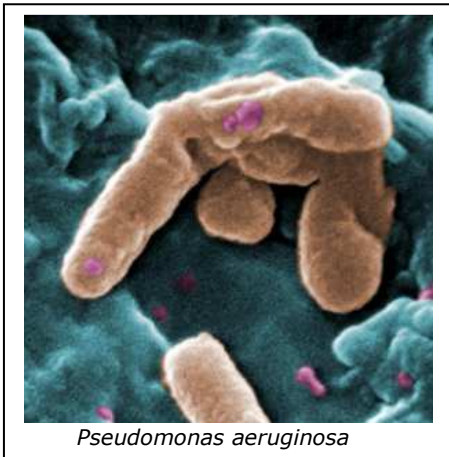


La resistencia a los betalactámicos en '*P. aeruginosa*' tiene una base genética

Un investigador español, Antonio Oliver del Hospital Son Dureta (Palma de Mallorca), ha recibido el reconocimiento por sus trabajos en torno a las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*.

Oliver ha explicado que el principal problema son las resistencias a antibióticos, que siguen en alza: "Hay muchas cepas circulantes en los hospitales que resisten a todas las alternativas conocidas. El asunto es más grave porque de los pocos antibióticos desarrollados en los últimos tiempos ninguno es efectivo frente a *P. aeruginosa*". Mientras en otros microorganismos hay mejoras, este patógeno suele quedarse al margen de las buenas noticias, por lo que su abordaje "se acompaña de perspectivas bastante malas".



Dos líneas de investigación han sido las causantes de que Oliver haya sido premiado por la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID): la hipermutación en *P. aeruginosa* como mecanismo adaptativo en infecciones crónicas y los avances en el conocimiento de las bases genéticas de las resistencias. Según ha apuntado, la hipermutabilidad que adquiere el microorganismo le permite adaptarse y desarrollar resistencias más fácilmente, características que dificultan en extremo su

erradicación: "Adquieren una capacidad de mutabilidad hasta mil veces superior a la normal, con lo que se adapta al sistema inmune y a los antibióticos muy rápidamente".

El porqué de la concesión de este galardón se remonta a años atrás. Todo partió del hallazgo de la presencia de cepas hipermutables de *P. aeruginosa* en fibrosis quística, cuya alta prevalencia se asocia con la resistencia a antibióticos. En sus estudios en torno a la hipermutación demostró que "lo observado en fibrosis quística es extrapolable al resto de infecciones crónicas pulmonares, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)".

P. aeruginosa es el gran protagonista en fibrosis quística, ya que es el principal responsable de mortalidad y morbilidad. Oliver apunta que sólo en recién nacidos cobran importancia otros patógenos, como el *Staphylococcus aureus* y el *Haemophilus influenzae*: "Cuando el recién nacido crece, *P. aeruginosa* arrasa en incidencia. *S. aureus* fue muy relevante hace décadas, pero hemos sido capaces de controlar las infecciones en recién nacidos".

Hay otros casos, como el de la *Burkholderia cepacia*, que aunque en España casi no existe aporta una gravedad significativa.

El desarrollo de modelos animales para renovar las estrategias terapéuticas en este tipo de infecciones, optimizando el uso de antibióticos ya disponibles gracias a nuevas combinaciones, ha sido uno de los pilares de su trabajo. Con el paso de los años, Oliver demostró algo que ya sugería desde un principio: la hipermutación es un catalizador de la adaptación genética de *P. aeruginosa* al tejido pulmonar.

Los últimos años han venido acompañados de progresos, ya que ha logrado desvelar mecanismos de regulación de la resistencia, además de cascadas genéticas y vías reguladoras implicadas: "Son muchísimos los genes relacionados; se trata de una red muy compleja de regulación de mecanismos de resistencia en betalactámicos". El principal mecanismo de estos antibióticos en *P. aeruginosa* depende, en último término, de una betalactamasa llamada AmpC. Cuando esta betalactamasa se expresa en presencia del antibiótico es cuando se produce la resistencia. Buscando qué vías de regulación permiten esta activación, se han descubierto diversos circuitos implicados y "ya hay varios genes que se han convertido en dianas esenciales para paliar esta resistencia".

En ensayos de laboratorio Oliver ha logrado revertir la resistencia bloqueando estos genes: "Hemos comprobado que al eliminarlos y exponer la bacteria al antibiótico, ésta se vuelve incapaz de desarrollar la resistencia".

Entre estos mecanismos ligados a las resistencias destacan mutaciones en una familia de proteínas fijadoras de penicilina, las PBP, que son diana del antibiótico betalactámico. La PBP4 actúa como una proteína trampa: "Cuando el antibiótico la bloquea desencadena la respuesta de resistencia". Esta vía depende, a su vez, de muchos reguladores hipersensibles, como el CreBT, cuya inhibición permite revertir la resistencia. También destaca el gen NagZ, aunque hay muchos más.

Oliver también se ha referido a la opción de los antibióticos inhalados, utilizada en infecciones crónicas pero "sin ninguna utilidad en casos de infecciones hospitalarias". No se trata exactamente de una profilaxis, explica: "Si hay infección crónica por *P. aeruginosa* en el pulmón, se producen episodios agudos por sobrecrecimiento del microorganismo, lo que se llama exacerbación. La utilidad de estos antibióticos es como terapia de mantenimiento, para evitar o reducir estos sobrecrecimientos: no sirve para eliminar la infección crónica, pero reduce la frecuencia de los episodios agudos". Así, los antibióticos inhalados se definirían como una especie de "terapia paliativa crónica".