

# Mecanismos de resistencia a la colistina, la nitrofurantoína y la fosfomicina en Enterobacterales

(Mechanisms of resistance to colistin, nitrofurantoin and fosfomycin in Enterobacteriaceae)

Gian Carlo González-Carballo<sup>1</sup>, Cristina García-Marín<sup>2</sup>

## Resumen

Las enterobacterias son un grupo amplio y heterogéneo de bacilos Gram negativos que se aíslan de forma rutinaria en el laboratorio clínico y se asocian a una gran cantidad de cuadros clínicos. Aquellas resistentes a antibióticos de última línea, como a los carbapenémicos, representan un gran reto en los centros de salud. Ante la dificultad para tratar infecciones causadas por este tipo de bacterias, se ha retomado el uso de antimicrobianos clásicos como la colistina, la nitrofurantoína y la fosfomicina. El objetivo de este trabajo es detallar los principales mecanismos de resistencia para estos tres fármacos descritos en enterobacterias. Para ello, se efectuó una revisión bibliográfica de artículos científicos publicados entre los años 1999 y 2022, utilizando las bases de datos PubMed (NCBI), PLOS, Redalyc, Google Scholar y Science Direct. En este proceso, se usaron las palabras clave “Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae”, “colistin”, nitrofurantoin”, “fosfomycin”, “resistance” y “plasmids”. Se encontró que los mecanismos de resistencia son variados y abarcan fenómenos como modificación del sitio blanco, inactivación enzimática, impermeabilidad y eflujo. Además, los determinantes genéticos de resistencia se encuentran en cromosomas o en plásmidos. Conocer este tipo de información permite mejorar la vigilancia basada en el laboratorio, combatir el problema de resistencia a los antimicrobianos y optimizar el uso de estos antibióticos que forman parte del escaso arsenal para el tratamiento de ciertas infecciones causadas por microorganismos multidrogosresistentes.

**Descriptor:** Enterobacteriaceae resistentes a los carbapenémicos, colistina, nitrofurantoína, fosfomicina, plásmidos.

## Abstract

Enterobacteriaceae is a large and heterogeneous group of Gram-negative bacilli that are routinely isolated in the clinical laboratory and are associated with a large number of clinical conditions. Those resistant to last-line antibiotics, such as carbapenems, represent a great challenge in health-care centers. Given the difficulty in treating this type of infections, the use of old drugs such as colistin, nitrofurantoin and fosfomycin has been studied. The objective of this work is to detail the main resistance mechanisms described in Enterobacteriaceae for these three antibiotics. To do this, a survey of scientific articles from the years 1999 to

### Afiliación Institucional:

<sup>1</sup>Caja Costarricense de Seguro Social, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, Laboratorio Clínico. San José, Costa Rica.

 0000-0002-2188-4461

<sup>2</sup> Caja Costarricense de Seguro Social, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, Laboratorio Clínico. San José, Costa Rica.

 0000-0001-5841-9195

### Abreviaturas:

CRE, Enterobacterales resistentes a los carbapenémicos  
ITU, infección de tracto urinario  
L-Ara4N, 4-amino-4-desoxi-L-arabinosa  
LPS, lipopolisacárido  
pEtN, fosfoetanolamina

**Fuentes de apoyo:** No existe financiamiento externo y no representa gastos adicionales para la Caja Costarricense de Seguro Social.

**Conflictos de intereses:** No hay ningún conflicto de intereses.

✉ ggcarballo8@gmail.com



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

2022 was carried out using databases such as PubMed (NCBI), Google Scholar, PLOS, Redalyc and Science Direct. In this process, keywords “Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae”, “colistin”, nitrofurantoin”, “fosfomicin”, “resistance” and “plasmids” were used. Resistance mechanisms were found to be varied and involve phenomena such as target site modification, enzyme inactivation, impermeability, and efflux. In addition, the genetic determinants of resistance are found at the chromosomal level or in plasmids. Knowing this type of information makes it possible to improve laboratory-based surveillance, fight the problem of resistance to antibiotics and take care of these antibiotics, which are part of the scarce arsenal for the treatment of certain infections caused by multidrug-resistant microorganisms.

**Keywords:** Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, colistin, nitrofurantoin, fosfomicin, plasmids.

**Fecha de recibido:** 01, octubre, 2022

**Fecha de aceptado:** 21, junio, 2023

La familia *Enterobacteriaceae* es un amplio y heterogéneo grupo de bacilos Gram negativos que se aíslan de manera rutinaria en el laboratorio clínico y está constituida por muchos géneros, como *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*, entre otros. Su hábitat natural es el intestino de animales y seres humanos. Son agentes causales de muchas enfermedades como infecciones de tracto urinario, neumonía, infecciones de piel y tejidos blandos, meningitis y sepsis. De manera adicional, *Shigella*, *Salmonella* y las *E. coli* diarreogénicas se asocian a cuadros de gastroenteritis bacteriana.<sup>1,2</sup>

El incremento de la resistencia a los antibióticos es considerado una emergencia mundial. Las enterobacterias no escapan de este escenario. En particular, la resistencia a los carbapenémicos (CRE) ha sido catalogada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un problema prioritario debido al potencial de esos patógenos y la necesidad de desarrollar nuevas terapias antimicrobianas (World Health Organization. Prioritization of pathogens to guide discovery, research, and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. Geneva: WHO; 2017. [accesado 07-08-2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2017.12>). En los últimos años, la incidencia de CRE ha aumentado de un 1% a un 30% en salones de medicina y hasta un 60% en unidades de cuidados intensivos (UCI).<sup>3,4</sup> Como principales factores de riesgo, se ha citado el uso previo de antibióticos, la

admisión a la UCI o el empleo de procedimientos invasivos (catéteres, endoscopias, entre otros).<sup>5</sup>

