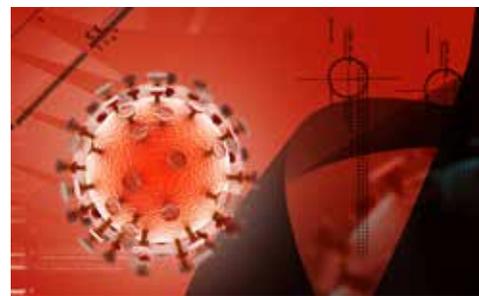
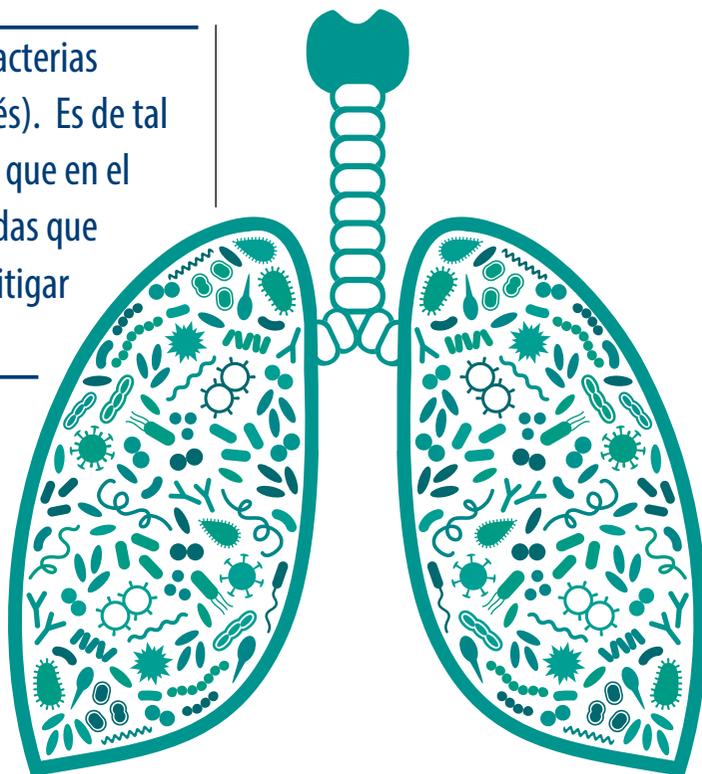
A nivel mundial, las enfermedades de origen infeccioso aún se encuentran entre las diez principales causas de muerte en los seres humanos, causando un poco más del 10 por ciento de decesos a nivel global (OMS).

Entre las principales enfermedades infecciosas señaladas por la OMS, se encuentran las infecciones del sistema respiratorio, las enfermedades diarreicas, la tuberculosis y el VIH/SIDA. En los últimos 80 años, el tratamiento de las enfermedades infecciosas ha incluido la prescripción de antibióticos, antivirales o parasiticidas. Sin embargo, debido a la falta de control en algunos países como el nuestro, se ha incrementado la automedicación y uso indiscriminado de estos fármacos. De manera alarmante, se han utilizado grandes cantidades de antimicrobianos, ya que no sólo se aplican para terapia humana, sino también en la industria ganadera, acuícola y en la agricultura. Esta práctica ha contribuido directamente a la selección de bacterias resistentes a uno o varios de los antibióticos utilizados.

El problema más relevante es la creciente aparición de bacterias patógenas multirresistentes (MDR, por sus siglas en inglés). Es de tal gravedad el problema de la resistencia a los antibióticos, que en el año 2015 la OMS emitió una alerta para establecer medidas que limiten el uso de antibióticos y de este modo tratar de mitigar la aparición de cepas patógenas MDR.

Ante la gravedad del problema, universidades e institutos de investigación, así como empresas pequeñas han tomado la batuta en la búsqueda de alternativas para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Dentro de los enfoques que se están evaluando, podemos mencionar la búsqueda de nuevos blancos de acción para los fármacos; la síntesis química de nuevos compuestos; el potencial de las interacciones naturales de la microbiota para producir nuevos principios bioactivos; el análisis de grandes volúmenes de datos de proteínas o ADN para detectar nuevos antimicrobianos, así como la exploración de sitios no tradicionales como fuentes de estos principios.

Tradicionalmente, las cepas productoras de antibióticos han sido aisladas de las frutas, del agua y del suelo. Un ejemplo es el hongo *Penicillium chrysogenum* aislado del melón cantalupo y productor de la penicilina. Otro caso de éxito fue el descubrimiento de las actinobacterias, microorganismos que se encuentran en el suelo y que son capaces de producir numerosos compuestos de interés farmacológico. El género más estudiado de estas bacterias es *Streptomyces*, capaz de producir el famoso aroma a "tierra mojada" o geosmina. En los primeros años del siglo XX se descubrió un microorganismo del suelo llamado estreptomiceto capaz de producir un antibiótico de amplio espectro llamado estreptomicina. Este antimicrobiano fue utilizado con enorme éxito para el tratamiento de la tuberculosis. Desafortunadamente, hoy en día existen cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que son resistentes a este antibiótico. En la búsqueda de nuevas moléculas de antibióticos que potencialmente puedan ser utilizados en la industria farmacéutica, se ha vuelto la mirada hacia sitios dónde antes no se habían buscado microorganismos.



Virus del VIH/SIDA

## De aguas termales...

Ejemplo de ellos son las fuentes termales de las que se han obtenido numerosas y diversas bacterias que producen compuestos con gran potencial antimicrobiano. La mayoría de ellas pertenecen a las actinobacterias y han sido aisladas de fuentes termales de lugares tan diversos como Zambia, China, Nueva Zelanda y Kenia (1).

Un ejemplo es la antracimicina, producida por *Streptomyces* sp. CNH365, que posee una fuerte actividad contra *Bacillus anthracis*, causante de la enfermedad infecciosa conocida como ántrax. Otros compuestos son producidos por hongos termófilos o que les "gusta" vivir en lugares con temperaturas entre 45-55°C. Por ejemplo, el ácido tanzawaico es producido por el hongo *Penicillium* sp. BF-0005, aislado del suelo cercano a una fuente termal. Este compuesto posee actividad contra el hongo patógeno *Rhizopus oryzae* y fue detectado utilizando el modelo de infección *in vivo* del gusano de seda. En este modelo, se infecta al gusano con hongos, bacterias o virus capaces de causarle la muerte. De este modo, es posible

evaluar la efectividad de diversos medios de cultivo o extractos microbianos por su propiedad para prevenir la muerte del gusano.

## En las cuevas...

Otra fuente no convencional e interesante de compuestos bioactivos son las cuevas, ya que son ecosistemas muy

complejos y con un microbioma que depende tanto de la cantidad de materia orgánica presente, como de la luz que reciben. Como en el caso anterior, las actinobacterias representan uno de los grupos más abundantes en el microbioma de las paredes de las cuevas y del guano de los murciélagos. Varios géneros de actinobacterias poco comunes han sido aisladas de suelos de cuevas de Forest Park y Phanangkoi (Tailandia) como son *Micromonospora* y *Nonomuraea*, que además de presentar actividad antibacteriana, mostraron cierta actividad anticancerígena.

Por otra parte, las arqueas son microorganismos sorprendentes ya que pueden crecer en ambientes extremos como glaciares, aguas termales y lagos hipersalinos. Los antimicrobianos mejor caracterizados de las arqueas son las halocinas y sulfolobinas, péptidos bioactivos con un espectro moderado contra otras arqueas halófilas (microorganismos capaces de desarrollarse en ambientes altamente salinos).

## En los desiertos...

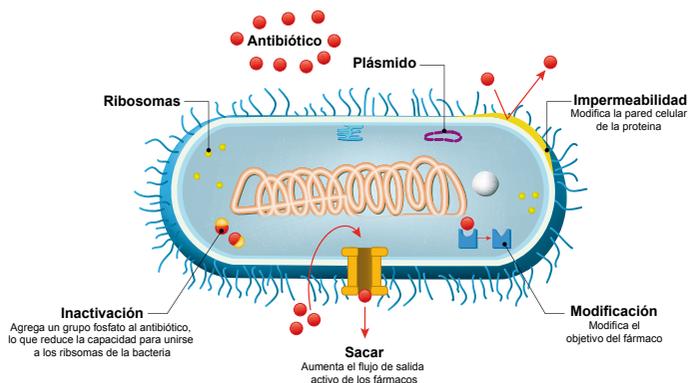
Los ecosistemas estudiados más extensamente han sido los desiertos. Muchas cepas productoras de antibióticos se han aislado de diferentes zonas áridas como la meseta Qinghai del Tíbet, la Patagonia Extra-Andina de Argentina, los desiertos de Mojave en EE. UU., El Sáhara en Argelia, Taklamakan en China, Thar en la India y Atacama en Chile (2). La cepa *Streptomyces* sp. DA3-7 aislada de los desiertos de Arabia Saudita, mostró actividad biológica contra dos bacterias importantes en infecciones alimentarias como son *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhimurium* y *Enterococcus faecalis* además de actividad anticancerígena contra una línea celular de cáncer de mama (MCF7).

## En los mares...

Otro ecosistema ampliamente estudiado en la búsqueda de moléculas novedosas, han sido los mares, donde también predominan las actinobacterias (3). De un estreptomiceto marino se aisló el compuesto ciclamarina A activo contra el protozoo que produce la malaria y de otro aislado de la isla de Jeju en la República de Corea, se encontraron com-



## MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA



puestos capaces de inhibir la generación de pseudohifas en la levadura patógena *Candida albicans*. Una *Micromonospora* sp. CA-214671 aislada de sedimentos de una cueva marina de la isla de Gran Canaria en España, produce antibióticos que logran inhibir el crecimiento de *M. tuberculosis* resistente a la metilicina.

## De animales...

Aunque los microorganismos han sido tradicionalmente los más investigados en busca de su potencial como productores de antibióticos, actualmente se han buscado moléculas antimicrobianas en otros organismos. Un ejemplo de ello son los venenos, que existen en una amplia gama de animales que los han desarrollado para la depredación y su defensa (4). Se considera que los venenos de origen animal constituyen una de las fuentes más ricas de sustancias farmacológicamente activas en la naturaleza. Por ello, péptidos antimicrobianos (AMP, por sus siglas en inglés) de algunos de estos venenos se están explorando como posibles fármacos (ver Corzo G. et al, *Biotechnología en Movimiento* No. 18 pág. 17).

Los invertebrados marinos comprenden más del 30% de todas las especies animales que viven en los océanos (5). Los AMPs son una parte muy importante del sistema inmunitario innato de estos invertebrados, además de que algunos de estos AMPs exhiben actividad antibacteriana. Por ejemplo, la hiastatina, péptido rico en glicina producido por *Hyas araneus* (cangrejo araña) es activo contra varios grupos de bacterias. Además de los AMPs, los corales blandos como la *Sinularia* sp. de Okinawa pueden producir otro tipo de compuestos antimicrobianos como la escabralina A. Este compuesto ha mostrado actividad antibacteriana y ligera citotoxicidad contra las células de cáncer colorrectal.

Durante muchos años, los insectos también han sido utilizados en la medicina tradicional de diferentes comunidades del mundo (México, China, Brasil, Argentina, Ecuador, etc.). Aunque se sabe muy poco sobre los ingredientes activos presentes en los insectos, se han aislado e identificado varios compuestos con efectos antimicrobianos, anticancerígenos, antiparasitarios, antifúngicos, antivíricos y antiinflamatorios.

