



Biotecnología Roja

**Grupo de Epidemiología Molecular
de las Enfermedades Infecciosas**

Grupo de Farmacogenética del Cáncer

Grupo de Mecanobiología de Órganos y Tejidos



Biotecnología Roja

**Grupo de Epidemiología Molecular
de las Enfermedades Infecciosas**

Grupo de Farmacogenética del Cáncer

Grupo de Mecanobiología de Órganos y Tejidos



GRUPO DE EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Resistencia a los antibióticos: lo que se ve es la punta del iceberg

José Ramón Mantilla¹, Emilia María Valenzuela de Silva²,
Emiliano Barreto Hernández³, Ma. Teresa Reguero Reza⁴

En el último año, las enfermedades infecciosas ocasionaron la muerte de 9 millones de personas, en gran medida, debido a la resistencia que presentan los microorganismos a los antibióticos que se utilizan para combatirlos (Poodwaddle Wold Clock, 2017). El uso indiscriminado de los antibióticos ha favorecido el surgimiento de microorganismos con capacidad de eludir la acción de múltiples y variados antibióticos (multirresistencia). Adicionalmente, el incremento en la diseminación de patógenos resistentes por la movilidad de los humanos hace que la multirresistencia se constituya en un problema mundial de difícil contención.

Otra condición que ha favorecido la expansión de la resistencia a los antibióticos es su uso indiscriminado en nutrición animal, pues esto genera que queden residuos del antibiótico en alimentos, los cuales se convierten en un reservorio de microorganismos resistentes capaces de infectar al hombre y de transferir horizontalmente los genes de resistencia a los patógenos presentes en este.

Ahora bien, la resistencia es un fenómeno inquietante que reduce las posibilidades de tratamiento de las enfermedades infecciosas y conduce a que males antes curables se vuelvan difíciles de tratar y a que otros que se creían controlados vuelvan a figurar como importantes por la multirresistencia que presen-

tan los microorganismos que las causan.

El Grupo de Epidemiología Molecular de las Enfermedades Infecciosas se creó en 1988, por los profesores Mantilla y Valenzuela de Silva, con la finalidad de utilizar las metodologías de la biología molecular para caracterizar las cepas causantes de infecciones en hospitales colombianos, que constituían un problema de salud pública, y para la formación de talento humano, vinculado al Instituto de Biotecnología, en el dominio de esta metodología.

Es así como el Grupo de Epidemiología Molecular realizó proyectos de investigación sobre resistencia a antibióticos en coordinación con hospitales de Bogotá, Neiva, la Secretaría de Salud del Distrito y el Instituto Nacional de Salud. El Grupo de Epidemiología Molecular de infecciones asociadas al cuidado de la salud se ha centrado en la determinación de las características microbiológicas, bioquímicas y moleculares de las diferentes cepas bacterianas de cada hospital. El análisis molecular permitió la tipificación e identificación de los elementos genéticos de resistencia y virulencia, y la determinación de los mecanismos de resistencia presentes en aislamientos responsables de infección nosocomial como *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Enterobacter cloacae*,

¹ QF, M. Sc. en Ciencias. Química. Instituto de Biotecnología. Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. jrmantillaa@unal.edu.co

² QF, M. Sc. en Ciencias. Microbiología. Instituto de Biotecnología. Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. emvalenzuelad@unal.edu.co

³ QF, M.Sc., Ph.D. Instituto de Biotecnología. Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. ebarretoh@unal.edu.co.