Costa Rica no está exenta de esta situación. El Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA) ha publicado alertas sobre brotes por Enterobacterales productores de metalobetalactamasas de tipo NDM en hospitales nacionales, como el Hospital San Juan de Dios (Jiménez A, Duarte F, Baltodano P, Cordero E, Godínez A, Calderón M. “Caracterización de aislamientos de Enterobacterales MBL-NDM positivos asociados a un brote en pacientes del Hospital San Juan de Dios, mayo 2021” [Internet]. Tres Ríos, Costa Rica: INCIENSA; 2021. [accesado 1 de abril de 2023] Disponible en: [www.inciensa.sa.cr](http://www.inciensa.sa.cr)). Así mismo, como parte de la estrategia de vigilancia de laboratorio de la resistencia a los antimicrobianos, se ha registrado aislamiento de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* productoras de carbapenemasas de tipo NDM, IMP y VIM (Jiménez A, Chaverri J, Pérez C, Ramírez M, Bolaños H, Grupo de trabajo de la Estrategia para la Vigilancia de Laboratorio de la resistencia a los antimicrobianos en microorganismos de importancia en salud pública. “Informe técnico: Estrategia Vigilancia de laboratorio de la resistencia a los antimicrobianos de microorganismos de importancia en salud pública, 2018” [Internet]. Tres Ríos, Costa Rica: INCIENSA; 2020. [accesado 1 de abril de 2023] Disponible en: [www.inciensa.sa.cr](http://www.inciensa.sa.cr)).

El tratamiento de las infecciones por CRE representa un reto a nivel hospitalario. Una de las opciones que se ha explorado es el uso de

antibióticos de uso histórico como la colistina, la nitrofurantoína y la fosfomicina en monoterapia o terapia combinada.<sup>3,5</sup> En particular, la fosfomicina y la nitrofurantoína surgen como una opción para el manejo de las ITU no complicadas, ya que existe un alto porcentaje de resistencia a otras opciones de antimicrobianos orales no  $\beta$ -lactámicos.<sup>6,7</sup>

Ante el interés en el uso de estos fármacos, el objetivo de esta revisión es explorar los principales mecanismos de resistencia a la colistina, la nitrofurantoína y la fosfomicina presentes en las enterobacterias. Esto es de particular importancia ya que los plásmidos que acarrean determinantes de resistencia a los carbapenémicos también pueden albergar genes de resistencia a estos antimicrobianos.<sup>8</sup>

---

## Métodos

---

Se realizó una búsqueda de literatura científica relevante sobre los mecanismos de resistencia a la colistina, la nitrofurantoína y la fosfomicina en enterobacterias usando bases de datos como PubMed (NCBI), PLOS, Redalyc, Google Scholar y Science Direct. Para ello, se utilizaron palabras clave y términos DeCS como “Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae”, “colistin”, “nitrofurantoin”, “fosfomicin”, “resistance” y “plasmids”. Los artículos encontrados se clasificaron de acuerdo con el año de publicación y sólo se incluyeron aquellos de investigación y revisión. Para el trabajo se tomaron en cuenta únicamente los artículos publicados entre los años 1999 y 2022 de forma que se analizan trabajos clásicos y los avances más recientes en el tema.

### Mecanismos de resistencia a la colistina

La colistina es un polipéptido catiónico que pertenece al grupo de las polimixinas. Dentro de este grupo, se tienen cinco compuestos químicos diferentes, pero sólo la poliximina B y la colistina (polimixina E) se utilizan de forma clínica. En la naturaleza, es producida por la especie *Paenibacillus polymyxa*.<sup>9,10</sup> Por su mecanismo de acción, se considera un antibiótico bactericida. Este consiste en la unión al lipopolisacárido (LPS) de la membrana externa de bacterias Gram negativas. En primera instancia, provoca un desplazamiento del  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  que estabiliza esta estructura al interactuar

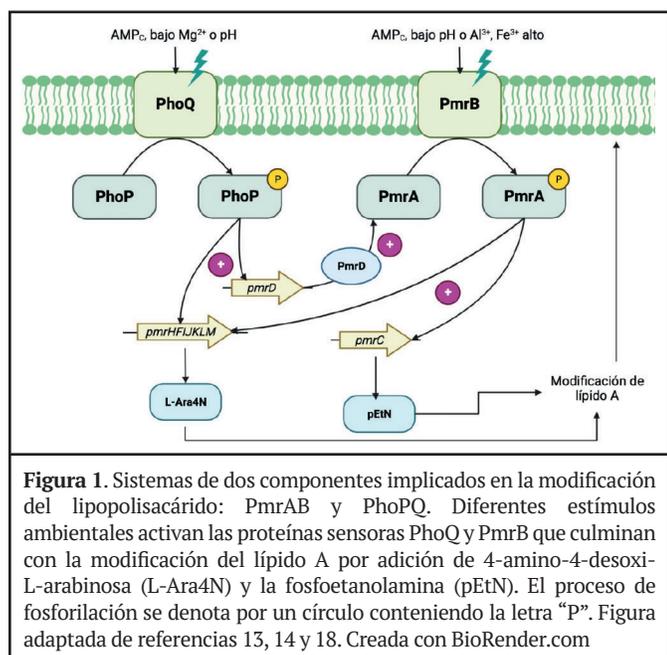
con los grupos fosfatos del lípido A. Esto permite que la colistina se inserte en la membrana. Como consecuencia, ocurre una permeabilización de la estructura, la incapacidad de retener el contenido intracelular y una lisis de la célula. Al unirse al lípido A, ejerce también un efecto antitoxina, lo que evita un choque endotóxico.<sup>11,12</sup>

