

LAS ENDOLISINAS COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA PARA TRATAR LOS PATÓGENOS BACTERIANOS *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* RESISTENTE ANTIBIÓTICO- REVISION SISTEMATICA

Vanessa Escobar Villarreal
Código estudiantil: 202023327320
Emanuel Estrada Córdoba
Código estudiantil: 202113333403

Trabajo de Investigación del Programa Química y Farmacia

Tutor(es):

Cristian Alfonso Solano Castañeda

RESUMEN

Introducción: Las bacterias Gram negativas (BGN) representan uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo debido a su alta resistencia a los antibióticos. Entre los grupos más comunes se encuentran las enterobacterias y las no fermentadoras, responsables de la mayoría de los aislamientos clínicos. [1] Estas bacterias cuentan con diferentes mecanismos para evadir los antimicrobianos, como bombas de eflujo, [3] alteraciones en los sitios de unión del medicamento, cambios en la permeabilidad de la membrana, [4] enzimas de degradación y cambios conformacionales del medicamento que resultan en su inactivación. Una alternativa para abordar esta problemática de resistencia a los antimicrobianos es el uso de las endolisinas en combinación con la antibioticoterapia convencional para potenciar su efectividad. Las endolisinas, derivadas de bacteriófagos, son hidrolasas de la pared celular que descomponen el peptidoglicano de los patógenos bacterianos. **Objetivo:** Realizar una revisión sistemática sobre la prevalencia de los patógenos *Escherichia coli*, *Klebsiella*

pneumoniae y *Pseudomonas aeruginosa* en hospitales colombianos, los perfiles de resistencia a los antibióticos y genes de resistencia asociados. **Métodos:** Se recuperaron artículos entre el 2010 y 2021, a través de los sistemas de información y bases de datos Pubmed, SCOPUS y Google Académico, seleccionando, conforme a la metodología PRISMA, un total de 15 artículos, al descartarse duplicados con el gestor Zotero o estudios que no cumplieran con los criterios de inclusión. Se implementaron palabras clave, tanto en inglés como en español, y fueron establecidas combinaciones entre estas para acceder a la mayor cantidad de información. Para la extracción de los datos se utilizó una tabla de excel en donde se les aplicó la herramienta PRISMA, posteriormente en otra tabla se consolidó la información de los artículos elegidos donde se incluyó: autores, ciudad, duración de la investigación, tipo de estudio, objetivo y resultados. **Resultados:** El estudio incluyó hospitales ubicados en los departamentos de Antioquia, Casanare, Valle del Cauca, Bogotá, Atlántico, Cesar, Bolívar y la región comprendida por el Eje Cafetero. El tamaño de la muestra osciló entre 69 y 93.707 pacientes, en su mayoría adultos. Con respecto a los servicios evaluados, tres de los estudios fueron en UCI, cuatro en hospitalización; tres tuvieron en cuenta los servicios de urgencias, UCI y hospitalización; dos en hospitalización y UCI; dos en consulta externa; y uno que tuvo en cuenta los cuatro servicios. En las instituciones de salud de Colombia la mayor prevalencia fue del microorganismo *E. Coli* con 35.5%, en comparación con *Pseudomona* que tuvo el menor porcentaje con 8.10%. En los servicios de hospitalización y consulta externa el patógeno que tuvo una mayor frecuencia fue *E. Coli*. Por otro lado, en UCI la mayor prevalencia se presentó con *K. Pneumoniae*. En relación a los mecanismos de resistencia se evidenció que los que prevalecen son las betalactamasas como las BLEE (26,10%) y las penicilinasas (35,10%). **Conclusiones:** Para *E. coli* se evidenció una resistencia a los antibióticos ampicilina (60%-67%), ampicilina/sulbactam (32.4%-41%), cefuroxime (23.1%), ciprofloxacina (36.7%) y trimetoprim/sulfametoxazol (45.9%). Para *K. pneumoniae* se evidenció una resistencia a los antibióticos ampicilina (85%), ampicilina/sulbactam (40%-45%), clotrimazol (37%), ceftriaxona (30%) y cefuroxime (27.5%). Finalmente, para *P. aeruginosa* se evidenció una resistencia a los antibióticos gentamicina (25%), carbapenémicos como el meropenem (16%-30%) y colistin (31.6%), lo que sugiere que la actividad antibacteriana intrínseca de diferentes endolisinas puede considerarse como una alternativa terapéutica.