Ya que algunos insectos actúan como anfitriones o vectores de transmisión durante el ciclo de vida de algunos parásitos, han desarrollado la producción de péptidos con actividad antiparasitaria como parte de su respuesta inmune innata. Es el caso del péptido diapausina-1 con actividad antifúngica, aislado de la hemolinfa de *Manduca sexta* o gusano del tabaco.

## De la miel de abeja...

Un producto ampliamente utilizado en los hogares es la miel de abeja, de la que se han comprobado sus propiedades antioxidantes y más recientemente ha mostrado actividad antimicrobiana, incluido el *S. aureus* MDR. Esta actividad antibacteriana podría deberse a su acidez, al contenido de flavonoides y ácidos ftálicos, además de afectar negativamente la formación de biopelículas, la detección de quórum (mecanismo de regulación de expresión genética en respuesta a la densidad de población bacteriana) y la expresión de factores de virulencia.

## El abandono de la industria farmacéutica

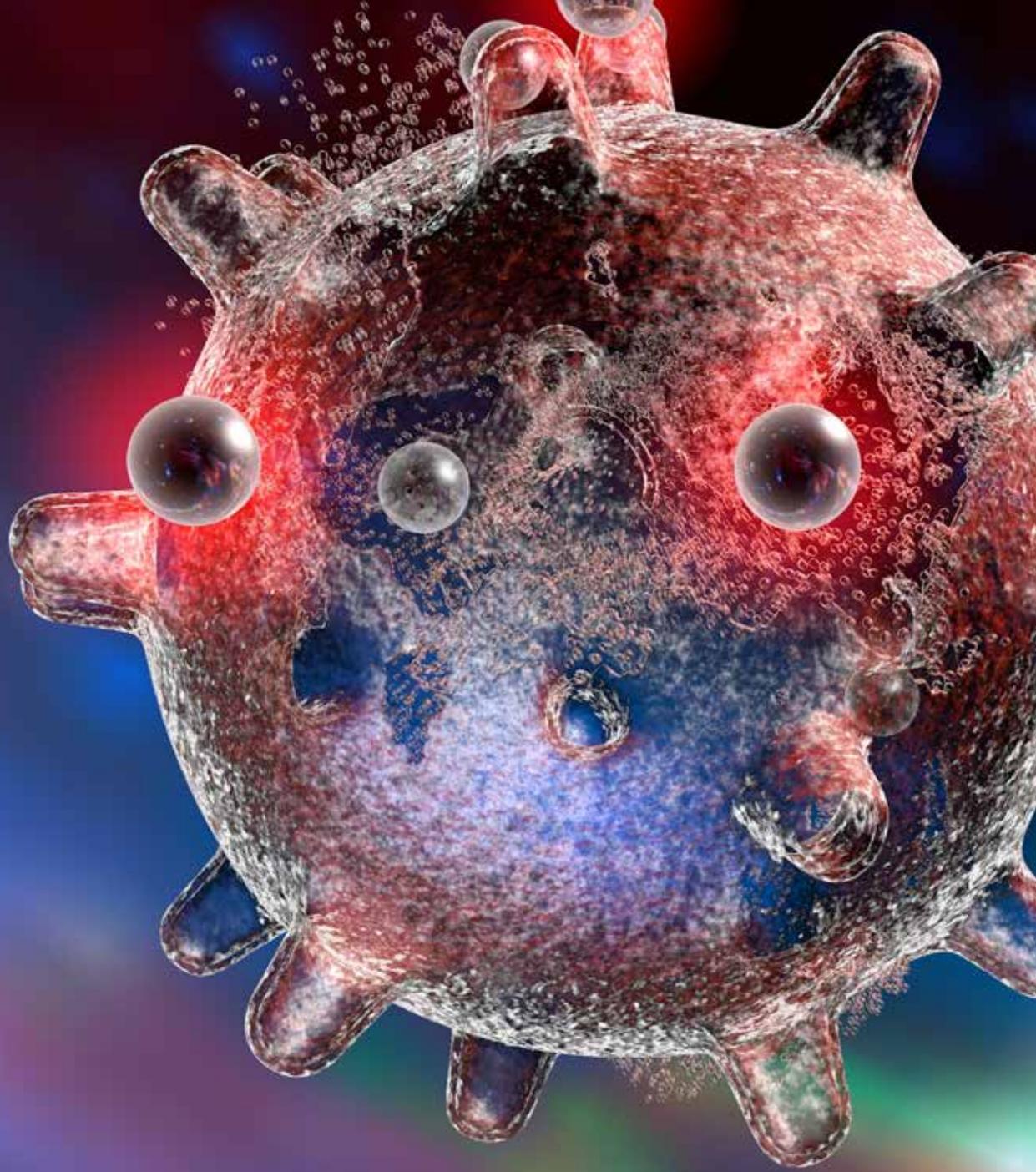
Debido al abandono que la industria farmacéutica mantiene en relación a los productos naturales, especialmente de los antibióticos, el número de medicamentos aprobados en los últimos años se ha reducido drásticamente. Según la OMS, menos del 5% de los productos en investigación y desarrollo del área farmacéutica fueron antibióticos. Aunque los enfoques para el descubrimiento de nuevas moléculas bioactivas, como la búsqueda de nuevos blancos y la exploración de fuentes no convencionales para el aislamiento de microorganismos o de insectos y moluscos han sido provechosas, es necesario atraer nuevamente a las grandes empresas hacia el diseño racional de medicamentos. Además, es deseable que las pequeñas empresas y los académicos, ya sea de manera independiente o asociados, aumenten su participación en un esfuerzo mundial para el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos en esta guerra sin cuartel contra las cepas patógenas multiresistentes a los mismos.

Contacto: sersan@biomedicas.unam.mx,  
beatrizruiz@biomedicas.unam.mx

Los autores desarrollan su trabajo de investigación en el Departamento de Biología Molecular y Biotecnología del Instituto de Investigaciones Biomédicas, de la UNAM.

### Referencias

1. Valverde, A., Tuffin, M., Cowan, D.A. (2012), Biogeography of bacterial communities in hot springs: a focus on the actinobacteria. *Extremophiles*, 16:669-678.
2. Goodfellow, M., Nouioui, I., Sanderson, R., Xie, F., Bull, A.T. (2018), Rare taxa and dark microbial matter: novel bioactive actinobacteria abundant in Atacama Desert soils. *Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology*, 111:1315-1332.
3. Hassan S.S., Anjum, K., Abbas, S.Q., Akhter, N., Shagufta, B.I., Shah, S.A.A., Tasneem, U. (2017), Emerging biopharmaceuticals from marine actinobacteria. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 49:34-47.
4. Calvete, J.J., P. J., Sanz, L. (2007), Snake venomics. Strategy and applications. *Journal of Mass Spectrometry*, 42:1405-1414.
5. Otero-González, A.J., Magalhaes, B.S., Garcia-Villarino, M., López-Abarrategui, C, Sousa, D.A., Dias, S.C., Franco, O.L. (2018), Antimicrobial peptides from marine invertebrates as a new frontier for microbial infection control. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, (FASEB J), 24:1320-1334.



---

# Resistencia a los antimicrobianos: grandes problemas, ¿soluciones nanométricas?

---

Q.F.B. Montserrat López Carrizales y Dr. Fidel Martínez Gutiérrez



Los microorganismos son un ejemplo de la capacidad de adaptación a las condiciones adversas. Por ejemplo, las bacterias se caracterizan por desarrollar diversos mecanismos de resistencia a los antibióticos y de adaptación en general a condiciones de estrés. Uno de estos mecanismos es la formación de biopelículas (1), que son consorcios de microorganismos embebidos en exopolisacáridos -grandes cadenas de azúcares como glucosa, galactosa, ramnosa, N-acetilglucosamina, N-acetilgalactosamina, etc.- que se adhieren a una superficie sólida, esta biopelícula les confiere la capacidad de evitar el efecto de diversos antimicrobianos. Si bien la resistencia bacteriana a los antimicrobianos es un fenómeno natural inevitable, este proceso se ha favorecido con el uso generalizado e irracional de los antibióticos. Actualmente, la resistencia bacteriana a los antibióticos es considerada una de las principales amenazas de salud pública a nivel mundial. Se estima que en el año 2050 podría haber 10 millones de muertes de humanos ocasionadas por bacterias multirresistentes a antibióticos. Debido a lo anterior, surge la necesidad de desarrollar nuevos agentes y estrategias antibacterianas.

La nanotecnología ha sido utilizada para producir nuevas estructuras y dispositivos con aplicaciones médicas, mediante la manipulación de materiales con escala atómica y molecular (1-100 nanómetros, aproximadamente 1000 veces más pequeños que una bacteria). Uno de los principales enfoques emergentes de la nanotecnología consiste en el desarrollo de na-

---

Se estima que en el año 2050 podría haber 10 millones de muertes de humanos ocasionadas por bacterias multirresistentes a antibióticos. Debido a lo anterior, surge la necesidad de desarrollar nuevos agentes y estrategias antibacterianas.

---



Bacterias dentro de una biopelícula.