En cuanto al espectro de acción, la colistina es activa frente a la mayoría de las enterobacterias como *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Salmonella* sp. y *Shigella* sp. Sin embargo, algunas especies presentan una resistencia intrínseca a la colistina como *Proteus* sp., *Providencia* sp., *M. morgani* y *S. marcescens*.<sup>9,13</sup>

La resistencia intrínseca, particularmente en *P. mirabilis* y *S. marcescens*, recae sobre el operón *arnBCADTEF* y el gen *eptB*. Cuando ocurre la expresión de estos elementos genéticos, la 4-amino-4-desoxi-L-arabinosa (L-Ara4N) y la fosfoetanolamina (pEtN) son incorporadas al LPS por el operón y el gen, de forma respectiva. Esta modificación provoca que la carga positiva del LPS aumente y que, como resultado, se reduzca la unión de la colistina a la membrana externa bacteriana. En *P. mirabilis* también se ha descrito el gen *eptC* que, de forma similar a *eptB*, participa en la modificación del LPS con pEtN.<sup>13,14</sup>

En relación con la resistencia adquirida a la colistina, no se conoce la prevalencia exacta. Sin embargo, el género *Enterobacter* muestra una tasa más alta (4-20%) que otros géneros como *Escherichia* y *Klebsiella* (aproximadamente <2% para cada uno).<sup>15</sup> La mayoría de los mecanismos se basan en la modificación del LPS. Para entender dichos mecanismos, se tienen que estudiar dos sistemas de componentes que regulan los procesos de modificación del LPS: PmrAB y PhoPQ (Figura 1). El primero consta del operón *pmrABC* que codifica por 3 proteínas: PmrA (proteína reguladora), PmrB (sensor citoplasmático unido a la membrana con actividad quinasa) y PmrC (proteína de membrana putativa). PmrB se activa por estímulos ambientales como una alta concentración de hierro ( $\text{Fe}^{3+}$ ), exposición a aluminio ( $\text{Al}^{3+}$ ) y pH ácido.<sup>11,13</sup> Cuando esto ocurre, PmrB fosforila y activa a PmrA que, a su vez, activa la regulación de los operones *pmrABC*, *pmrHFIJKLM* y el gen *pmrE*. La activación de estos últimos tres elementos genéticos lleva a la adición de L-Ara4N y pEtN al lípido A y, como consecuencia, a la modificación del LPS. Aquí se tiene el primer mecanismo de resistencia, ya que

mutaciones en los genes *pmrA* y *pmrB* llevan a una mayor expresión de *pmrABC*, *pmrHFIJLM* y *pmrE*.<sup>10,14</sup> Por lo tanto, el LPS se carga positivamente y se reduce la unión de la colistina.



Por otra parte, el sistema de dos componentes PhoPQ está formado por dos proteínas: PhoP (reguladora) y PhoQ (sensor con actividad quinasa). El sistema se ve activado por bajas concentraciones de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ , pH ácido o presencia de péptidos catiónicos antimicrobianos. Cuando esto ocurre, PhoQ fosforila y activa PhoP lo que activa el operón *pmrHFIJLM*. Asimismo, PhoP puede activar de forma directa o indirecta (por medio de la proteína conectora PmrD) a PmrA lo que también estimula transcripción de *pmrHFIJLM*. En razón de ello, se tiene una modificación del LPS por adición de L-Ara4N. Si existen mutaciones en los genes *phoP/Q*, se estimula todo este sistema, lo que lleva a resistencia a la acción de la colistina.<sup>15</sup> Mutaciones en ambos de los sistemas de dos componentes mencionados antes se han reportado en cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Salmonella* sp. resistentes a la colistina.<sup>14</sup>

Aunado a lo anterior, se tiene el gen *mgrB*, que codifica por una proteína que regula de forma negativa el sistema PhoPQ al inhibir la actividad quinasa de PhoQ. Si se tiene una inactivación de *mgrB* por inserciones, deleciones, mutaciones sin sentido o con cambio de sentido, se da una regulación al alta del sistema PhoPQ.<sup>11</sup> Como resultado, la bacteria adquiere resistencia a la colistina. Se ha observado que el cambio genético en *mgrB* es el mecanismo de

resistencia más prevalente en cepas de *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*. No obstante, también se ha identificado este mecanismo en aislamientos de *E. coli*.<sup>14</sup>

Mutaciones en los genes involucrados en la biosíntesis de LPS se han relacionado con resistencia a la colistina. Uno de ellos es el locus *ramA*, que consta de tres genes: *ramA*, *romA* y *ramR*. Las modificaciones genéticas en *ramA*, que llevan a un incremento en sus niveles, provocan una activación de genes involucrados en la biogénesis del lípido A, en especial *lpxC*, *lpxO* y *lpxL2*. Esto, a su vez, lleva a alteraciones en el lípido A que confieren resistencia a este antibiótico.<sup>11,16</sup> De igual manera, la resistencia a la colistina puede estar dada por bombas de eflujo, particularmente las proteínas Sap, KpnEF y AcrAB.<sup>15</sup> En el caso de KpnEF, además de la colistina, también disminuye la susceptibilidad a otros antimicrobianos como cefepime, ceftriaxona, eritromicina, rifampicina, tetraciclina y estreptomicina.<sup>17</sup>