Palabras clave: Resistencia bacteriana, endolisina, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

ABSTRACT

Introduction: Gram negative bacteria (GNB) represent one of the main public health problems worldwide due to their high resistance to antibiotics. Among the most common groups are enterobacteria and non-fermenting bacteria, responsible for the majority of clinical isolates. [1]

These bacteria have different mechanisms to evade antimicrobials, such as efflux pumps, [3] alterations in drug binding sites, changes in membrane permeability, [4] degradation enzymes and conformational changes of the drug that result in its inactivation. An alternative to address this problem of antimicrobial resistance is the use of endolysins in combination with conventional antibiotic therapy to enhance its effectiveness. Endolysins, derived from bacteriophages, are cell wall hydrolases that break down the peptidoglycan of bacterial pathogens. **Objective:** To carry out a systematic review on the prevalence of the pathogens *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* in Colombian hospitals, antibiotic resistance profiles and associated resistance genes. **Methods:** Articles were recovered between 2010 and 2021, through the information systems and databases Pubmed, SCOPUS and Google Scholar, selecting, according to the PRISMA methodology, a total of 15 articles, by discarding duplicates with the Zotero manager. or studies that did not meet the inclusion criteria. Keywords were implemented, both in English and Spanish, and combinations between them were established to access the greatest amount of information. To extract the data, an Excel table was used where the PRISMA tool was applied, later in another table the information of the chosen articles was consolidated, which included: authors, city, duration of the research, type of study, objective and results. **Results:** The study included hospitals located in the departments of Antioquia, Casanare, Valle del Cauca, Bogotá, Atlántico, Cesar, Bolívar and the region included by the Coffee Axis. The sample size ranged between 69 and 93,707 patients, mostly adults. Regarding the services evaluated, three of the studies were in the ICU, four in hospitalization; three took into account emergency services, ICU and hospitalization; two in hospitalization and ICU; two in outpatient consultation; and one that took into account all four services. In Colombian health institutions, the highest prevalence was of the *E. Coli* microorganism with 35.5%, compared to *Pseudomona*, which had the lowest percentage with 8.10%. In the hospitalization and outpatient services, the pathogen that had the highest frequency was *E. Coli*. On the other hand, in the ICU the highest prevalence was with *K. Pneumoniae*. In relation to the resistance mechanisms, it was evident that those that prevail are beta-lactamase such as ESBL (26.10%) and penicillinases (35.10%). **Conclusions:** For *E. coli*, resistance to the antibiotics ampicillin (60%-67%), ampicillin/sulbactam (32.4%-41%), cefuroxime (23.1%), ciprofloxacin (36.7%) and trimethoprim/sulfamethoxazole (45.9%) was evident. %). For *K. pneumoniae*, resistance to the antibiotics ampicillin (85%), ampicillin/sulbactam (40%-45%), clotrimazole (37%), ceftriaxone (30%) and cefuroxime (27.5%) was evident. Finally, for *P. aeruginosa*, resistance to the antibiotics gentamicin (25%), carbapenems such as meropenem (16%-30%) and colistin (31.6%) was evident, suggesting that the intrinsic antibacterial activity of different endolysins can be considered. as a therapeutic alternative.

KeyWords: Bacterial resistance, endolysin, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

REFERENCIAS

1. Oliveira J, Reygaert WC. Gram-Negative Bacteria. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30855801. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855801/>
2. Wenzler E, Fraidenburg DR, Scardina T, Danziger LH. Inhaled Antibiotics for Gram-Negative Respiratory Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Jul;29(3):581-632. doi: 10.1128/CMR.00101-15.
3. Li XZ, Plésiat P, Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Apr;28(2):337-418. doi: 10.1128/CMR.00117-14.
4. Ruppé É, Woerther PL, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care.* 2015 Dec;5(1):61. doi: 10.1186/s13613-015-0061-0.
5. Naas T, Dortet L, Iorga BI. Structural and Functional Aspects of Class A Carbapenemases. *Curr Drug Targets.* 2016;17(9):1006-28. doi: 10.2174/1389450117666160310144501.
6. Ng LS, Tan TY, Yeow SC. A cost-effective method for the presumptive identification of Enterobacteriaceae for diagnostic microbiology laboratories. *Pathology.* 2010 Apr;42(3):280-3. doi: 10.3109/00313021003631338.
7. Pitout JD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Oct;59(10):5873-84. doi: 10.1128/AAC.01019-15.
8. Fruci M, Poole K. Aminoglycoside-inducible expression of the mexAB-oprM multidrug efflux operon in *Pseudomonas aeruginosa*: Involvement of the envelope stress-responsive AmgRS two-component system. *PLoS One.* 2018 Oct 5;13(10):e0205036. doi: 10.1371/journal.pone.0205036.
9. Ocampo-Sosa AA, Cabot G, Rodríguez C, Roman E, Tubau F, Macía MD, Moya B, Zamorano L, Suárez C, Peña C, Domínguez MA, Moncalián G, Oliver A, Martínez-Martínez L; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Alterations of OprD in carbapenem-intermediate and -susceptible strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with bacteremia in a Spanish multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Apr;56(4):1703-13. doi: 10.1128/AAC.05451-11.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol [Internet].* 2021;74(9):790-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
11. Ávila-Torres, Y. Y., Cáceres-Rojas, M. F., y Aguilera-Becerra, A. M. (2021). Infecciones asociadas con dispositivos, perfil microbiológico y resistencia

