

CARACTERIZAN MOLECULARMENTE UN FENOTIPO ESPECIAL DE RESISTENCIA A UN ANTIMICROBIANO Y SU POSIBLE IMPLICACIÓN CLÍNICA

Científicos de la Universidad de Sevilla muestran cómo se genera en bacterias un particular fenotipo de resistencia a un antimicrobiano y las posibles consecuencias del tratamiento con el mismo



Fenotipo de heterorresistencia a fosfomicina observado mediante tira de gradiente.

Investigadores del Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de Sevilla y el Instituto de Biomedicina de Sevilla – IBiS/Hospital Universitario Virgen Macarena/US/CSIC, en colaboración con el Centro Nacional de Biotecnología (CNB) de Madrid, demuestran el origen de parte un tipo de resistencia heterogénea al antimicrobiano fosfomicina. Este descubrimiento presentado en la revista *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, profundiza en el conocimiento de la resistencia antimicrobiana y cuestiona la utilidad del uso de este antimicrobiano frente a bacterias que presentan este fenotipo de resistencia heterogénea.

Los antibióticos son medicamentos utilizados para la prevención y el tratamiento de infecciones causadas por bacterias. Desgraciadamente, se ha observado a nivel mundial un rápido incremento de patógenos resistentes a la mayoría de antimicrobianos de uso habitual en clínica. Por ello, este problema fue declarado por la Organización Mundial de Salud (OMS) emergencia para la salud mundial que comprometerá gravemente el avance de la medicina moderna.

El actual desarrollo de antimicrobianos está centrado en modificaciones de clases ya existentes y por lo tanto ofrece soluciones a corto plazo, debido a la rápida selección de aislados resistentes. Entre las distintas estrategias, se encuentran el uso y optimización de viejos antimicrobianos que mantienen actividad frente a patógenos multirresistentes. En este sentido, fosfomicina es considerado un

excelente candidato. Descubierta en los años 70 en nuestro país, ha sido utilizada ampliamente en el tratamiento de infección urinaria no complicada, especialmente frente a *Escherichia coli*. Sin embargo, estudios recientes han mostrado su utilidad tanto en monoterapia o combinado, como tratamiento intravenoso frente a aislados clínicos multirresistentes en infecciones graves.

El estudio y la interpretación de la sensibilidad a este antimicrobiano es complejo, ya que a menudo los resultados se ven interferidos por la aparición de variantes con distinta sensibilidad. Este fenómeno se conoce como resistencia heterogénea o heterorresistencia y hasta la fecha se desconocen los mecanismos moleculares que lo provocan y su interpretación desde el punto de vista clínico.

En este sentido, los investigadores centraron sus estudios en estudiar el origen de esta variabilidad en la sensibilidad a este antimicrobiano y las posibles consecuencias del uso de fosfomicina para el tratamiento de estos aislados.

Con este objetivo, los investigadores modificaron el genoma de una cepa de *E. coli* para poder reproducir este fenotipo de resistencia heterogénea a fosfomicina y posteriormente comprobaron si este modelo se validaba en aislados clínicos.

Para ello, se centraron en combinar mutaciones implicadas en genes de reparación del ADN bacteriano con mutaciones en genes relacionados la resistencia a este antimicrobiano. El resultado permitió reproducir este fenómeno de resistencia heterogénea a fosfomicina observado en aislados clínicos, conociendo así parte del origen de este fenómeno.

Finalmente, evaluaron la actividad de fosfomicina frente a concentraciones clínicamente relevantes de fosfomicina y distintas concentraciones bacterianas. Los autores observaron que cuando las concentraciones bacterianas eran elevadas, aparecían mutantes de alto nivel de resistencia a este antimicrobiano con mayor frecuencia en este tipo de bacterias heterorresistentes.

Los resultados del presente estudio sugieren que este tipo de aislados con sensibilidad heterogénea a fosfomicina, deberían ser considerados como resistentes por el riesgo de selección de las subpoblaciones resistentes durante el tratamiento con fosfomicina y optar por otro antimicrobiano para su tratamiento o combinarlo con otro activo.

Esta línea de investigación, financiada por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) perteneciente al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, permite profundizar en el desarrollo de nuevas vías encaminadas al aumento de eficacia de los antimicrobianos y a la reducción de la resistencia a los mismos.

Referencia:

Portillo-Calderón I, Ortiz-Padilla M, Rodríguez-Martínez JM, de Gregorio-Iaria B, Blázquez J, Rodríguez-Baño J, Pascual A, Docobo-Pérez F. *Contribution of hypermutation to fosfomicin*



heteroresistance in Escherichia coli. J Antimicrob Chemother. 2020 May 22:dkaa131. doi: 10.1093/jac/dkaa131.