Así mismo, la cápsula bacteriana limita la interacción de la colistina con la membrana externa de los Gram negativos. Se ha visto que modificaciones que regulen de forma positiva los genes que estimulan la producción de polisacárido capsular favorecen la resistencia al antimicrobiano.<sup>18</sup> Existen además dos reguladores de la formación de polisacárido capsular que están localizados en la membrana externa: Cpx (expresión del pili conjugativo) y Rcs (regulador de la síntesis de cápsula). Ambos se relacionan con resistencia a la colistina ya que activan la bomba de eflujo KpnEF y el sistema PhoPQ, respectivamente.<sup>15</sup> A nivel de membrana externa, un aumento en los niveles de la proteína H1 contribuye con la resistencia a la colistina ya que se reemplaza el  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$  en los sitios de unión del antibiótico. Sin embargo, este mecanismo se ha descrito más en otras bacterias, como *P. aeruginosa*.<sup>18</sup>

Los mecanismos de resistencia mencionados anteriormente corresponden a alteraciones genéticas. Hasta el momento, se ha descubierto sólo un mecanismo de resistencia mediado por plásmidos: el gen *mcr-1*. Este gen codifica por una enzima que modifica el lípido A mediante la adición de pEtN.<sup>14</sup> Además del *mcr-1*, se han descrito otros 8 homólogos (*mcr-2* a *mcr-9*). La sola presencia del gen *mcr-1*, sin presencia de otros mecanismos de resistencia, es suficiente para que la bacteria adquiera un fenotipo de resistencia a la colistina. Además de la transferencia horizontal que ocurre entre enterobacterias, los

plásmidos acarreadores del gen *mcr-1* cobran una alta importancia clínica ya que por lo general contienen genes de resistencia a una variedad de agentes antimicrobianos como  $\beta$ -lactámicos, fosfomicina, aminoglucósidos y quinolonas.<sup>11,14</sup>

Con la colistina ocurre un fenómeno conocido como heterorresistencia, en el que se tiene una subpoblación resistente al antibiótico contenida dentro de una población catalogada como susceptible. En el caso de este antimicrobiano, se tienen subpoblaciones que logran soportar una concentración de  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$  dentro de una población cuya concentración mínima inhibitoria (CMI) obtenida es  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ . Uno de los principales problemas de la heterorresistencia es que no es detectada por los métodos tradicionales de laboratorio utilizados para realizar la prueba de sensibilidad a la colistina. En países como EE. UU., se han realizado estudios que han demostrado que los aislamientos con heterorresistencia alcanzan un porcentaje mayor que los aislamientos resistentes y que muchos de ellos han sido mal clasificados como susceptibles por las metodologías tradicionales.<sup>13,19</sup>

Los mecanismos detrás de la heterorresistencia no están totalmente dilucidados, pero se ha observado que esta puede generarse por alteraciones en el sistema de dos componentes PhoPQ.<sup>20</sup> Las implicaciones clínicas de este fenómeno deben estudiarse más. Sin embargo, en experimentos con modelos murinos de infección utilizando aislamientos de *Klebsiella* y *Enterobacter*, se ha

demostrado que la heterorresistencia a la colistina puede llevar a fracaso terapéutico.<sup>21,22</sup>

### Mecanismos de resistencia a la nitrofurantoína

La nitrofurantoína es un antimicrobiano sintetizado a partir del nitrofurano. En el año 1953, fue aprobado su uso por la FDA para el tratamiento de la ITU no complicada ya que posee un amplio espectro contra bacterias Gram negativas y Gram positivas, se administra por vía oral, se absorbe rápidamente en el intestino delgado y es excretado por orina, donde alcanza una alta concentración (100 - 250  $\mu\text{g/mL}$ ).<sup>23,24</sup>

El mecanismo de acción de la nitrofurantoína no se conoce con claridad. No obstante, se sabe que a nivel intracelular debe ser modificado por nitrorreductasas para producir metabolitos reactivos que se unen a los ribosomas e inhiben enzimas involucradas en la síntesis de ADN, ARN y enzimas metabólicas. Sobre el cromosoma bacteriano, en particular, actúa formando aductos sobre el nitrógeno de la posición 2 de la desoxiguanosina. Esto provoca una inhibición de la ADN polimerasa y, como consecuencia, la muerte bacteriana.<sup>25</sup> En *E. coli* se describen dos tipos de nitrorreductasas: I (no sensibles al oxígeno) y II (sensibles al oxígeno). Las de tipo I están codificadas por los genes *nfsA* y *nfsB*.<sup>25</sup> La mayoría de los estudios de resistencia a la nitrofurantoína se han basado en esta bacteria, al ser el principal patógeno asociado con ITU. Los principales mecanismos de resistencia a este antibiótico están listados en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Principales mecanismos de resistencia a la nitrofurantoína registrados para los Enterobacterales		
Alteración genética	Mecanismo de resistencia	Observaciones
Deleciones, inserciones o sustituciones en los genes <i>nfsA</i> y <i>nfsB</i> .	Disminución en la formación de metabolitos tóxicos.	La inactivación de cualquiera de los dos genes es suficiente para generar altos niveles de resistencia.
Deleciones en el gen <i>ribE</i> que codifica por la enzima lumazina sintasa.	Disminución en la síntesis de flavín mononucleótido (FMN), cofactor importante de las nitrorreductasas de tipo I.	Encontrada en pocos aislamientos clínicos. La deleción posee un alto costo para el <i>fitness</i> bacteriano ya que afecta su tasa de crecimiento.
Presencia de la bomba de eflujo OqxAB.	Expulsión de diversos sustratos: <b>nitrofurantoína</b> , olaquinox, cloranfenicol, ciprofloxacina, ácido nalidíxico, trimetoprim y amonios cuaternarios.	Únicamente en compañía de modificaciones de los genes <i>nfsA</i> y <i>nfsB</i> posee la capacidad de potenciar la resistencia y aumentar los valores de la CMI. Diseminación por medio de transposones ( <i>Tn6010</i> ).