- bacteriana en unidades de cuidados intensivos de Casanare, Colombia. *Revista Investigación En Salud Universidad de Boyacá*, 8(2), 44–61. <https://doi.org/10.24267/23897325.640>
12. Infección de vías urinarias en población pediátrica con malformaciones urológicas en un hospital de cuarto nivel en Bogotá, Colombia. (2022). *Pediatría*, 55(2), 70–75. <https://doi.org/10.14295/rp.v55i2.349>
 13. Ortiz-Ramirez, Lina, Agudelo-Restrepo, Carlos, Patiño-López, Marilú, Builes-Manrique, Diana, Ocampo-Higuaita, Diana, Becerra-Mateus, Juan Camilo, Avendaño-Quiroz, Natalia, Baron-Garcia, Ana Catalina, & Jaimes-Barragan, Fabián. (2022). Factores asociados: características clínicas, microbiológicas y perfiles de resistencia en infecciones urinarias asociadas a catéter en dos hospitales de alta complejidad. *Infectio*, 26(2), 161-167. Epub December 10, 2021. <https://doi.org/10.22354/inv26i2.1016>
 14. García Toscano, Y. P., González Sierra, Y. ., Filott Támara, M. ., Osorio Rodríguez, E. ., Patiño Patiño, J. ., & Bettin Martínez, A. . (2023). *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de carbapenemasas en instituciones de salud del Caribe colombiano. *Biociencias*, 18(1). <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.11057>
 15. Cadena, E. D. La, Pallares, C. J., García-betancur, J. C., Porras, J. A., & Villegas, M. V. (2023). Actualización sobre la resistencia antimicrobiana en instituciones de salud de nivel III y IV en Colombia entre enero del 2018 y diciembre del 2021. December 2021, 457–473. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7065>
 16. Chaparro Zuñiga, S. Y. (2022). Caracterización molecular y fenotípica de bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos por serin carbapenemasas tipo KPC en una institución de cuarto nivel de Bogotá, Colombia durante el periodo 2018 a 2021 (Tesis de especialización en Infectología). Bogotá, Colombia. https://doi.org/10.48713/10336_34666
 17. Saavedra JC, Fonseca D, Abrahamyan A, Thekkur P, Timire C, Reyes J, et al. Bloodstream infections and antibiotic resistance at a regional hospital, Colombia, 2019–2021. *Rev Panam Salud Publica*. 2023;47:e18. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.18>
 18. De La Hoz, F. J. E. (2021). Infección Urinaria en Gestantes: Prevalencia y Factores Asociados en el Eje Cafetero, Colombia, 2018-2019. *Revista Urología Colombiana / Colombian Urology Journal*, 30(02), 098–104. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722238>
 19. Castañeda-Millán, D. A., Osorio-Iriarte, J. C., Alzate-Granados, J. P., Amórtegui-Rodríguez, D., Arbeláez-Teuzaba, J. S., Romero-Sánchez, M. C., Flórez-Barbosa, K., & Fajardo-Cediel, W. (2021). Caracterización de la infección urinaria y resistencia antimicrobiana en receptores de trasplante renal de un centro colombiano. *Revista Urología Colombiana / Colombian Urology Journal*, 30(03), e165–e170. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730360>

20. Ochoa-Díaz, M. M., Santero-Santurino, E., Flores-Díaz, A., Camacho-Fernández, E., Osorio-Cortina, M. P., & Gómez-Camargo, D. (2022). Active surveillance of adult healthcare-associated infections in intensive care units: resistance and molecular profile in an upper middle-income country. *Infectio: revista de la Asociación Colombiana de Infectología*. <https://doi.org/10.22354/24223794.1077>
21. Robledo, J., Maldonado, N., Robledo, C., Ceballos Naranjo, L., Hernández Galeano, V., & Pino, J. J. (2022). Changes in antimicrobial resistance and etiology of blood culture isolates: Results of a decade (2010–2019) of surveillance in a northern region of Colombia. *Infection and Drug Resistance*, 15, 6067–6079. <https://doi.org/10.2147/idr.s375206>
22. GREMIB (2020)
23. Algarín-Lara, H., Guevara-Romero, E., Osorio-Rodríguez, E., Patiño-Patiño, J., Flórez García, V., Tuesca, R. de J., Aldana-Roa, M., Arciniegas-Vergel, Y. S., & Rodado-Villa, R. (2022). Factores relacionados con la neumonía bacteriana en pacientes con COVID-19 en una unidad de cuidados intensivos de Barranquilla, Colombia. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, 22, S28–S35. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2021.07.002>
24. Hurtado, I. C., Valencia, S., Pinzon, E. M., Lesmes, M. C., Sanchez, M., Rodriguez, J., Ochoa, B., Shewade, H. D., Edwards, J. K., Hann, K., & Khogali, M. (2023). Antibiotic resistance and consumption before and during the COVID-19 pandemic in Valle del Cauca, Colombia. *Revista Panamericana de Salud Pública [Pan American Journal of Public Health]*, 47, 1. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2023.10>
25. Peña Mejía, Y. (2022). Infecciones asociadas a la COVID-19 en pacientes hospitalizados. 2021. Universidad Nacional de Colombia. <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/80981>
26. Jiang, Y.; Xu, D.; Wang, L.; Qu, M.; Li, F.; Tan, Z.; Yao, L. Caracterización de una endolisina de amplio espectro LysSP1 codificada por un bacteriófago de Salmonella. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2021, 105, 5461 – 5470. [Google Scholar] [CrossRef].