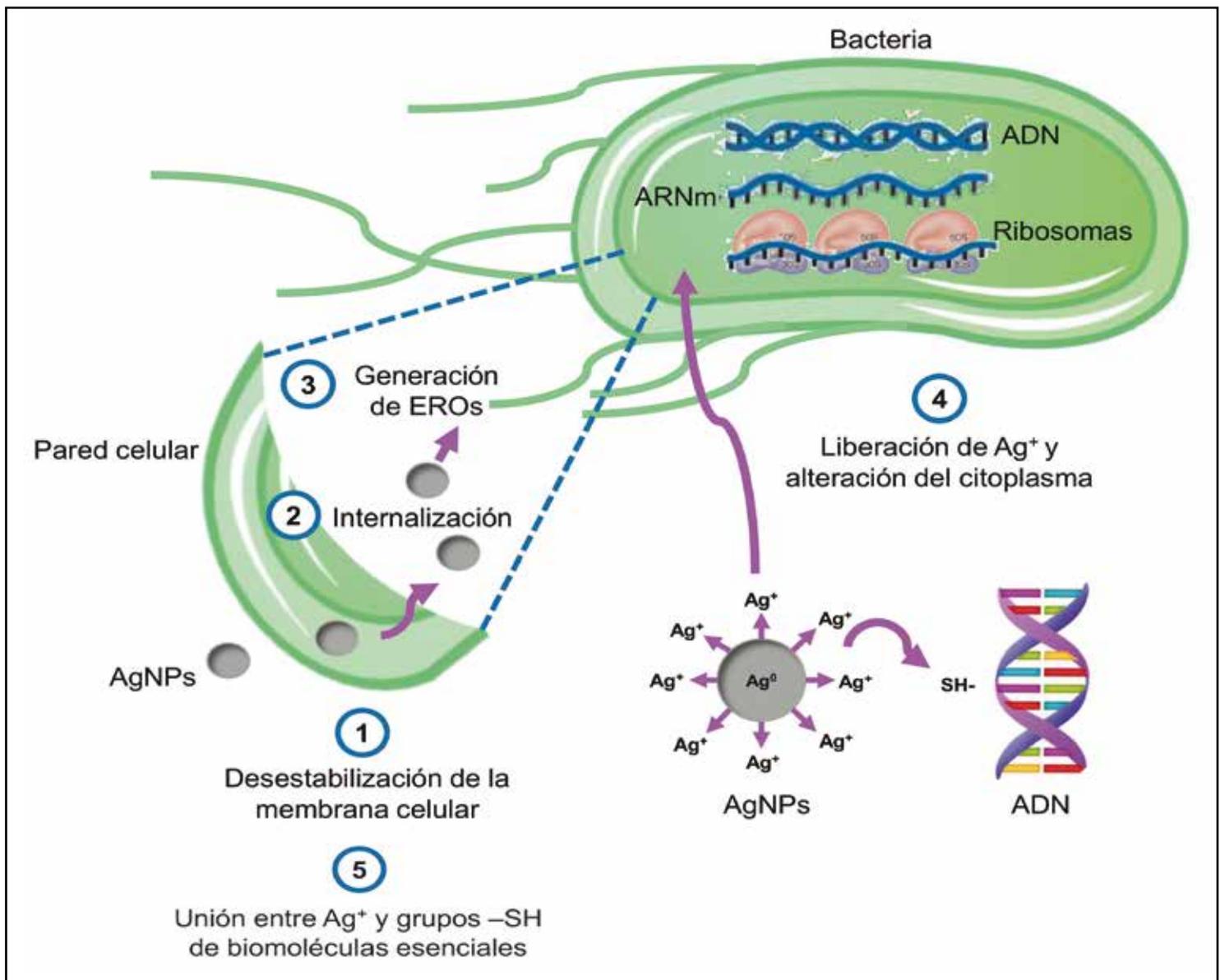


Figura 1. Representación esquemática de los mecanismos de acción de nanopartículas de plata (AgNPs). Los mecanismos de acción son: (1) interactuar con la pared y membrana celular de las bacterias; (2) internalizarse en el espacio periplásmico; (3) reaccionar con peróxido de hidrógeno endógeno y generar especies reactivas de oxígeno (EROs); (4) liberar iones plata que generan daño a nivel citoplásmico y (5) a nivel de biomoléculas esenciales.

nocompuestos con actividad antimicrobiana; las nanopartículas (NPs) metálicas y de óxidos metálicos (2), como plata (Ag), cobre (Cu), oro (Au), óxido de zinc (ZnO) y dióxido de titanio (TiO<sub>2</sub>), han sido ampliamente estudiadas para tal aplicación. Aunque algunos materiales poseen propiedades antibacterianas intrínsecas (Ag y Zn), se ha reportado que en general, el tamaño, forma y carga superficial de las NPs, determina su efectividad antimicrobiana. En este contexto, las nanopartículas de plata (AgNPs) son las que han mostrado mejor actividad antibacteriana y antibiopelícula, inclusive en

bacterias multirresistentes a antibióticos. Se ha descrito que las AgNPs tienen la capacidad de interactuar con la membrana celular (mediante cargas electrostáticas; fuerzas de atracción y repulsión) y desestabilizarla, alterando así su permeabilidad y ocasionando un daño irreversible en las bacterias. Además, por su diminuto tamaño logran internalizarse en las bacterias y generan daños en diferentes biomoléculas esenciales (3), como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, mediante la generación de Especies Reactivas de Oxígeno, EROs (Figura 1). El mecanismo de acción de las NPs, con efecto en

diferentes partes o moléculas, disminuye la posibilidad de que las bacterias puedan generar resistencia a éstas en el corto plazo. La práctica médica actual implica el uso de diferentes dispositivos médicos (catéteres intravenosos, sondas urinarias, etc.) que pueden ser colonizados por bacterias patógenas que son potenciales formadores de biopelículas. Se ha probado que las AgNPs son capaces de inhibir el crecimiento de bacterias aisladas de estos dispositivos médicos, además de inhibir la formación temprana de sus biopelículas. Desafortunadamente, a las concentraciones de Ag-



NPs empleadas ( $> 10$  mg/L de disolución o ppm), se han encontrado algunos efectos tóxicos en células eucariotas (como las células de humanos y animales).

Uno de los mayores retos a solucionar para el uso médico de las NPs es la reducción o eliminación de su toxicidad reportada, principalmente en el caso de las NPs metálicas que pueden llegar a acumularse en tejidos y órganos. Se ha reportado que modificando el método de síntesis, tamaño, forma y dosis de aplicación, se puede disminuir la toxicidad de las NPs. Por ejemplo, las AgNPs inmovilizadas en diferentes materiales y polímeros, como: vendajes, piel de cerdo radioesterilizada (utilizada en el tratamiento de quemaduras), hidrogeles de quitosán (para usarse en apósitos para heridas) (4) y pluronic F-127

(un polímero con diferentes aplicaciones en formulaciones farmacéuticas), presentan una toxicidad notablemente reducida, sin afectarse su efecto antibacteriano. Asimismo, se ha observado que el uso combinado de NPs con antibióticos da un efecto antimicrobiano sinérgico (potenciado o aditivo), lo que permite utilizar concentraciones menores tanto de NPs (y así se reduce su toxicidad) como de antibióticos (5).

Sin duda, el avance de la nanotecnología tendrá un impacto muy importante en el área médica, en diferentes aspectos, como en el desarrollo de NPs que puedan ser usadas para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias multirresistentes, como una alternativa al uso de antibióticos convencionales.

Contacto: fidel@uaslp.mx

La práctica médica actual implica el uso de diferentes dispositivos médicos (catéteres intravenosos, sondas urinarias, etc.) que pueden ser colonizados por bacterias patógenas que son potenciales formadores de biopelículas.

Montserrat López Carrizales es estudiante de maestría del Programa de Ciencias Farmacobiológicas de la UASLP. El Dr. Fidel Martínez Gutiérrez desarrolla su investigación en el Laboratorio de Antimicrobianos, Biopelículas y Microbiota, del Departamento de Microbiología de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo, de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP), S.L.P., México.

#### Referencias

1. Ribeiro S.M., et al. (2016), New frontiers for anti-biofilm drug development. *Pharmacology & Therapeutics*, 2016;160:133-44.
2. Jamil B. and Imran M. (2018), Factors pivotal for designing of nanoantimicrobials: an exposition. *Critical Reviews in Microbiology*, 44(1):79-94.
3. Slavin Y.N., Asnis J., Häfeli U.O. and Bach H. (2017), Metal nanoparticles: understanding the mechanisms behind antibacterial activity. *Journal of Nanobiotechnology*, 15(1):65. <https://doi.org/10.1186/s12951-017-0308-z>.
4. Pérez-Díaz M. et al. (2016), Anti-biofilm activity of chitosan gels formulated with silver nanoparticles and their cytotoxic effect on human fibroblasts. *Materials Science and Engineering: Materials for Biological Applications*, 60:317-23.
5. Lopez-Carrizales M., Velasco K.I., Castillo C., Flores A., Magaña M., Martínez-Castanon G.A. and Martínez-Gutiérrez F. (2018), In Vitro Synergism of Silver Nanoparticles with Antibiotics as an Alternative Treatment in Multiresistant Uropathogens. *Antibiotics*, (Basel), 7(2). <https://doi.org/10.3390/antibiotics7020050>.

# Recorre el camino de la ciencia

## Visita el IBt

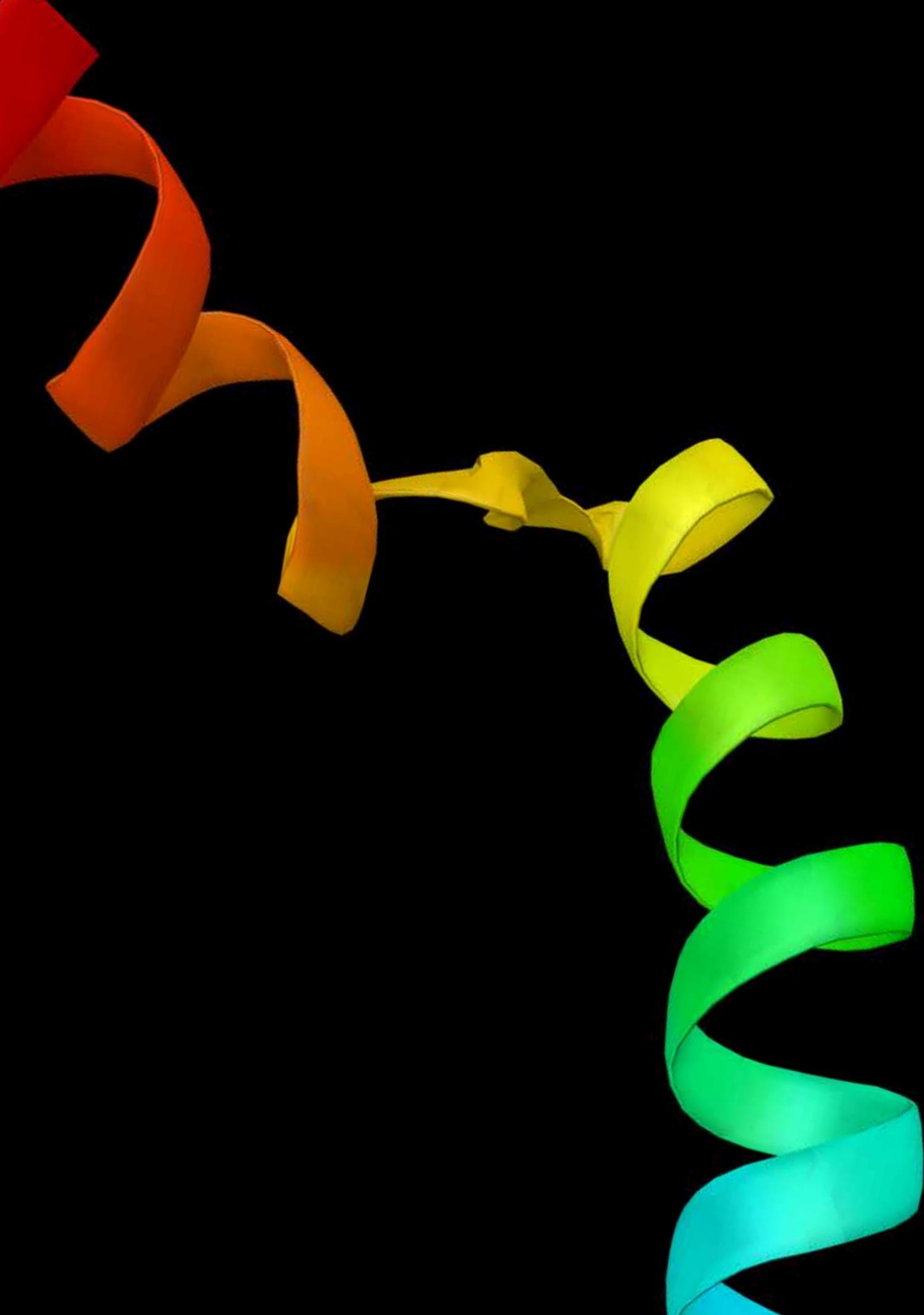
Donde el personal académico y los estudiantes de posgrado te darán una pequeña muestra del trabajo de investigación que realizan en sus laboratorios.

La organización de las visitas está a cargo de los académicos del IBt y son coordinadas por la Secretaría de Vinculación. Se programan los miércoles y viernes en un horario matutino desde las 10 hrs. con grupos no mayores de 20 personas.

Se reciben grupos escolares de nivel medio y superior, así como de profesores y otros interesados.