**Fuente:** Elaboración propia a partir de referencias 25-30.

La resistencia a la nitrofurantoína es un fenómeno que se debe comenzar a vigilar con mayor atención, sobre todo por el aumento en su uso dada la alta resistencia a otras opciones orales para el tratamiento de la ITU no complicada, como la ciprofloxacina, el trimetoprim/sulfametoxazol y los antibióticos  $\beta$ -lactámicos.<sup>23</sup> Adicional a lo anterior, se han obtenido aislamientos de enterobacterias resistentes a la nitrofurantoína a los que no se les ha encontrado ninguno de los determinantes genéticos anteriores, por lo que se requiere mayor investigación.<sup>27</sup> Cabe recordar que *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp. y *Morganella morganii* son resistentes intrínsecamente a este antimicrobiano.<sup>24</sup>

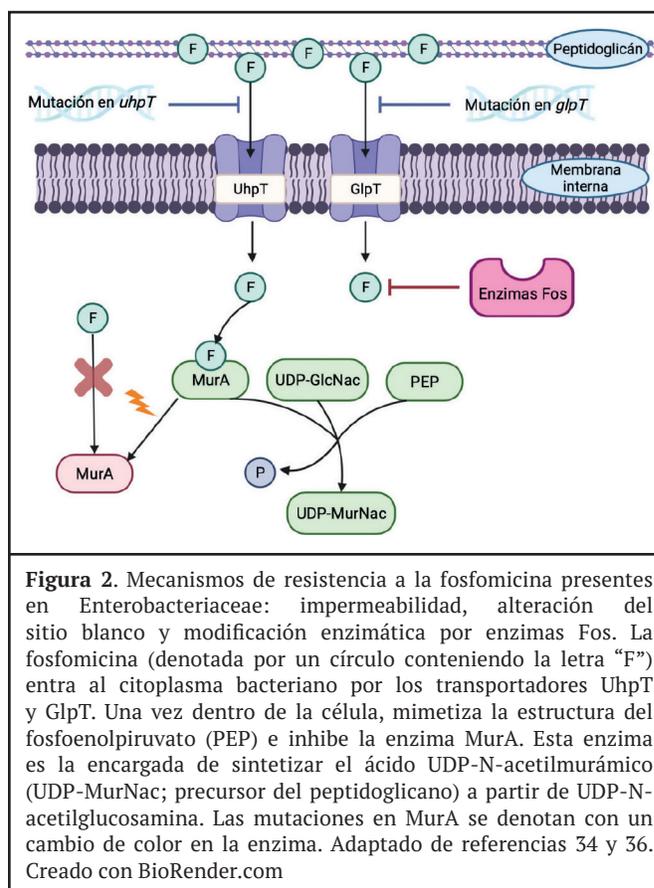
### Mecanismos de resistencia a la fosfomicina

La fosfomicina es un antibiótico derivado del ácido fosfónico y es producido por diversas especies de *Streptomyces* sp. y *Pseudomonas* sp. En su estructura química, posee un grupo epóxido y un grupo propílico. Se considera un antibiótico de amplio espectro que tiene buena actividad contra los patógenos urinarios más comunes, tanto Gram negativos como Gram positivos.<sup>10,31</sup> Su mecanismo de acción consiste en interferir con los pasos iniciales de la síntesis de peptidoglicán. Funciona como un análogo del fosfoenolpiruvato que se une a la enzima MurA. En el sitio activo de la enzima, forma un enlace covalente con un residuo de cisteína. Al inactivar la enzima, impide la formación del ácido-N-acetilmurámico y provoca una lisis de la bacteria.<sup>32,33</sup>

La fosfomicina se puede encontrar en varias presentaciones: intravenosa (en forma de sal disódica) y oral (combinada con una sal de calcio o formulada con trometamol). La presentación oral se encuentra aprobada por la FDA para el tratamiento de la ITU no complicada ya que se excreta casi totalmente por vía renal y alcanza una alta concentración en orina por más de 24 horas. En algunos países, la presentación intravenosa es usada en combinación con otros antibióticos para el tratamiento de infecciones por microorganismos multidrogosresistentes.<sup>32,34</sup> En la actualidad, una formulación intravenosa para el tratamiento de la ITU complicada está siendo revisada por la FDA.<sup>35,36</sup>

Para entender los mecanismos de resistencia a la fosfomicina (Figura 2) es necesario primero

estudiar los sistemas que permiten su ingreso hasta el citoplasma bacteriano, donde ejerce su acción bactericida. La entrada del antibiótico se da por el transportador del glicerol-3-fosfato (GlpT) y por el transportador de la glucosa-6-fosfato (UhpT), ya que la fosfomicina imita la estructura química de ambas moléculas. La expresión de ambos sistemas es inducida por sus substratos y requiere de la presencia de AMP.<sup>33,34</sup>



El primer mecanismo de resistencia a la fosfomicina consiste en deleciones, inserciones o mutaciones puntuales en los genes estructurales que codifican por los sistemas transportadores GlpT y UhpT. Esto provoca un bloqueo o una disminución de la entrada del antibiótico a la célula. Además, las variaciones se pueden dar en los genes reguladores de UhpT: *uhpA*, *uhpB* o *uhpC*.<sup>32</sup> Las alteraciones en *glpT*, *uhpT* o *uhpA* se observan con frecuencia en aislamientos clínicos, no así aquellas en los genes *uhpC* o *uhpB*. Experimentos de mutagénesis *in vitro* han demostrado que una alta proporción de las mutaciones en los genes *uhpC* y *uhpB* retienen la expresión del sistema UhpT, lo que podría explicar este fenómeno.<sup>34</sup>

