

## Uso de sales de plata y cobre contra *Mycobacterium tuberculosis*

Liliana Montelongo-Peralta<sup>a,b</sup>, José Prisco Palma-Nicolás<sup>b</sup> y Rubén Morones-Ramírez<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Biotecnología, División de estudios de Posgrado, Facultad de Ciencias Químicas, UANL, Monterrey, NL, México.

<sup>b</sup>Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, UANL, Monterrey, NL, México.

\*E-mail de autor responsable: morones.ruben@gmail.com

**Palabras clave:** *Mycobacterium tuberculosis*, plata, cobre, tuberculosis resistente

### Introducción

El principal agente causal de la tuberculosis (TB) en el humano es *Mycobacterium tuberculosis*<sup>1</sup>. Actualmente la TB es considerada un problema de salud pública, ya que se mantiene como una de las enfermedades infecciosas de mayor mortalidad en el mundo. En el año 2013, 9 millones de personas enfermaron de TB y 1,5 millones murieron por esta enfermedad a nivel mundial, en este mismo año se presentaron 480,000 casos de TB resistente<sup>2</sup>.

La OMS realiza un Plan Global llamado “Alto a la TB”, el cual se ha centrado en la prevención de propagación de la enfermedad, la identificación y reducciones de factores que cuando son asociados con el adecuado tratamiento de TB podrían reducir la morbilidad y mortalidad. No se ha observado un decremento en la prevalencia como se esperaba para el 2015<sup>3</sup>, debido a esta situación es de gran importancia la búsqueda de nuevos tratamientos contra la TB.

Recientes investigaciones en el área han puesto de manifiesto las ventajas de los métodos metalofarmacéuticos como un buen candidato, debido a la habilidad del ligando para alterar la reactividad del metal, así como los efectos que el ion metálico puede tener sobre los ligandos<sup>4</sup>.

### Parte experimental

Se empleó *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (American Type Culture Collection) como cepa de referencia y el aislado clínico Ox-PS-13 del cepario del Centro Regional de Control de Enfermedades Infecciosas. La identificación de ambas cepas como *M. tuberculosis* se realizó mediante las pruebas bioquímicas de producción de Niacina (+) y reducción de nitratos (+). La sensibilidad a isoniacida (INH), rifampicina (RIF), etambutol (EMB) y estreptomina (STR) se determinó mediante el método estándar de las proporciones (método indirecto en medio de Lowenstein-Jensen) y se calcularon las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) para INH, RIF, EMB y STR, en ensayos por duplicado usando el microensayo en placa de 96 pozos por el método de Azul Alamar (MABA) previamente descrito por Luna *et al*<sup>5</sup>. Se probaron sales de plata ( $\text{AgNO}_3$ ) desde 2.5 mM hasta 1.22  $\mu\text{M}$  y de cobre ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) desde 32 mM hasta 15.6  $\mu\text{M}$  en ensayos de MABA.

En todos los ensayos se incluyeron controles de crecimiento bacteriano y de esterilidad. Se establecieron como valores de

corte:  $\geq 4$   $\mu\text{g/ml}$  para STR,  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$  para INH,  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$  para RIF y  $\geq 16$   $\mu\text{g/ml}$  para EMB.

### Resultados y discusión

Se confirmó por MABA la susceptibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv a INH, RIF, EMB y STR, mientras que el aislamiento clínico OxPs-13 se encontró resistente a RIF siendo susceptible a INH, EMB, y STR. El perfil de sensibilidad para ambas cepas coincidió con el obtenido por el método indirecto de proporciones en medio Lowenstein-Jensen. Las MIC para H37rv fueron 0.062  $\mu\text{g/ml}$  para INH,  $<0.062$   $\mu\text{g/ml}$  para RIF, 1.0  $\mu\text{g/ml}$  para EMB,  $<0.125$   $\mu\text{g/ml}$  para STR. Las MIC para OxPs-13 fueron  $<0.031$   $\mu\text{g/ml}$  para INH,  $>2.0$   $\mu\text{g/ml}$  para RIF, 4.0  $\mu\text{g/ml}$  para EMB, 2.0  $\mu\text{g/ml}$  para STR.

Tanto H37Rv como OxPs-13 mostraron la misma sensibilidad ante el tratamiento con sales de plata ( $\text{AgNO}_3$ ), sin embargo H37Rv mostró 4 veces más sensibilidad al tratamiento con  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  que el aislamiento de OxPs-13. Las MIC de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{AgNO}_3$  para H37rv fueron 125  $\mu\text{M}$  y 19.5  $\mu\text{M}$  y para OxPs-13 fueron 500  $\mu\text{M}$  y 19.5  $\mu\text{M}$ , respectivamente.

Lo anterior coincide con lo reportado por Shi y Darwin que indican que podría haber una relación entre la homeostasis del cobre y la secreción de proteínas de virulencia en *M. tuberculosis*<sup>6</sup>.

### Conclusiones

Se identificó un aislado clínico de *M. tuberculosis* 4 veces más resistente al tratamiento con  $\text{CuSO}_4$  comparado con la cepa de referencia *M. Tuberculosis* H37Rv.

### Referencias

1. Shojaei TR, Mohd Salleh MA, Tabatabaei M, Ekrami A, Motallebi R, Rahmani-Cherati T, Hajalilou A, Jorfi R. Braz J Infect Dis. 2014;18,600-608.
2. OMS Informe Mundial de la tuberculosis [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/es/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/es/) (consultado el 10 de Agosto del 2016)
3. OMS Estrategia Fin a la TB de la OMS <http://www.who.int/entity/tb/strategy/end-tb/es/> (consultado el 11 de Agosto del 2016)
4. Rodríguez GM, Neyrolles O. Microbiol Spectr. 2014;3,1-11
5. Luna-Herrera J, Martínez-Cabrera G, Parra Maldonado R, Enciso-Moreno JA, Torres-Lopez J, Quesada-Pascual F, Delgadillo-Polanco R, Franzblau SG. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003;22,21-27
6. Shi X, Heran Darwin K. Metallomics. 2015;7,929-934