Es posible planificar visitas con temas de interés particular, solicitándolo al momento de concertar la cita.

Contacto: [visitas@ibt.unam.mx](mailto:visitas@ibt.unam.mx)



---

# Péptidos antimicrobianos, una alternativa al uso de antibióticos convencionales

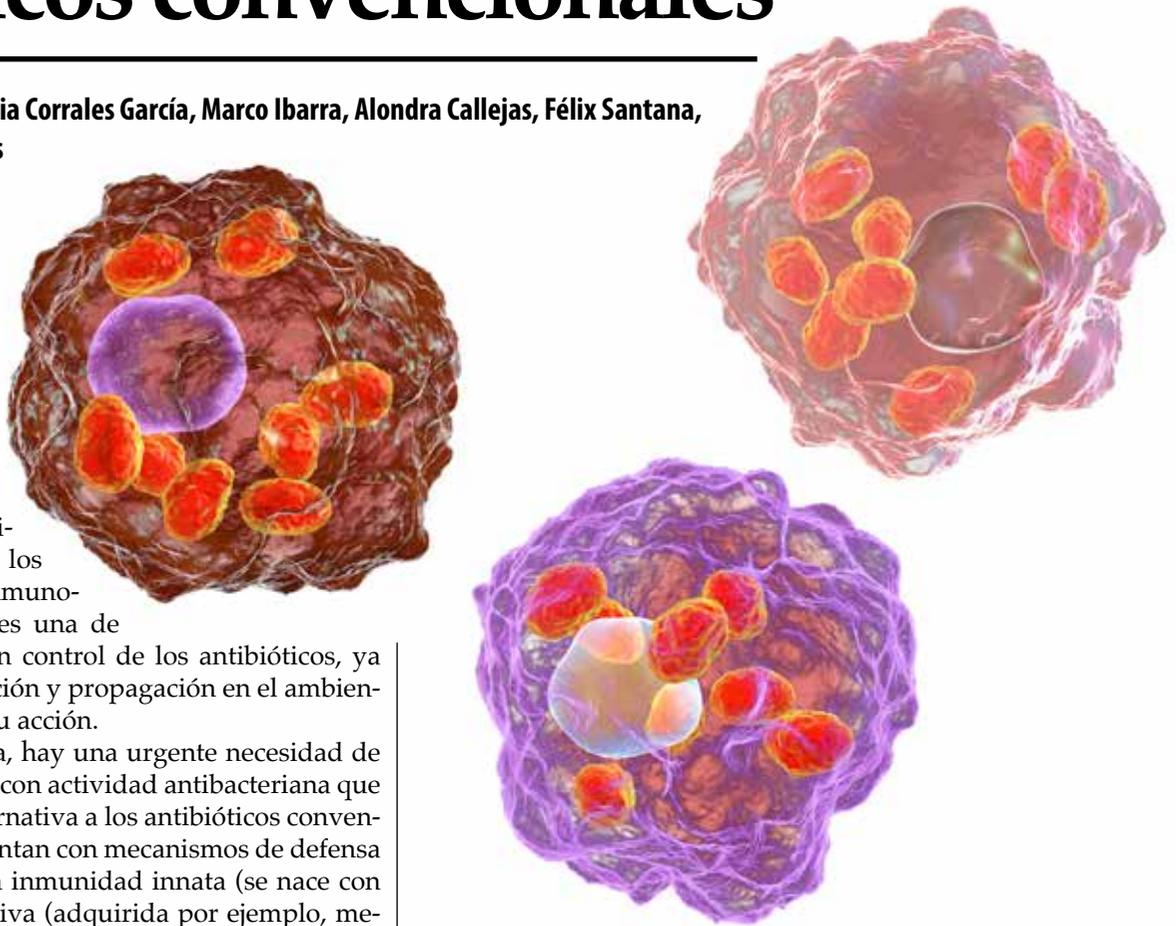
---

Gerardo Corzo, Iván Arenas, Ligia Corrales García, Marco Ibarra, Alondra Callejas, Félix Santana, Alexis Rodríguez y Elba Villegas

Se estima que para el año 2050 la salud de alrededor de 10 millones de personas estará comprometida por infecciones de bacterias multirresistentes a antibióticos, siendo más susceptibles los individuos con un sistema inmunológico comprometido. Esta es una de las consecuencias del uso sin control de los antibióticos, ya que se ha favorecido la selección y propagación en el ambiente de bacterias resistentes a su acción.

Debido a esta problemática, hay una urgente necesidad de identificar nuevas moléculas con actividad antibacteriana que puedan emplearse como alternativa a los antibióticos convencionales. Los organismos cuentan con mecanismos de defensa que pueden ser divididos en inmunidad innata (se nace con ella) y la inmunidad adaptativa (adquirida por ejemplo, mediante una vacuna contra alguna enfermedad). Los péptidos antimicrobianos (PAMs), son pequeñas cadenas de aminoácidos de gran importancia en la actividad (son las moléculas efectoras) de la inmunidad innata, que actúan como primera barrera defensiva frente a las invasiones por microorganismos patógenos, por lo que representan una gran alternativa a esta problemática.

Los PAMs tienen en su estructura, generalmente, más de diez y hasta 48 aminoácidos, de los cuales una gran proporción posee una carga eléctrica positiva (como la lisina y la arginina), lo que les confiere la característica de ser llamados "básicos". Otra de sus características es que aproximadamente 50% de sus componentes son aminoácidos hidrofílicos (que tienen afinidad por el agua); la otra mitad pertenece a la categoría de aminoácidos hidrofóbicos (que repelen el agua).



Macrófagos infectados por *Leishmania amastigotes*

Página opuesta. Cecropina, un péptido antimicrobiano. Parte importante de la inmunidad de las células libres de los insectos.

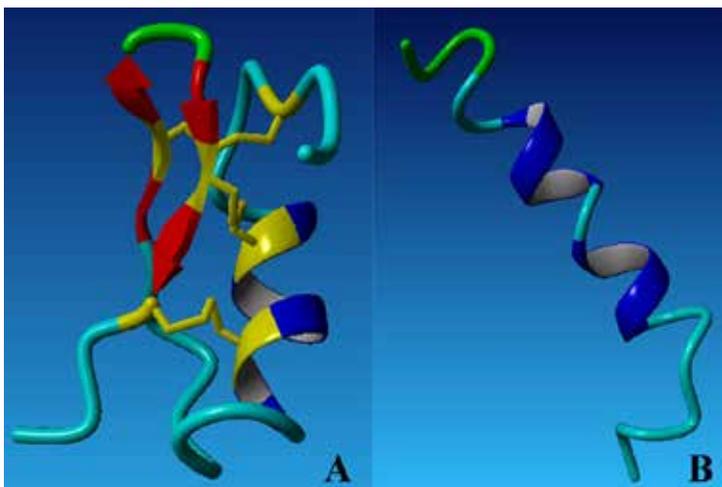


Figura 1. Representación de estructuras clásicas de defensinas y catelicidinas. A). Las defensinas usualmente presentan las denominadas "hojas beta" (color rojo) y/o estructuras conocidas como "alfa-hélice" (color azul). La estructura generalmente se estabiliza por tres puentes disulfuro, los cuales son formados entre dos residuos de cisteínas (color amarillo). B) Las catelicidinas presentan una estructura alfa-hélice (color azul).

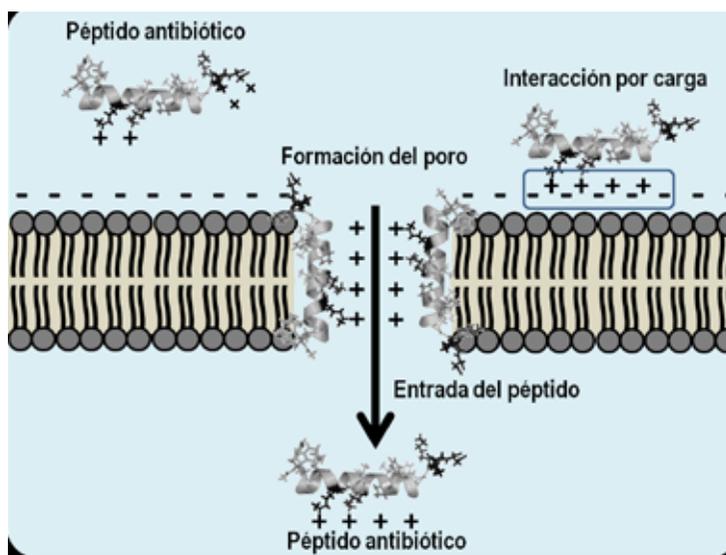


Figura 2. Representación de actividad biológica de los PAMs. Mecanismo general de acción de los PAMs sobre las membranas bacterianas.

Esta figura fue obtenida de [http://www.ru.tic.unam.mx:8080/bitstream/handle/123456789/2268/art85\\_2014.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://www.ru.tic.unam.mx:8080/bitstream/handle/123456789/2268/art85_2014.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

En los humanos, los PAMs son producidos y secretados en células epiteliales (piel, tracto gastrointestinal y genitourinario, así como en el árbol bronquial) y en células de la "fórmula blanca sanguínea" (macrófagos y neutrófilos) o fagocitos. Los PAMs se han identificado en varias clases de los reinos animal y vegetal (insectos, plantas, animales y en el humano), y pueden ser clasificados de acuerdo a la manera como acomodan en el espacio sus aminoácidos, también llamada estructura terciaria. Así, existen PAMs tipo beta con puentes disulfuro (S-S), como las defensinas. Encontramos también PAMs de estructura terciaria tipo alfa, como algunas catelicidinas (Figura 1).

Los PAMs ejercen su acción sobre los agresores mediante la formación de diferentes tipos de poros en las membranas bacterianas (Figura 2), lo que ocasiona la muerte celular por lisis (ruptura de las células) y/o despolarización de la membrana (alteración de las propiedades eléctricas de la membrana). No obstante, también se han reportado diferentes blancos intracelulares para su acción, tales como ácidos nucleicos y proteínas importantes del metabolismo celular, entre otros. Además, también se les han atribuido propiedades quimiotácticas (inducen que las moléculas migren hacia un lugar específico) lo que les permite modular el sistema inmune.

Los PAMs pueden aislarse de múltiples fuentes naturales mediante técnicas bioquímicas que involucran extracción con solventes orgánicos y algunos pasos de purificación mediante diferentes tipos de cromatografía. Posteriormente, se caracteriza su actividad antimicrobiana y más tarde, se determina su secuencia de aminoácidos. Una vez conocida su estructura primaria o secuencia de aminoácidos, el PAM de interés puede sintetizarse químicamente u obtenerse biotecnológicamente. La síntesis tiene como objetivo fabricar cantidades suficientes de los PAMs, usualmente del orden de miligramos, para realizar análisis bioquímicos, estudios de actividad antimicrobiana y otros relacionados a estudios preclínicos y clínicos en diferentes modelos animales y también en el usuario final.

Los PAMs, podrían tener una aplicación terapéutica directa como un medicamento de uso tópico o sistémico, aunque existen dos grandes limitantes para hacer posible su uso como medicamento. La primera es que la formulación de los PAM's en forma de aerosol, ungüento, gel, loción, espuma, emulsión o pomada para su uso tópico, ha sido poco estudiada en los laboratorios de desarrollo farmacéutico. La segunda gran limitante es su elevado costo de producción, por lo que uno de los mayores retos es producirlos, vía química o biotecnológicamente, en cantidades que permitan formularlos y comercializarlos a un bajo costo (1).