⁴ QFB, M. Sc. en Ciencias Químicas. Farmacia. Instituto de Biotecnología. Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. mtregueror@unal.edu.co

Colciencias Scienti <http://scienti.colciencias.gov.co:8080/gruplac/jsp/visualiza/visualizagr.jsp?nro=00000000000413>

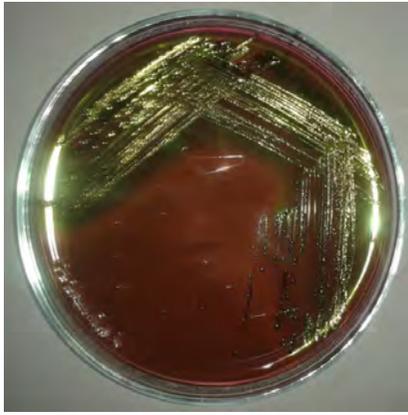


Figura 1. Cultivo de *E. coli* en agar EMB

El análisis molecular permitió la tipificación e identificación de los elementos genéticos de resistencia y virulencia.

entre otros. Estos microorganismos se caracterizan por la rápida adquisición de elementos de resistencia a betalactámicos, aminoglicósidos y quinolonas (Pulido *et al.*, 2011; Najar *et al.*, 2010).

Los estudios microbiológicos y moleculares correlacionados con análisis epidemiológicos permitieron definir los tipos de microorganismos circulantes en nuestro medio y en cada hospital, las correlaciones con tipos de bacterias definidos en otros países, la prevalencia de genes de resistencia y la descripción de nuevos elementos genéticos de resistencia. Además de contribuir al desarrollo de procedimientos bioquímicos para el estudio de este tipo de bacterias, se realizaron aportes al conocimiento de los procesos de diseminación de cepas resistentes a antibióticos, a la toma de medidas para disminuir o evitar la diseminación de resistencias y a la identificación de brotes. Estos logros son muy importantes desde el punto de vista clínico y epidemiológico.

Producto de estas investigaciones, particularmente para aislamientos de *Acinetobacter baumannii*, se realizó la identificación de mecanismos implicados en la resistencia a carbapenémicos en aislamientos nosocomiales; se identificaron los determinantes genéticos asociados con la resistencia a cefalosporinas, aminoglicósidos y quinolonas en aislamientos hospitalarios; se llevó a cabo la caracterización de integrones de clase 1 en aislamientos hospitalarios y la evaluación de la participación de un sistema de eflujo tipo RND, en la multiresistencia de una cepa colombiana de *Acinetobacter baumannii* (Reguero *et al.*, 2014; Saavedra *et al.*, 2017; Hernández *et al.*, 2011).

Otros resultados relevantes son la descripción del ambiente genético del gen *bla*_{CTX-M-12}, detectado en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en hospitales de tercer nivel de Bogotá, así como la caracterización de integrones clase 1 de enterobacterias multiresistentes aisladas

en centros hospitalarios de Bogotá y de plásmidos portadores del gen *bla*_{OXA-23} en aislamientos hospitalarios del complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (Reguero *et al.*, 2013).

Los estudios de epidemiología molecular han fortalecido y puesto en evidencia la necesidad de vigilancia epidemiológica a nivel nacional y local.

Al mismo tiempo, para el grupo ha sido muy importante la formación de investigadores en el área de la biología molecular, mediante la estrecha colaboración ofrecida al posgrado interfacultades en Microbiología de la Universidad Nacional de Colombia y a otras unidades académicas de diferentes universidades del país.

En la actualidad, los grupos de Bioinformática y Epidemiología Molecular del Instituto de Biotecnología, el grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud y la unidad de Bioquímica y Bioinformática de la Universidad de Friburgo desarrollan conjuntamente un proyecto de investigación sobre una base de conocimiento integrador piloto, para la caracterización y seguimiento de la resistencia a antibióticos en aislamientos de *Acinetobacter baumannii* multiresistente provenientes de hospitales colombianos. Este estudio estará dirigido a la caracterización y seguimiento de clones de *Acinetobacter baumannii* que fueron detectados en pacientes durante el período 2012-2015, utilizando técnicas en biología molecular, así como prototipos de herramientas bioinformáticas, necesarias para la implantación de un mecanismo de diagnóstico molecular a través de la secuenciación de genoma completo. La información sobre los genomas bacterianos nos ha permitido proponer una estrategia para el desarrollo de una vigilancia epidemiológica más eficaz, basada en aspectos como su clonación y estructura genómica. El presente proyecto será una continuación del estudio, a través de la implantación de este sistema en otras bacterias



