



Valencia, martes 5 de diciembre de 2023

Investigadores del CSIC ponen a prueba el método para predecir la resistencia a antibióticos en la tuberculosis

- Un consorcio de hospitales de la Comunitat Valenciana liderado por el Instituto de Biomedicina de Valencia (CSIC) realiza un análisis comparando 785 muestras con técnicas de secuenciación masiva
- Los resultados, publicados en 'The Lancet Microbe', hallaron nuevos casos de tuberculosis resistente a fármacos no detectados con el método utilizado como referencia en la actualidad



Micrografía electrónica de barrido de partículas de *Mycobacterium tuberculosis* (coloreadas en rojo y amarillo), la bacteria que causa la tuberculosis. NIAID

Un equipo de investigación del Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV), del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), junto con centros hospitalarios de la Comunitat Valenciana, ha realizado un estudio que aplica técnicas de secuenciación masiva a 785 muestras de pacientes obtenidas en 25 hospitales para predecir posibles resistencias a fármacos de la bacteria que produce la tuberculosis. Los resultados, publicados en la revista [The Lancet Microbe](#), hallaron 13 nuevos casos de tuberculosis

resistente frente a los encontrados con el diagnóstico de rutina, que utiliza el método de referencia actual, basado en el cultivo de muestras. Esto abre la puerta a utilizar la secuenciación masiva del ADN como método de referencia, acortando los plazos de detección de resistencias.

Las bacterias resistentes a antibióticos son uno de los principales problemas de salud pública del mundo. Entre las 10 bacterias que causan más muertes por su resistencia a antibióticos está *Mycobacterium tuberculosis*, la causante de la tuberculosis, la enfermedad infecciosa más letal en el planeta hasta la aparición de la covid-19. Se estima que 200.000 personas murieron en 2022 por alguna forma de tuberculosis resistente a varios fármacos (multidrogoresistente). A ello se une el coste para los sistemas de salud: tratar un caso de tuberculosis sensible cuesta 180 euros en los países europeos, pero puede llegar a los 200.000 en casos con resistencias más complicadas.

Disponer de diagnósticos que detecten de forma rápida y precisa las resistencias a antibióticos es vital para personalizar el tratamiento y evitar el desarrollo de resistencias adicionales. El método utilizado actualmente en los hospitales se basa en el cultivo de muestras del paciente infectado, que en el caso de *Mycobacterium tuberculosis* tardan semanas, para obtener el perfil de resistencias de la bacteria (su fenotipo). Estas resistencias están causadas por mutaciones genéticas, de forma que cambios específicos en el ADN se asocian siempre con resistencia a antibióticos concretos. La OMS publicó en 2021 el primer catálogo de mutaciones asociadas a resistencia de *Mycobacterium tuberculosis*, siendo el estudio más completo hasta la fecha.

En su elaboración participa el investigador del CSIC **Iñaki Comas**. Su grupo en el Instituto de Biomedicina de Valencia, encabezado por la investigadora **Victoria Furió**, ha utilizado ahora técnicas de secuenciación masiva del material genético (ADN) de esta bacteria para predecir a qué antibióticos es resistente y cómo esa predicción podría mejorar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Las técnicas de secuenciación masiva permiten determinar con rapidez y precisión la secuencia de ADN de cualquier ser vivo, y su principal ventaja es que pueden ser usadas a gran escala.

Nuevos casos de tuberculosis resistente

“Nuestro proyecto consiste en evaluar nuestra capacidad de predicción de resistencias utilizando el catálogo de la OMS, particularmente en un entorno de bajas resistencias como es la Comunitat Valenciana”, explica Victoria Furió. “Para ello secuenciamos el ADN extraído de muestras de pacientes con tuberculosis y obtenemos por predicción genómica el perfil de resistencia de los fármacos usados en el tratamiento. Posteriormente, comparamos el perfil de resistencias obtenido con secuenciación masiva con el obtenido mediante testado fenotípico, que es el método de referencia actual, y comprobamos cuán precisa es la predicción y la mejora que puede representar en el diagnóstico”.

El proyecto se ha llevado a cabo con la colaboración de 25 hospitales de la Comunitat Valenciana, que han aportado las 785 muestras clínicas incluidas en el estudio, así como los datos de resistencia del método de referencia que aplican en los laboratorios clínicos. Las muestras fueron procesadas en el laboratorio de bioseguridad de la Fundación para

el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (Fisabio). Los investigadores del IBV-CSIC estudiaron los cuatro antibióticos de primera línea de tratamiento de la tuberculosis, obteniendo una especificidad superior al 99,5% y un rango de sensibilidad entre el 85 y el 50% en función del antibiótico mediante la secuenciación masiva del ADN.

“Encontramos una gran complementariedad entre los dos métodos”, asegura Iñaki Comas. “Si bien la genómica predice correctamente la gran mayoría de resistencias, hubo ejemplos solo detectados por el cultivo. También encontramos ejemplos en la otra dirección, donde la genómica superaba al método estándar. De hecho, gracias a la predicción genómica pudimos detectar dos nuevos casos de tuberculosis multidrogorresistente y once casos de tuberculosis monorresistente a fluoroquinolonas”, señala el investigador del CSIC.

Según Comas, las principales ventajas del uso de secuenciación masiva en el diagnóstico de resistencias son la rapidez, “si se realiza en el momento que se detecta un cultivo positivo para tuberculosis”, y el gran número de aplicaciones que proporciona el acceso al genoma completo de la bacteria. Esto permite, simultáneamente, establecer el perfil de resistencias para todo el espectro de fármacos (no sólo los cuatro principales); identificar casos de resistencias a antibióticos que se pierden por el método de referencia; y obtener información para realizar análisis epidemiológicos y de transmisión. “Con una sola determinación del genoma podemos predecir las resistencias y las relaciones epidemiológicas entre casos”, resume Comas.

Este equipo del IBV-CSIC pertenece al CIBER en Epidemiología y Salud Pública y la [Plataforma Temática Interdisciplinar Salud Global del CSIC](#), y fue pionero en España en la utilización de estas técnicas de secuenciación masiva para determinar las variantes en el coronavirus asociadas a las sucesivas olas en la reciente pandemia de covid-19.

García-Marín et al. **Role of the first WHO mutation catalogue in the diagnosis of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in the Valencia Region, Spain: a retrospective genomic analysis.** *The Lancet Microbe*. DOI: [doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00252-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00252-5)

Isidoro García / CSIC Comunicación – Comunidad Valenciana

comunicacion@csic.es