En nuestro grupo de investigación hemos aislado y caracterizado diferentes PAMs provenientes del veneno de arácnidos (estructura alfa), así como de tejidos de vertebrados (defensinas), con longitudes de secuencia entre 12 y 48 aminoácidos. Varios de estos PAMs tienen actividades bactericidas de amplio espectro, con capacidad de actuar en sinergismo con antibióticos convencionales. Esto es, la combinación de PAMs y antibióticos permite su uso en concentraciones menores a las requeridas que cuando se emplean por separado. Con base a las secuencias y estructuras elucidadas de estos PAMs, hemos obtenido variantes que presentan actividad bactericida similar e inclusive mejor a las de los PAMs intactos obtenidos de fuentes naturales. Un ejemplo es el caso de un péptido

antimicrobiano de estructura alfa denominado Pin2, el cual, con el cambio de un sólo aminoácido, de prolina (P) por glicina (G), se generó un PAM con mayor actividad microbicida (Pin2[P14G]) (2). Además es posible incrementar la estabilidad de los PAMs frente a la acción de enzimas producidas por bacterias, o enzimas presentes en el suero humano, mediante los cambios de ciertos aminoácidos (los aminoácidos se clasifican como L-aminoácido o D-aminoácido, estas estructuras son imágenes especulares no superponibles, también llamadas enantiómeros, los aminoácidos que componen las proteínas en animales y plantas son de naturaleza L). Por ejemplo, la forma (enantiómero) D-Pin2 presenta mayor resistencia a la actividad enzimática de bacterias que el péptido L-Pin2 (3).

Por ahora, uno de nuestros objetivos es seguir investigando el efecto del reemplazo de L- por D-aminoácidos, o bien, explorar sustituciones puntuales por aminoácidos cargados positivamente (D-lisina y D-arginina), para generar PAMs con mayor resistencia a la hidrólisis por enzimas que rompen los enlaces peptídicos de las proteínas (tripsinas). Con esto esperamos generar PAMs que tengan alta actividad antibacteriana, que puedan ser usados en un futuro no muy lejano en sustitución de los antibióticos convencionales, o en combinación con ellos.

Contacto: corzo@ibt.unam.mx

Los Drs. Gerardo Corzo, Iván Arenas, Marco Ibarra, Alondra Callejas y Félix Santana, pertenecen al Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos del IBt. La Dra. Ligia Corrales García está adscrita al Departamento de Alimentos, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Los Drs. Alexis Rodríguez y Elba Villegas trabajan en el Laboratorio de Estructura-Función e Ingeniería de Proteínas, del Centro de Investigación en Biotecnología, UAEM.

Los resultados del trabajo experimental aquí descritos fueron publicados originalmente en los siguientes artículos científicos:

1. Arenas, I., Villegas, E., Walls, O., Barrios, H., Rodríguez, R., Corzo, G. (2016), Antimicrobial activity and stability of short and long based arachnid synthetic peptides in the presence of commercial antibiotics. *Molecules*, 21,225. <https://doi.org/10.3390/molecules21020225>.
2. Rodríguez, A., Villegas, E., Montoya-Rosales, A., Rivas-Santiago, B., & Corzo, G. (2014), Characterization of antibacterial and hemolytic activity of synthetic pandinin 2 variants and their inhibition against *Mycobacterium tuberculosis*. *PloS One*, 9(7), e101742.
3. Carmona, G., Rodríguez, A., Juárez, D., Corzo, G., Villegas, E. (2013), Improved protease stability of the antimicrobial peptide pin2 substituted with d-amino acids. *Protein Journal*, 32: 456-466.

# Conoce el Primer Aracnario de América latina

El IBt cuenta con un aracnario donde se pueden admirar diferentes especímenes de estos interesantes animales, en condiciones de completa seguridad,

*Manipulados por su curadora, la M. en B. Herlinda Clément.*

Se reciben (previa cita) visitas del público, preferentemente de jóvenes y niños a partir de nivel preescolar.

**Contacto:**

**[linda@ibt.unam.mx](mailto:linda@ibt.unam.mx)**





# VENENO ROJO

Un potencial antibiótico  
contra la tuberculosis obtenido  
del veneno del alacrán

Dr. Edson Norberto Cárcamo Noriega y Dr. Lourival D. Possani Postay



**D**esde su origen, el ser humano ha tenido que adaptarse a las presiones ambientales y biológicas, es decir, ha tenido que evolucionar. Sin embargo, en los últimos años, esta presión ha ido en aumento. El crecimiento poblacional, la contaminación, los cambios climáticos y el aumento en la biodiversidad (especialmente de organismos patógenos) son algunos de los factores que afectan al ser humano, provocando enfermedades crónico-degenerativas e infecciosas resistentes a antibióticos, sin darle tiempo para adaptarse. No obstante, la adaptación de otros organismos a problemas similares, puede ser aplicada a la solución de nuestros problemas. Un ejemplo son los antibióticos, antimicóticos, antivirales, anticancerígenos, analgésicos y muchas otras moléculas más con aplicación farmacológica que se

han descubierto en la naturaleza. En particular, el problema del surgimiento de nuevos patógenos multi-resistentes a antibióticos, ha hecho imperativa la búsqueda de nuevos antibióticos de origen natural, aunque el reto no será sencillo, ya que se estima que existen aproximadamente 8.7 millones de especies en el mundo (1), sin considerar a los procariotas (organismos unicelulares sin núcleo definido, como las bacterias), donde cada una es un reservorio enorme de potenciales moléculas activas.

Un reservorio molecular importante de enorme potencial farmacológico es el veneno de los

Un reservorio molecular importante de enorme potencial farmacológico es el veneno de los alacranes, en el que se encuentra una gran diversidad de moléculas activas como las toxinas, las defensinas (péptidos antimicrobianos) y las moléculas pequeñas no proteicas

Figura 1. *Diplocentrus melici*

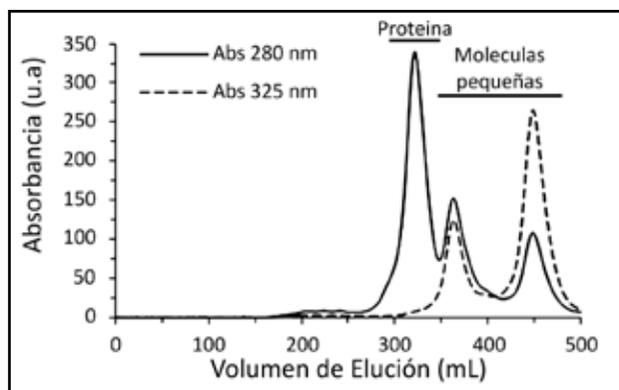


Figura 2. La cromatografía de filtración en gel es una técnica que separa las moléculas en función de su tamaño. Al pasar la muestra por el gel empacado en una columna, las moléculas más grandes toman el camino más rápido ya que no desvían su recorrido debido a que no caben en recovecos, a diferencia de las moléculas pequeñas que toman caminos más largos a través del gel. Es por esta razón que las moléculas grandes (proteínas) salieron primero de la columna con un menor volumen de elución, seguidas por el compuesto Rojo y el Azul.

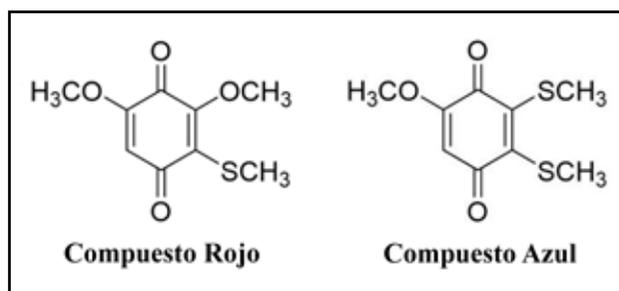


Figura 3. Estructura química de los compuestos aislados del veneno de alacrán.

alacranes, en el que se encuentra una gran diversidad de moléculas activas como las toxinas, las defensinas (péptidos antimicrobianos) y las moléculas pequeñas no proteicas (2).

En este trabajo, se estudió el veneno de *Diplocentrus melici* (Figura 1), el cual tiene la peculiaridad (característica del género *Diplocentrus*) de tornarse de color rojo en pocos minutos al contacto con el oxígeno presente en el aire, es por ello que lo llamamos “veneno rojo”. Como objetivos nos planteamos aislar la o las moléculas responsables del color rojo y evaluar su potencial antibiótico contra organismos patógenos. Evaluamos la composición del veneno rojo mediante cromatografía de filtración en gel, que permite la separación de las moléculas en función de su tamaño (Figura 2). En este análisis pudimos observar que el veneno de *Diplocentrus melici* es rico en moléculas pequeñas no proteicas y que éstas son las responsables del color rojo. Posteriormente se realizó el aislamiento de las moléculas pequeñas mediante la extracción del veneno usando acetona como solvente, llamada fracción acetónica, misma que purificamos por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) resultando en compuestos aislados. Siguiendo esta estrategia, pudimos aislar varios compuestos con distintos pesos moleculares y propiedades espectrofotométricas (cantidad de luz absorbida por el compuesto en función de la longitud de onda utilizada). Entre todos estos compuestos, sólo dos mostraron un color rojo cuando se encuentran en solución, aunque en estado seco uno es rojo y el otro es azul (por ello se les llamó compuesto Rojo y Azul, respectivamente).

La caracterización estructural de los compuestos Rojo y Azul se llevó a cabo mediante el uso de tecnologías como: espectrometría de masas de alta resolución, la cual resolvió el peso molecular de los compuestos, información con la que pudimos predecir una formu-

la química; resonancia magnética nuclear, con la cual conocimos el acomodo espacial de los átomos de hidrógeno y carbono; finalmente, la cristalografía, la cual representa una imagen de la molécula tomada por rayos x. El análisis dio como resultado estructuras de benzoquinonas con grupos metil-mercaptano ( $-SH-CH_3$ ) y metil-éter ( $-O-CH_3$ ) (Figura 3). Es importante mencionar que estas estructuras no habían sido encontradas en ninguna otra muestra biológica. Esto nos habla del reservorio molecular tan particular presente en los venenos de los alacranes, especialmente los del género *Diplocentrus*. Estos compuestos (Rojo y Azul) representan aproximadamente el 20% del veneno total, lo cual resulta inviable en la obtención de grandes cantidades de estos compuestos para realizar otras pruebas y aplicaciones farmacológicas. Por lo anterior se diseñó un esquema de síntesis química de ambos compuestos utilizando precursores disponibles comercialmente. Los compuestos sintéticos exhibieron las mismas propiedades físico-químicas que los compuestos nativos, es por ello que el resto de la investigación se realizó utilizando los compuestos sintéticos con el fin de minimizar el uso de alacranes.

El potencial farmacológico de los compuestos Rojo y Azul, se evaluó mediante ensayos de inhibición contra diversos organismos patógenos incluyendo bacterias Gram (-), Gram (+) y hongos. De todos los organismos evaluados, el compuesto Rojo mostró actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* y el compuesto Azul contra *Mycobacterium tuberculosis*. La actividad antimicrobiana del compuesto Azul nos pareció un hallazgo altamente relevante debido a la problemática de cepas de tuberculosis multirresistentes a los antibióticos normalmente utilizados, es por ello que nos enfocamos en su estudio.