Alteraciones en los genes *ptsI* (fosfotransferasa) y *cyxA* (adenilato ciclasa) llevan a una disminución en los niveles intracelulares de AMP<sub>C</sub>, por lo que se podrían relacionar con resistencia a la fosfomicina ya que reducen la expresión de los sistemas GltT y UhpT.<sup>33</sup> Sin embargo, a nivel clínico, estas mutaciones no se observan. Se ha visto que estas alteraciones genéticas pueden conducir a una perturbación en el metabolismo de los carbohidratos, por lo que tendrían un alto costo biológico. A parte de eso, también pueden disminuir la biosíntesis del pili y afectar la unión de las bacterias al epitelio urinario y, como consecuencia, mermar la virulencia.<sup>33,34</sup>

Modificaciones en el sitio blanco también han sido relacionadas con el desarrollo de resistencia a la fosfomicina. Una de estas mutaciones se da en la posición 115 de la enzima MurA en *E. coli* que provoca un cambio de cisteína por aspartato en el sitio activo. Con esta alteración, la enzima mantiene su actividad,

pero pierde la afinidad por la droga. Adicionalmente, otras sustituciones de aminoácidos también se han asociado a resistencia a la fosfomicina (Asp369Asn y Leu370Ile).<sup>33</sup> Este tipo de mecanismo de resistencia es muy raro de encontrar en aislamientos clínicos, lo que hace suponer que variaciones en la secuencia de MurA que alteran su afinidad por la fosfomicina también pueden llegar a afectar la biosíntesis de peptidoglicán en la bacteria.<sup>34</sup>

La fosfomicina provoca una modificación covalente de la enzima MurA, por lo que un aumento en la expresión de esta puede conllevar a un fenotipo resistente. Al contrario de las mutaciones en la enzima, se ha visto que el costo biológico de este mecanismo no es alto.<sup>34,37</sup> Incrementos en la expresión de MurA ya han sido registrados en ciertos aislamientos clínicos de *E. coli*.<sup>38</sup> El último mecanismo descrito es la inactivación de la fosfomicina por enzimas (ver Cuadro 2).

**Cuadro 2. Tipos de enzimas involucradas en la inactivación de la fosfomicina**

Metaloenzimas			
Enzima	Mecanismo de acción	Cofactores	Microorganismos
FosA	Glutación-S-transferasa que abre el grupo epóxido de la fosfomicina por la adición de un grupo sulfhidrilo.	Mn <sup>2+</sup> y K <sup>+</sup>	Enterobacterales, <i>Pseudomonas</i> y <i>Acinetobacter</i> . El gen <i>fosA3</i> es el de mayor diseminación en Enterobacterales.
FosB	Bacilitiol-S-transferasas que utiliza la L-cisteína o el bacilitiol como donador del grupo tiol para inactivar el antibiótico.	Mg <sup>2+</sup>	Bacterias Gram positivas, de forma cromosomal ( <i>Bacillus subtilis</i> ) o plasmídica ( <i>Staphylococcus</i> sp. y <i>Enterococcus</i> sp.).
FosX	Hidrolasas que rompen el grupo epóxido de la fosfomicina por medio de la adición de H <sub>2</sub> O.	Mn <sup>2+</sup>	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Brucella melitensis</i> y <i>Clostridium botulinum</i>
Quinasas			
Enzima	Mecanismo de acción	Cofactores	Microorganismos
FomA y FomB	Inactivación del antibiótico por conversión a fosfomicina monofosfato y fosfomicina difosfato.	Mg <sup>2+</sup>	<i>S. wedmorensis</i> y <i>S. fradiae</i>
FosC	Inactivación del antibiótico por conversión a fosfomicina monofosfato.		<i>P. syringae</i>

**Fuente:** Elaboración propia a partir de referencias 31-34.

En enterobacterias, los genes que codifican por enzimas modificadoras de fosfomicina se encuentran frecuentemente en plásmidos, transposones o contenidos en integrones. Se ha visto que las secuencias de inserción (IS) son importantes en

su diseminación. En el caso de *fosA3*, la *IS26* es un elemento clave. El principal reto es que los plásmidos que contienen los genes *fos* usualmente acarrean genes que confieren resistencia a otros antibióticos como aminoglucósidos, β-lactámicos, fluoroquinolonas,

entre otros. Esto provoca que la resistencia a la fosfomicina se pueda coseleccionar por la presión selectiva de otros antibióticos.<sup>8,39</sup> Por ejemplo, se han descrito aislamientos de *E. cloacae* con plásmidos que acarrean simultáneamente genes de resistencia a carbapenémicos ( $bla_{NDM-1}$ ), aminoglicósidos (*armA*) y fosfomicina (*fosA3*).<sup>40</sup> Sumado a eso, se han encontrado aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a los carbapenémicos portando genes  $bla_{KPC}$ ,  $bla_{NDM}$ ,  $bla_{IMP}$  en conjunto con *fosA3*.<sup>41</sup>

Las infecciones por CRE representan un desafío para el personal de salud ya que las opciones terapéuticas son escasas. Ante la dificultad que implica el desarrollo de nuevos antimicrobianos o de adquirir los de última línea para ciertos sistemas de salud, se ha puesto la mirada otra vez en fármacos de uso histórico como la colistina, la nitrofurantoína y la fosfomicina.