Integrantes del Grupo de epidemiología molecular de las enfermedades infecciosas. De izquierda a derecha: José Ramón Mantilla Anaya, Emiliano Barreto Hernández, Emilia Maria Valenzuela de Silva, Ma. Teresa Jesus Reguero Reza, Jhon Jairo Donato Ariza, Alexandra Cepeda Niño, Diego Andrés Prada Cardozo.

Gram-negativas multirresistentes, obtenidas a partir de aislamientos de clínicas en dos países: Colombia y Paraguay.

El impacto y la relevancia de la vigilancia de la resistencia a antimicrobianos es, como lo subraya la Organización Mundial de la Salud, fortalecer la colaboración y la coordinación internacional con la finalidad de desarrollar un plan de acción integral que unifique herramientas, indicadores, procedimientos y estrategias, para establecer un sistema de información y control del estado actual de la resistencia a antibióticos, el cual pueda ser utilizado en internet e incluya el conjunto de datos de secuenciación, microbiológicos y epidemiológicos que mejoraría la tipificación e identificación de agentes infecciosos. Este sistema facilitaría el análisis de los determinantes de resistencia, virulencia y patogenicidad, y optimizaría el entendimiento, segui-

miento y manejo terapéutico de la resistencia a antibióticos.

Referencias bibliográficas

- Poodwaddle World Clock . (2017). *World Heath Clock Diseases*. Recuperado de <http://www.poodwaddle.com/world-clock/hea3/>.
- Hernández, M. A., Valenzuela, E. M., Pulido, I. Y., Reguero, M. T., Restrepo, S., Gualtero Trujillo, S., ... & Mantilla, J. R. (2011). The genomic identification of Colombian *Acinetobacter baumannii* clinical isolates by RFLP-PCR analysis of the 16S-23S rRNA gene spacer region. *Revista Colombiana de Biotecnología*, 13(1), 110-114.
- Najar, A. P., Pulido, I. Y., Valenzuela de Silva, E. M., Reguero, M. T. & Mantilla, J. R., (2010). Prevalencia de integrones clase 1 en enterobacterias de centros hospitalarios de Bogotá, Colombia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 30(2), 42.
- Pulido, I. Y., Mantilla, J. R., Valenzuela, E. M., Reguero, M. T. & González, E. B. (2011). Distribución de genes codificadores de β -lactamasas de espectro extendido en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* de hospitales de Bogotá, D. C., Colombia. *Biomédica*, 31(1), 15-20.
- Reguero, M. T., Flores, V., Uribe, L. P., González, E. B., Mantilla, J. R., Valenzuela de Silva, E. M., ... & Barreto-Hernández, E. (2014). Genomic analysis of the resistance of the strain of *Acinetobacter baumannii* ABIBUN 107m multiresistant and persistent in colombian hospitals. *Revista Colombiana de Biotecnología*, 16(2), 104-113.
- Reguero, M. T., Medina, O. E., Hernández, M. A., Flórez, D. V., Valenzuela, E. M. & Mantilla, J. R. (2013). Antibiotic resistance patterns of *Acinetobacter calcoaceticus*-*A. baumannii* complex species from Colombian hospitals. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 31(3), 142-146.
- Saavedra, S. Y., Prada-Cardozo, D., Rincón, V., Pérez-Cardona, H., Hidalgo, A. M., González, M.N., Reguero, M.T., de Silva, E.M.V., Mantilla, J.R., Falquet, L., & Barreto-Hernández, E. (2017). Whole-Genome Sequence of a Colombian *Acinetobacter baumannii* Strain, a Co-producer of OXA-72 and OXA-255-Like Carbapenemases. *Genome Announcements*, 5(7), e01558-16.