Una evaluación más a fondo de la actividad antimicrobiana del compuesto Azul, mostró

El crecimiento poblacional, la contaminación, los cambios climáticos y el aumento en la biodiversidad (especialmente de organismos patógenos) son algunos de los factores que afectan al ser humano, provocando enfermedades crónico-degenerativas e infecciosas resistentes a antibióticos, sin darle tiempo para adaptarse.



una gran eficacia contra la cepa de referencia de *M. tuberculosis* "H37Rv" y contra una cepa multi-resistente a antibióticos con una concentración mínima inhibitoria alrededor de 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , la cual se considera aceptable para aplicaciones farmacológicas. Posteriormente se realizaron pruebas *in vivo* utilizando ratones infectados con la cepa multi-resistente de *Mycobacterium tuberculosis*, a los cuales se les dejó progresar la infección hasta presentar un cuadro severo de tuberculosis pulmonar progresiva. Después de dos meses de infección, los ratones fueron tratados con dosis de 8  $\mu\text{g}$  del compuesto Azul vía intra-traqueal (es decir, a través de la tráquea directo hacia el árbol bronquial) cada tercer día durante dos meses. El tratamiento con el compuesto Azul fue capaz de reducir la carga bacteriana pulmonar en los ratones en hasta un 90%, comparado con el control de ratones no tratado, promoviendo

así su recuperación. La evaluación del control de ratones tratados con el compuesto Azul, pero no infectados con tuberculosis no reveló daño en tejido pulmonar, lo que indica que el compuesto no es dañino para este tejido.

Estos resultados señalan al compuesto Azul como un candidato viable para pruebas clínicas y la formulación de un nuevo antibiótico contra la tuberculosis. Asimismo, se demuestra el gran potencial de los venenos de alacranes como reservorios moleculares para la búsqueda de nuevos antibióticos efectivos contra organismos resistentes. Sin embargo, es imperativo seguir explorando otros reservorios moleculares para buscar compuestos con aplicaciones benéficas para el humano y su medio ambiente, mostrando siempre respeto y apreciación a la naturaleza debido a que ahí podría encontrarse la solución a algunos de nuestros problemas. Contacto: edsoncar@ibt.unam.mx

El Dr. Edson Norberto Cárcamo Noriega es Investigador en estancia postdoctoral en el grupo del Dr. Lourival Domingos Possani, ambos adscritos al Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos del Instituto de Biotecnología de la UNAM.

Los resultados de este trabajo se publicaron recientemente en el artículo científico:

Edson N. Carcamo-Noriega, Shyam Sathyamoorthi, Shibdas Banerjee, Elumalai Gnanamani, Monserrat Mendoza-Trujillo, Dulce Mata-Espinosa, Rogelio Hernández-Pando, José Ignacio Veytia-Bucheli, Lourival D. Possani, Richard N. Zare (2019), 1,4-Benzoquinone antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis* derived from scorpion venom. *Proceedings of the National Academy of Sciences, PNAS* (10th Jun).

[www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1812334116](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1812334116)

La patente de los compuestos Rojo y Azul, se encuentra en trámite.

#### Referencias

1. Mora C, Tittensor DP, Adl S, Simpson AGB, & Worm B (2011), How Many Species Are There on Earth and in the Ocean? *PLOS Biology* 9(8):e1001127.
2. Ortiz E, Gurrola GB, Schwartz EF, & Possani LD (2015), Scorpion venom components as potential candidates for drug development. *Toxicon* 93:125-135.



Estos resultados señalan al compuesto Azul como un candidato viable para pruebas clínicas y la formulación de un nuevo antibiótico contra la tuberculosis.

INSCRÍBETE AL

## POSGRADO EN CIENCIAS BIOQUÍMICAS EN EL INSTITUTO DE BIOTECNOLOGÍA DE LA UNAM

**OBJETIVO** Formar maestros y doctores en ciencias con una alta calidad académica, que sean capaces de desarrollar proyectos de investigación básica y/o aplicada, así como realizar labores de docencia y difusión de la ciencia.

#### ADMISIÓN ¡NUEVO PROCEDIMIENTO!

Registro plataforma DGAE ASPIRANTES : del 27 de enero al 7 de febrero de 2020.  
(Ingreso AGOSTO 2020= semestre 21-1)

Consulte en la página del posgrado en Ciencias Bioquímicas los detalles y requisitos en la convocatoria para ingreso a posgrados de la UNAM <http://www.mdc bq.posgrado.unam.mx/index.php>



Instituto de Biotecnología





# ENZIBIÓTICOS

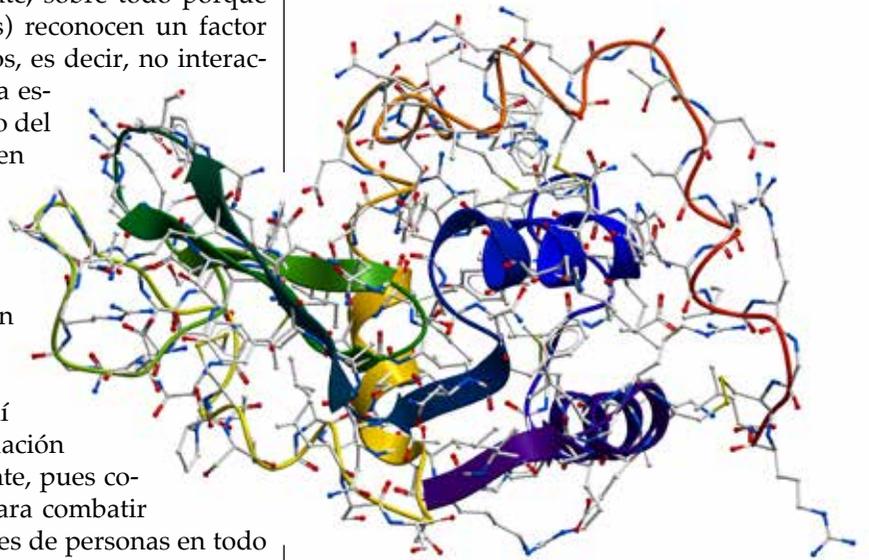
Enriqueciendo la caja  
de herramientas  
para esquivar la  
resistencia a antibióticos

Dra. Marcela Ayala Aceves

El tratamiento con antibióticos es esencial para combatir las infecciones por bacterias patógenas. Los antibióticos tradicionales son moléculas pequeñas, la más famosa quizás, es la penicilina, un clásico ejemplo de la serendipia en la ciencia. Adicionalmente, también las macromoléculas (por ejemplo, proteínas o péptidos) pueden servir como antibióticos, a través de mecanismos de acción diferentes a los de las moléculas pequeñas. Este último punto es relevante, sobre todo porque los antibióticos tradicionales (moléculas pequeñas) reconocen un factor blanco en las bacterias y suelen ser muy específicos, es decir, no interactúan con otro componente. Como resultado de esta especificidad, es relativamente común que con el paso del tiempo las nuevas generaciones de bacterias logren evadir el efecto del antibiótico al generarse mutaciones genéticas que se traducen en modificaciones al factor blanco, sin que se pierda la función de este factor pero sí la interacción y por lo tanto la efectividad del antibiótico. El poder de adaptación de las bacterias es tan grande, que incluso pueden adquirir de otras bacterias nuevos genes que, les confieren resistencia al efecto del antibiótico. De ahí es que surge la resistencia a los antibióticos, una situación muy peligrosa a la que nos enfrentamos actualmente, pues corremos el riesgo de quedarnos sin herramientas para combatir infecciones que podrían llevar a la muerte a millones de personas en todo el mundo (1).

La generación de estas bacterias resistentes se ve acelerada por un uso desmedido y mal dosificado de los antibióticos; así, hay que tomarlos exclusivamente bajo prescripción médica (es decir, evitar automedicarse) y hay que completar el tratamiento. En el caso de que quede algún remanente del antibiótico, no hay que desecharlo a la basura, al drenaje de nuestra casa u otra opción que se nos ocurra. Es necesario seguir un procedimiento adecuado para desecharlos, incluso cuando hayan caducado. En México, a través del Sistema Nacional de Gestión de Residuos de Envases y Medicamentos A. C. (SINGREM), algunas farmacias cuentan con contenedores seguros para desechar medicamentos caducos (2). El uso desmedido de antibióticos (en humanos y otros animales) tanto como su desecho inadecuado contribuyen a que estos compuestos se acumulen en los suelos y cuerpos de agua, favoreciendo la aparición de bacterias resistentes y otros problemas de contaminación (3).

Un tipo particular de antibiótico que podría convertirse en una herramienta útil en el combate a infecciones bacterianas, y con menor probabilidad de generar resistencia, son las enzimas. Las enzimas son proteínas que funcionan como catalizadores, es decir, su función biológica es acelerar las reacciones químicas que ocurren dentro de las células de los organismos. Se ha propuesto que diferentes enzimas pudieran utilizarse como antibióticos alternativos a los tradicionales (aquellos basados en moléculas pequeñas); así, a las enzimas con actividad antimicrobiana se les llama “enzibióticos”. Los enzibióticos son por lo general enzimas líticas que degradan algún componente de la pared celular de las bacterias. Existen varias bases de datos dedicados a ordenar la información disponible sobre estas proteínas enzibióticas (4). A la fecha, se han identificado más de 1,000 enzibióticos provenientes de más de 200 fuentes naturales. Además, también se han hecho modificaciones químicas o genéticas sobre estas enzimas, de modo que también existen algunas versiones sintéticas de los enzibióticos originales.



La lisozima es una enzima antibacteriana natural contenida en la saliva, la leche, el moco, las lágrimas, la clara de huevo, etc.

---

Se ha propuesto que diferentes enzimas pudieran utilizarse como antibióticos alternativos a los tradicionales (aquellos basados en moléculas pequeñas); así, a las enzimas con actividad antimicrobiana se les llama “enzibióticos”. Los enzibióticos son por lo general enzimas líticas que degradan algún componente de la pared celular de las bacterias.

---

Se ha demostrado que las endolisinas puras pueden eliminar bacterias patógenas resistentes a antibióticos, como *Streptococcus pneumoniae*, presentes en mucosas y tejidos de organismos infectados.