Un incremento en el uso de estos antimicrobianos representa un aumento en la selección de cepas que posean mecanismos de resistencia. Para los tres antibióticos, se ha observado que los mecanismos son variados y abarcan modificaciones del sitio blanco, inactivación enzimática de la droga, impermeabilidad y eflujo. Adicionalmente, los determinantes genéticos de resistencia se pueden encontrar a nivel cromosomal o en plásmidos.

La vigilancia basada en el laboratorio es fundamental para combatir el problema de la resistencia a los antibióticos. Conocer los determinantes genéticos, los mecanismos y la frecuencia de las resistencias, así como la posibilidad de transferencia horizontal entre microorganismos, permite mejorar este proceso de forma considerable. Por ejemplo, se pueden dar alertas oportunas que instauren modificaciones terapéuticas o medidas de aislamiento requeridas. De esta forma, se puede optimizar el uso de antimicrobianos como la colistina, la nitrofurantoína y la fosfomicina que forman parte del escaso repertorio para algunas infecciones causadas por microorganismos multidrogoresistentes, como las CRE.

---

## Referencias

---

- Janda JM, Abbott SL. The changing face of the family Enterobacteriaceae (Order: "Enterobacterales"): new members, taxonomic issues, geographic expansion, and new diseases and disease syndromes. *Clin Microbiol Rev.* 2021; 34:e00174-20. DOI: 10.1128/CMR.00174-20
- Morales-López S, Yepes JA, Prada-Herrera JC, Torres-Jiménez A. Enterobacteria in the 21<sup>st</sup> century: a review focused on taxonomic changes. *J Infect Dev Ctries.* 2019; 13:265-273. DOI: 10.3855/jidc.11216
- Tilahun M, Kassa Y, Gedefie A, Ashagire M. Emerging carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection, its epidemiology and novel treatment options: a review. *Infect Drug Resist.* 2021; 14:4363-4374. DOI: 10.2147/IDR.S337611
- Kotb S, Lyman M, Ismail G, El Fattah MA, Girgis SA, Etman A, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Egyptian intensive care units using National Healthcare-associated infections using surveillance data, 2011-2017. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020; 9:2. DOI: 10.1186/s13756-019-0639-7
- Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis.* 2016; 29:583-594. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000314
- Gardiner BJ, Stewardson AJ, Abbott IJ. Nitrofurantoin and fosfomicin for resistant tract urinary infections: old drugs of emerging problems. *Aust Prescr.* 2019; 42:14-19. DOI: 10.18773/austprescr.2019.002
- Sánchez GV, Baird AMG, Karlowky JA, Master RN, Bordon JM. Nitrofurantoin retains antimicrobial activity against multidrug-resistant urinary *Escherichia coli* from US outpatients. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69:3259-3262. DOI: 10.1093/jac/dku282
- Sherry N, Howden B. Emerging Gram negative resistance to last-line antimicrobial agents fosfomicin, colistin and ceftazidime-avibactam – epidemiology, laboratory detection and treatment implications. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018; 16:289-306. DOI: 10.1080/14787210.2018.1453807
- Bialvaei AZ, Samadi-Kafil H. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31:707-721. DOI: 10.1185/03007995.2015.1018989
- Hamel M, Rolain JM, Baron SA. The history of colistin resistance mechanisms in bacteria: progress and challenges. *Microorganisms.* 2021; 9:442. DOI: 10.3390/microorganisms9020442
- Andrade FF, Silva D, Rodrigues A, Pina-Vaz C. Colistin update on its mechanism of action and resistance, present and future challenges. *Microorganisms.* 2020; 8:1716. DOI: 10.3390/microorganisms8111716
- Janssen AB, van Schaik W. Harder, better, faster, stronger: colistin resistance mechanisms in *Escherichia coli*. *PLoS Genet.* 2021; 17:e1009262. DOI: 10.1371/journal.pgen.1009262
- Gogry FA, Siddiqui MT, Sultan I, Rizwanul Haq QM. Current update on intrinsic and acquired colistin resistances