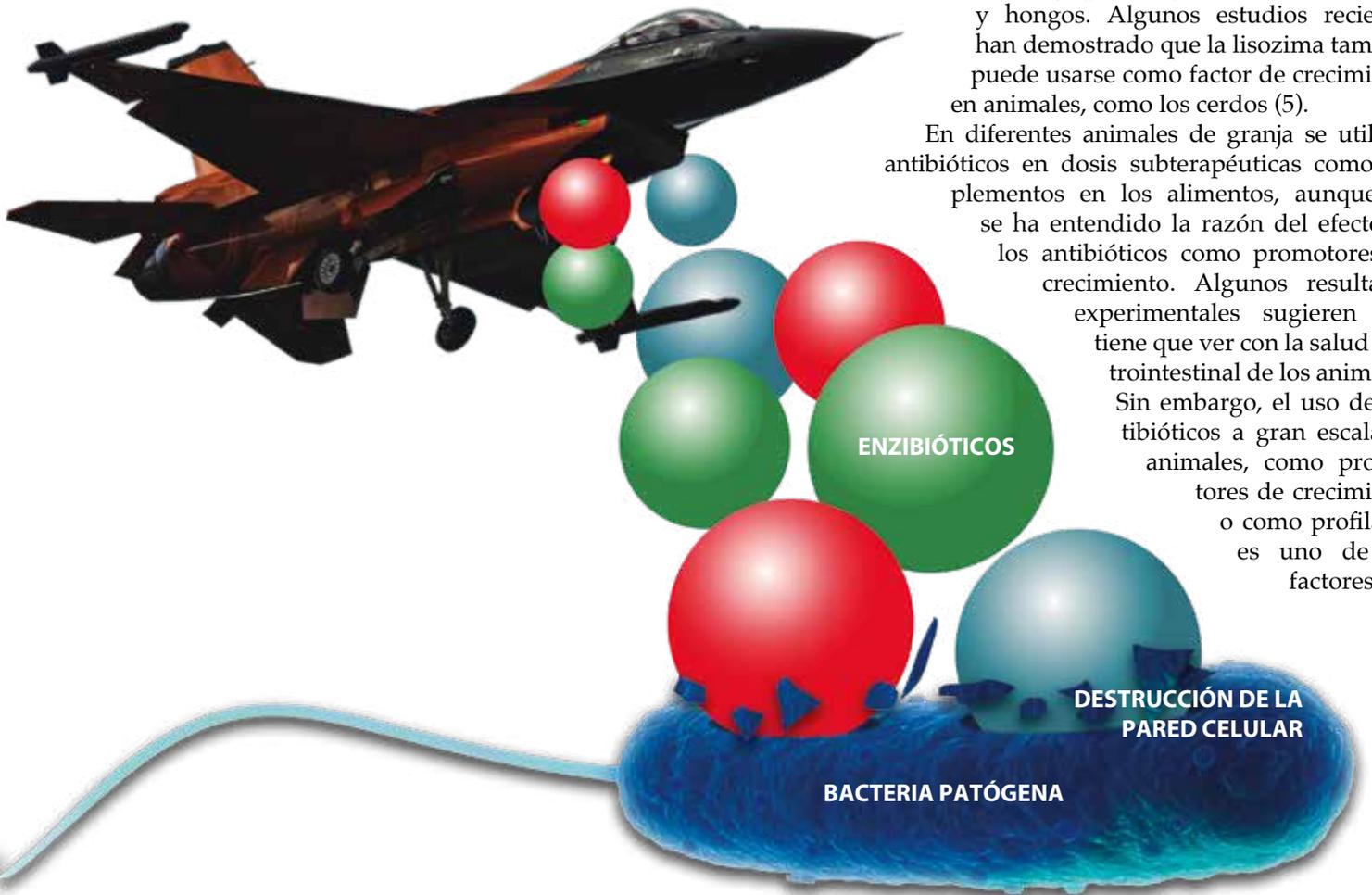
Infección cerebral causada por la bacteria *Streptococcus pneumoniae*

Eliminación de bacterias patógenas mediante enzibióticos

Una de las enzimas más estudiadas para este tipo de aplicación es la lisozima. La función natural de algunas enzimas es justamente catalizar reacciones que afectan negativamente la supervivencia de agentes patógenos. La lisozima es una enzima hidrolítica que cataliza la descomposición de peptidoglicano, que es uno de los componentes de la pared celular de las bacterias. Esta enzima fue descubierta en 1922 por Alexander Fleming (¡sí, el mismo que descubrió la penicilina!) al observar los efectos bactericidas de las secreciones de un estornudo. Sobre Fleming y la serendipia, no me queda más que recordar lo que dijo Pablo Picasso: *la inspiración existe, pero tiene que encontrarte trabajando*. La lisozima, cuya estructura tridimensional fue la primera que se obtuvo a alta resolución en 1965, es un bactericida natural y es muy abundante en órganos, tejidos y secreciones, tales como el bazo, la placenta, en lágrimas, leche y moco. La lisozima tiene efecto antibiótico en varias bacterias Gram-positivas, como *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, las cuales causan en humanos infecciones severas y desafortunadamente han desarrollado resistencia a los antibióticos tradicionales. Actualmente, la lisozima se obtiene en grandes cantidades de la clara de huevo y se utiliza en la industria de los

alimentos (principalmente en la manufactura de vino y quesos) para eliminar bacterias y hongos. Algunos estudios recientes han demostrado que la lisozima también puede usarse como factor de crecimiento en animales, como los cerdos (5).

En diferentes animales de granja se utilizan antibióticos en dosis subterapéuticas como suplementos en los alimentos, aunque no se ha entendido la razón del efecto de los antibióticos como promotores de crecimiento. Algunos resultados experimentales sugieren que tiene que ver con la salud gastrointestinal de los animales. Sin embargo, el uso de antibióticos a gran escala en animales, como promotores de crecimiento o como profilaxis, es uno de los factores que





Virus (bacteriófago) atacando e infectando a una bacteria

más ha contribuido a la proliferación de bacterias resistentes a antibióticos. Por esta razón, el sector pecuario está bajo una gran presión para encontrar nuevos promotores de crecimiento alternativos a los antibióticos, para aminorar esta problemática. Los resultados son alentadores, pues al parecer la lisozima tiene el mismo efecto benéfico que los antibióticos tradicionales en el crecimiento de los cerditos (5).

Otras enzimas que tienen gran potencial en este campo son las endolisinas, enzimas producidas por bacteriófagos (virus que infectan a las bacterias). En el bacteriófago, estas enzimas son utilizadas para destruir la célula de la bacteria hospedera y así, que se libere la progenie de fagos. Las endolisinas cuentan con el enorme atractivo de tener una secuencia de aminoácidos o dominio de reconocimiento específico a la pared celular de una determinada bacteria, y otro dominio, el catalítico, responsable de hidrolizar el peptidoglicano (6). Esta característica es muy importante, pues se pueden tener enzimas altamente específicos contra bacterias patógenas, los cuales no dañarían a las bacterias benéficas presentes en el ser humano. Se ha demostrado que las endolisinas puras pueden eliminar bacterias patógenas resistentes a antibióticos, como *Streptococcus pneumoniae*, presentes en mucosas y tejidos de organismos infectados.

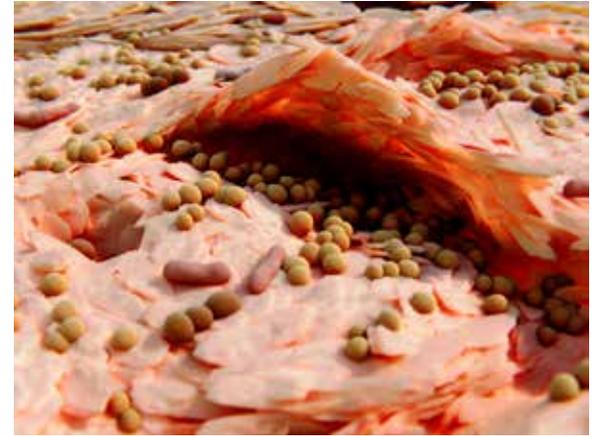
Los enzibióticos podrían utilizarse, de forma individual o en combinación, como una alternativa para curar infecciones causadas por bacterias resistentes a antibióticos tradicionales en humanos, pero también podrían tener aplicación en el sector pecuario, ya sea para curar infecciones o como promotores de crecimiento en animales. Debido a la forma en la que actúan, es poco probable que los microorganismos patógenos puedan desarrollar resistencia a este tipo de enzimas antibióticas; para hacerlo, se requerirían varias mutaciones genéticas que se traduzcan en modificaciones a diferentes componentes celulares. Así, los enzibióticos representan una herramienta adicional para enfrentar la grave problemática de salud que están ocasionando las bacterias patógenas resistentes a antibióticos.

Contacto: maa@ibt.unam.mx

La Dra. Marcela Ayala Aceves es Líder Académico del Departamento de Ingeniería Celular y Biotecnología del Instituto de Biotecnología de la UNAM.

#### Referencias

1. O'Neill J. (2014), Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. *The Review on Antimicrobial Resistance*. <https://amr-review.org/Publications.html>.
2. Sistema Nacional de Gestión de Residuos de Envases y Medicamentos A. C. (SINGREM). <http://www.singrem.org.mx/>.
3. Undiano E., Arroyo N., Ayala M. (2017), Contaminantes emergentes, ¿qué son y cómo nos afectan?. La Unión de Morelos. <http://www.acmor.org.mx/?q=content/contaminantes-emergentes-¿qué-son-y-cómo-nos-afectan>
4. Enzybase (<http://biotechlab.fudan.edu.cn/database/EnzyBase/home.php>); GMEnzy (<http://biotechlab.fudan.edu.cn/database/gmenzy/>); phiBIOTICS (<http://www.phibiotics.org/index.php>).
5. Oliver W.T., Wells J.E. (2015), Lysozyme as an alternative to growth promoting antibiotics in swine production. *Journal of Animal Science and Biotechnology*. 6:35.
6. Bustamante N. et al (2017), Deciphering how Cpl-7 cell wall-binding repeats recognize the bacterial peptidoglycan. *Scientific Reports*. 7:16494



Las bacterias *Staphylococcus aureus* pueblan predominantemente la piel agrietada de los pacientes con neurodermatitis y agravan sus síntomas.

---

Los enzibióticos representan una herramienta adicional para enfrentar la grave problemática de salud que están ocasionando las bacterias patógenas resistentes a antibióticos.

---

# El Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana



PLAN  
UCRA  
PLAN UNIVERSITARIO DE CONTROL DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

**Dra. María Guadalupe Miranda Novales, Dra. Yolanda López Vidal, Dr. José René Arredondo Hernández, Dr. Mauricio Rodríguez Álvarez, M.C. Karen Flores Moreno, Dr. Samuel Ponce de León Rosales**



La resistencia antimicrobiana es un problema mundial que pone en peligro la eficacia de tratamiento de las enfermedades infecciosas. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en la 68ava. Asamblea Mundial de la Salud celebrada en mayo de 2015, aprobó un plan de acción mundial para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos (1). Se ha estimado que, si el problema no se contiene mediante intervenciones efectivas, para el 2050, las infecciones por bacterias resistentes serán la primera causa de muerte en el mundo (aproximadamente 10 millones de fallecimientos) (2).

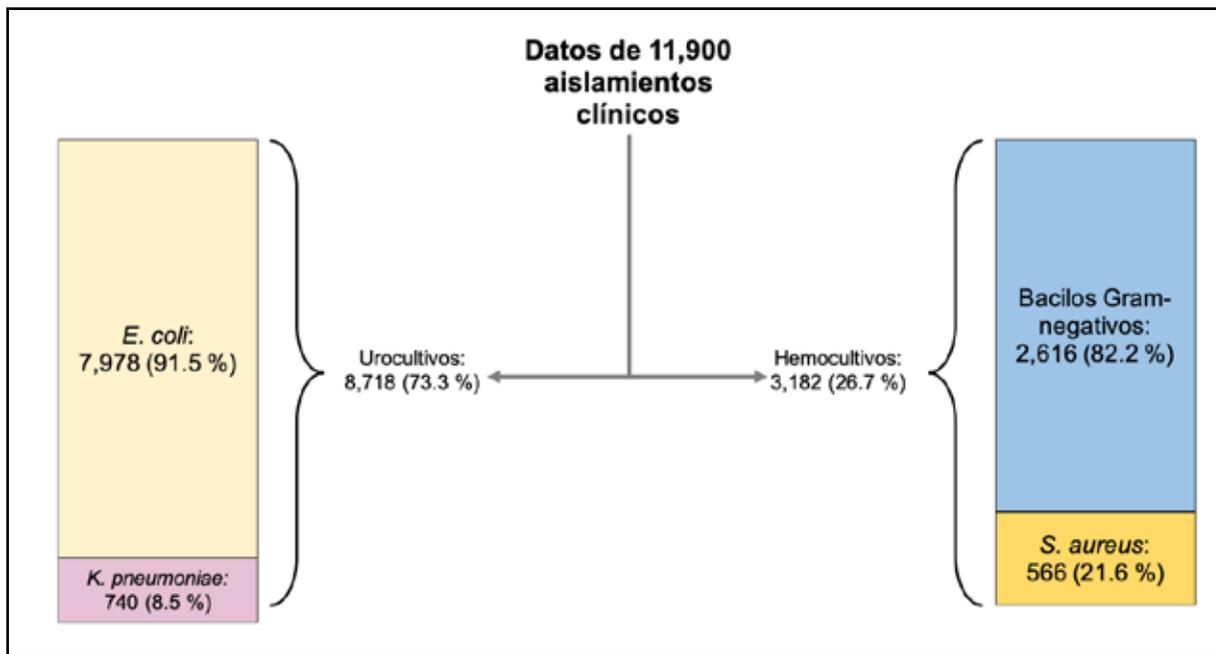


Figura 1. Aislamientos a partir de hemocultivos y urocultivos enviados por hospitales de la red PUCRA.

## Desarrollo del programa

La Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), consciente del importante reto que este problema implica para la salud, propone a través del Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS) un plan de acción para controlar la resistencia a los antimicrobianos (PUCRA) (3).

Los objetivos generales del programa son:

1. Establecer un convenio de colaboración entre la UNAM (Programa Universitario de Investigación en Salud) y Secretaría de Salud (COFEPRIS y DGE).
2. Realizar foros inter-disciplinarios e inter-institucionales para consensuar la situación, perspectivas y propuestas, (UNAM, SS).
3. Desarrollar guías, normas y políticas, (SS).
4. Establecer una red de laboratorios para constituir un observatorio de la resistencia antimicrobiana.

Objetivos específicos

1. Establecer la Unidad de Investigación en Resistencia Microbiológica alojada en los Laboratorios de Microbioma y de Inmunología Bacteriana de la Facultad de Medicina, UNAM.
2. Desarrollar políticas de control del uso de antibióticos en el ámbito de la atención a la salud.

a) Antibióticos e indicaciones en la atención ambulatoria (Grupo de expertos):

b) Políticas de uso controlado en la atención hospitalaria (Grupo de expertos):

c) Políticas de venta controlada de antibióticos en farmacias (COFEPRIS).

d) Políticas de uso en Veterinaria (COFEPRIS, SAGARPA).

3. Evitar el uso de antibióticos en los procesos de producción de alimentos (Industria agropecuaria y otras) (COFEPRIS, SAGARPA).

a) Promover la elaboración de foros de análisis y discusión.

4. Reforzar las acciones de prevención de infecciones. (Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud).

a) Ampliar y fortalecer los programas de vacunación.

b) Expandir y fortalecer el programa de control de infecciones asociadas a la atención de la salud.

c) Fortalecer las actividades de higiene ambiental y personal.

5. Programa nacional de educación en salud. (SS, SEP, SG, y UNAM)

El documento de postura elaborado con la colaboración del grupo de expertos se publicó en febrero de 2018 (3).

Con la finalidad de establecer la red de hospitales que funcione como un observatorio de vigilancia de resistencia antimicrobiana, se realizó la invitación a las principales instituciones de salud

del país. Actualmente en la red se cuenta con la información proporcionada por 17 hospitales de segundo y tercer nivel de atención: siete hospitales de 100 a 200 camas, nueve hospitales con más de 200 camas y un hospital de menos de 100 camas. La mediana de egresos anuales para el total de estos hospitales es de 7,775 personas. Los hospitales están ubicados en seis municipios, donde está el 12% de la población nacional. Estos hospitales han proporcionado información de los perfiles de resistencia antimicrobiana en 11,900 aislamientos bacterianos, obtenidos a partir de hemocultivos y urocultivos (figura 1). El microorganismo más frecuentemente aislado en hemocultivos fue *Escherichia coli*, con resistencia mayor al 50% a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y ciprofloxacino. La resistencia global a *Staphylococcus aureus* fue de 30%, con buena susceptibilidad a trimetoprim-sultametoxazol y rifampicina. En aislamientos a partir de urocultivos, la resistencia a ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol y cefalosporinas es elevada. La nitrofurantoina conserva buena actividad *in vitro*. Se destaca el problema de multidrogas-resistencia en los aislamientos de *Acinetobacter baumannii*, si bien el microorganismo no está presente en todos los hospitales. (4)

Estos microorganismos son causantes de enfermedades graves en pacientes



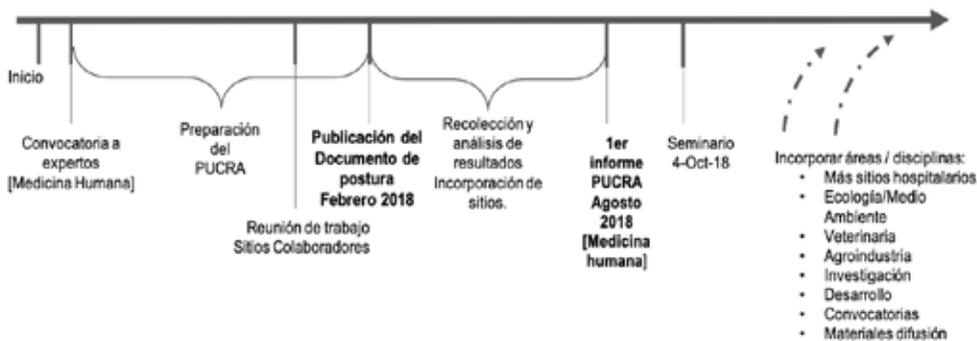


Figura 2. Desarrollo del Programa.

hospitalizados, y pueden incluso llevar al paciente a la muerte. Cuando son resistentes, las opciones de tratamiento son limitadas.

El pasado 4 de octubre de 2018 se realizó un Seminario sobre Resistencia Antimicrobiana, con la participación de las Facultades de Ciencias, Medicina Veterinaria y Zootecnia, Química, Odontología, Escuela Nacional de Enfermería y Obstetricia, el Centro de Ciencias de Atmósfera y el Instituto de Biotecnología, para continuar con las actividades de incorporación de otras disciplinas. (figura 2)

Con estas conferencias se logra vincular investigadores de distintos ámbitos

y exponer la problemática a diferentes niveles; así como generar conciencia del impacto en la población.

El propósito de la Red-PUCRA es incrementar el número de instituciones participantes para comenzar una vinculación con la estrategia nacional (5) para colaborar en la elaboración de guías clínicas, cursos y foros para crear conciencia en la población y normalizar la situación a nivel hospitalario.

La resistencia antimicrobiana es un problema que avanza a pasos acelerados, es responsabilidad de todos generar conciencia y realizar acciones para reducirla y combatirla.

Contacto: sponce@unam.mx



El propósito de la Red-PUCRA es incrementar el número de instituciones participantes para comenzar una vinculación con la estrategia nacional para colaborar en la elaboración de guías clínicas, cursos y foros para crear conciencia en la población y normalizar la situación a nivel hospitalario.

El Dr. Samuel Ponce de León Rosales es investigador y profesor de la Facultad de Medicina de la UNAM (FM-UNAM) y coordinador del PUIS y del PUCRA. La Dra. María Guadalupe Miranda Novales es investigadora del IMSS, profesora de la FM-UNAM y coordinadora de las actividades del PUCRA. La Dra. Yolanda López Vidal es investigadora y profesora de la FM-UNAM y Subdirectora de evaluación de la Coordinación General de Asuntos de Posgrado de la UNAM. El Dr. José René Arredondo Hernández es investigador y profesor de la FM-UNAM. El Dr. Mauricio Rodríguez Álvarez es profesor de la FM-UNAM y coordinador técnico del PUCRA. La M.C. Karen Flores Moreno es profesora de la Facultad de Química de la UNAM y químico responsable del PUCRA.

#### Referencias

1. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/es/> (fecha de acceso 15 de junio 2019)
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. [https://amr-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf) (fecha de acceso 15 de junio 2019)
3. Ponce de León S. et al. Programa Universitario de Investigación en la Salud. Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, Febrero 2018. [http://www.puis.unam.mx/slider\\_docs/plan-ucra2205.pdf](http://www.puis.unam.mx/slider_docs/plan-ucra2205.pdf)
4. Ponce de León S. et al. Programa Universitario de Investigación en la Salud. Estado Actual de la Resistencia Antimicrobiana en México. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, Agosto 2018. [http://www.puis.unam.mx/slider\\_docs/reporte-ucradigital.pdf](http://www.puis.unam.mx/slider_docs/reporte-ucradigital.pdf)
5. Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos. [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5525043&fecha=05/06/2018](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5525043&fecha=05/06/2018) (fecha de acceso 15 de junio 2019)

#### SIGLAS

UNAM, Universidad Nacional Autónoma de México	OMS, Organización Mundial de la Salud
PUIS, Programa Universitario de Investigación en Salud	PUCRA, Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana
SS, Secretaría de Salud	COFEPRIS, Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
DGE, Dirección General de Epidemiología	SAGARPA, Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (ahora SADER)
SG, Secretaría de Gobernación	SEP, Secretaría de Educación Pública

INVESTIGACIÓN  
y DESARROLLO **ID**

[www.invdes.com.mx](http://www.invdes.com.mx)



**La principal plataforma  
de noticias de ciencia,  
tecnología e innovación  
en Latinoamérica**



**Hablemos  
Claro**

Información con base científica para el público,  
profesionales y comunicadores interesados en  
los alimentos y la salud.

[www.hablemosclaro.org](http://www.hablemosclaro.org)





*Fundación*  
**UNAM**  
**MORELOS**

**CIENCIA**  
*y*  
*cultura...*

HASTA LA SEPULTURA



[www.revistac2.com](http://www.revistac2.com)

## PRODUCCIONES Audio Visuales

### PREPRODUCCIÓN

- Guión
- Story Board

### PRODUCCIÓN

- Vídeos corporativos
- Comerciales
- Series de TV
- Cobertura de eventos especiales
- Documentales
- Streaming

### POSTPRODUCCIÓN

- Edición
- Animación 2D y 3D
- Corrección de color
- Musicalización
- Locución
- Doblaje
- Subtitulaje
- Efectos especiales

- Renta de equipo de audio/video, Green Screen y cabina de audio

Tels: (55) 63896667-68

[contaco@elinnovador.mx](mailto:contaco@elinnovador.mx)

[eservin@elinnovador.mx](mailto:eservin@elinnovador.mx)



DISPONIBLE EN  
[www.ibt.unam.mx](http://www.ibt.unam.mx)

**Más de 160 artículos disponibles  
en Internet para su consulta**

**Puedes contratar anuncios  
en *Biotecnología en Movimiento* que  
cuenta con más de 10 mil visitas mensuales.**

**Informes:**

**Secretaría de Vinculación  
(52 777) 329 1777 Ext. 38122  
[biotecmov@ibt.unam.mx](mailto:biotecmov@ibt.unam.mx)**