- mechanisms in bacteria. *Front Med.* 2021; 8:677720. DOI: 10.3389/fmed.2021.677720
14. Aghapour Z, Gholizadeh P, Ganbarov K, Bialvaei AZ, Mahmood SS, Tanomand A, *et al.* Molecular mechanisms related to colistin resistance in Enterobacteriaceae. *Infect Drug Resist.* 2019; 12:956-975. DOI: 10.2147/IDR.S199844
  15. Zong Z, Feng Y, McNally A. Carbapenem and colistin resistance in *Enterobacter*: determinants and clones. *Trends Microbiol.* 2021; 29:473-476. DOI: 10.1016/j.tim.2020.12.009
  16. De Majumdar S, Yu J, Fookes M, McAteer SP, Llobet E, Finn S, *et al.* Elucidation of the RamA regulon in *Klebsiella pneumoniae* reveals a role in LPS regulation. *PLoS Pathog.* 2015; 11:e1004627. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004627
  17. Srinivasan VB, Rajamohan G. KpnEF, a new member of the *Klebsiella pneumoniae* cell envelope stress response regulon, is an SMR-type efflux pump involved in broad-spectrum antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57:4449-4462. DOI: 10.1128/AAC.02284-12
  18. Falagas ME, Rafailidis PI, Matthaiou, DK. Resistance to polymyxins: mechanisms, frequency and treatment options. *Drug Resist Updat.* 2010; 13:132-138. DOI: 10.1016/j.drup.2010.05.002
  19. Band VI, Satola SW, Smith RD, Hufnagel DA, Bower C, Conley AB, *et al.* Colistin heteroresistance is largely undetected among carbapenem-resistant Enterobacterales in the United States. *mBio.* 2021; 12:e02881-20. DOI: 10.1128/mBio.02881-20
  20. Jayol A, Nordmann P, Brink A, Poirel L. Heteroresistance to colistin in *Klebsiella pneumoniae* associated with alterations in the PhoPQ regulatory system. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59:2780-2784. DOI: 10.1128/AAC.05055-14
  21. Band VI, Crispell EK, Napier BA, Herrera CM, Tharp GK, Vavikolanu K, *et al.* Antibiotic failure mediated by a resistant subpopulation in *Enterobacter cloacae*. *Nat Microbiol.* 2016; 1:16053. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.53
  22. Band VI, Satola SW, Burd EM, Farley MM, Jacob JT, Weiss DS. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* exhibiting clinically undetected colistin heteroresistance leads to treatment failure in a murine model of infection. *mBio.* 2018; 9:e02448-17. DOI: 10.1128/mBio.02448-17
  23. Hutter A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70:2456-2464. DOI: 10.1093/jac/dkv147
  24. Shakti L, Veeraghavan B. Advantage and limitations of nitrofurantoin in multi-drug resistant Indian scenario. *Indian J Med Microbiol.* 2015; 33:477-481. DOI: 10.4103/02550857.167350
  25. Zhang X, Zhang Y, Wang F, Wang C, Chen L, Liu H, *et al.* Unraveling the mechanisms of nitrofurantoin resistance and epidemiological characteristics among *Escherichia coli* clinical isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 52:226-232. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.04.021
  26. Sandegren S, Lindqvist A, Kahlmeter G, Andersson DI. Nitrofurantoin resistance mechanism and fitness cost in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62:495-503. DOI: 10.1093/jac/dkn222
  27. Solórzano-Puerto A, López-Machado I, Albertuz-Crespo M, Martínez-González LJ, Gutiérrez-Fernández J. Characterization of fosfomicin and nitrofurantoin resistance mechanisms in *Escherichia coli* isolated in clinical urine samples. *Antibiotics.* 2020; 9:534. DOI: 10.3390/antibiotics9090534
  28. Vervoort J, Xavier BB, Stewardson A, Coenen S, Godycki-Cwirko M, Adriaenssens N, *et al.* An *in vitro* deletion in *ribE* encoding lumazine synthase contributes to nitrofurantoin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58:7225-7233. DOI: 10.1128/AAC.03952-14
  29. Sekyere JO. Genomic insights into nitrofurantoin resistance mechanisms and epidemiology in clinical Enterobacteriaceae. *Future Sci OA.* 2018; 4:FSO293. DOI: 10.4155/fsoa-2017-0156
  30. Ho PL, Ng KY, Lo WU, Law PY, Lai LY, Wang Y, *et al.* Plasmid-mediated OqxAB is an important mechanism for nitrofurantoin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 60:537-543. DOI: 10.1128/AAC.02156-15
  31. Silver LL. Fosfomicin: mechanism and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017; 7:a025262. DOI: 10.1101/cshperspect.a025262
  32. Tajik S, Shokri F, Rostamnezhad M, Khoshnood S, Mortazavi SM, Sholeh M, *et al.* Fosfomicin: a look at its various aspects. *Gene Reports.* 2020; 19:100640. DOI: 10.1016/j.genrep.2020.100640
  33. Falagas ME, Athanasiaki F, Voulgaris GL, Triarides NA, Vardakas KZ. Resistance to fosfomicin: mechanisms, frequency and clinical consequences. *Int J Antimicrob Agents.* 2019; 53:22-28. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.013
  34. Castañeda-García A, Blásquez J, Rodríguez-Rojas A. Molecular mechanisms and clinical impact of acquired and intrinsic fosfomicin resistance. *Antibiotics.* 2013; 2:217-236. DOI: 10.3390/antibiotics2020217
  35. Kaye KS, Rice LB, Dane AL, Stuts V, Sagan O, Fedosiuk E, *et al.* Fosfomicin for injection (ZT1-01) versus piperacillin-tazobactam for the treatment of complicated urinary tract infection including acute pyelonephritis: ZEUS, a phase 2/3 randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2019; 69:2045-2056. DOI: 10.1093/cid/ciz181
  36. Zheng D, Bergen PJ, Landersdorfer CB, Hirsch EB. Differences in fosfomicin resistance mechanisms between *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacterales. *Antimicrob*

- Agents Chemother. 2022; 66:e01446-21. DOI: 10.1128/AAC.01446-21
37. Couce A, Briales A, Rodríguez-Rojas A, Costas C, Pascual A, Blázquez J. Genomewide overexpression screen for fosfomycin resistance in *Escherichia coli*: MurA confers clinical resistance at low fitness cost. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56:2767-2769. DOI: 10.1128/AAC.06122-11
38. Horii T, Kimura T, Sato K, Shibayama K, Ohta M. Emergence of fosfomycin-resistant isolates of shiga-like toxin-producing *Escherichia coli* O26. Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43:789-793. DOI: 10.1128/aac.43.4.789
39. Zurfluh K, Treier A, Schmitt K, Stephan R. Mobile fosfomycin resistance genes in Enterobacteriaceae – an increasing threat. Microbiologyopen. 2020; 9:e1135. DOI: 10.1002/mbo3.1135
40. Liu C, Qin S, Xu H, Xu L, Zhao D, Liu X, et al. New Delhi metallo-β-lactamase 1 (NDM-1), the dominant carbapenemase detected in carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* from Hernan province, China. PLoS ONE. 2015; 10:e0135044. DOI: 10.1371/journal.pone.0135044
41. Liu P, Chen S, Wu ZY, Qi M, Li XY, Liu CX. Mechanisms of fosfomycin resistance in clinical isolates of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. J Glob Antimicrob Resist. 2020; 22:238-243. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.12.019