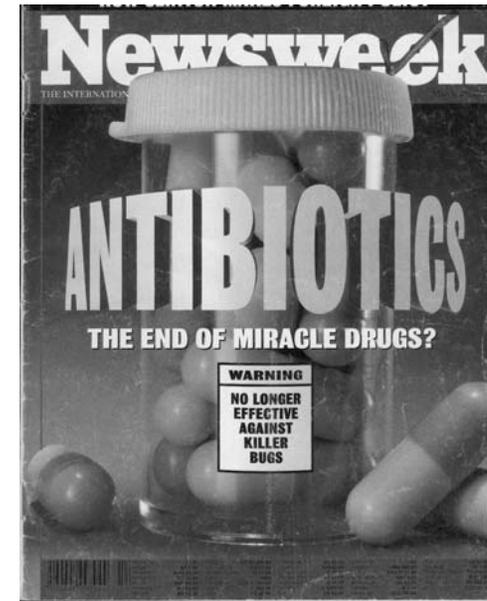


Resistencia de Microorganismos a Agentes Antimicrobianos

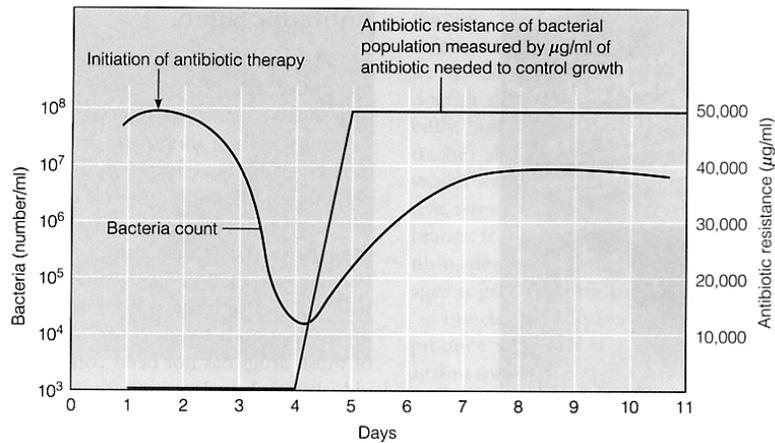
Mecanismos de Transmisión de Resistencia



Orígenes de la resistencia

- Por definición un antibiótico es un metabolito producido por una bacteria o un hongo que a baja concentración puede inhibir el crecimiento de bacterias
- La mayoría de los antibióticos utilizados derivan de compuestos producidos por bacterias y hongos del suelo
- Por lo tanto, la flora microbiana del suelo desarrolló mecanismos para defenderse de la actividad de los antibióticos, es decir son mecanismos naturales, anteriores al uso clínico de los antibióticos

- Resistencia intrínseca
 - la bacteria no tiene la molécula/reacción enzimática que es el blanco del antibiótico
 - el antibiótico no puede ingresar al interior de la bacteria.
 - es especie específica y género específica
- Resistencia adquirida
 - se debe a la adquisición de genes que codifican para resistencia o a la mutación de algunos genes (generalmente genes de las proteínas blanco)
 - es una propiedad específica de cada cepa



Ejemplo: Cepas de *Shigella* resistentes a antibióticos en un hospital japonés

Año	# Strains tested	Sm	Tc	Cm	Sm + Cm	Sm + Tc	Cm + Tc	Sm, Cm & Tc
1953	4900	5	2	0	0	0	0	0
1954	4876	11	0	0	0	0	0	0
1955	5327	4	0	0	0	0	0	1
1956	4399	8	4	0	0	0	1	0
1957	4873	13	46	0	2	2	0	37
1958	6563	18	20	0	7	2	0	193
1959	4071	16	32	0	71	0	0	74
1960	3396	29	36	0	61	9	7	308

Mecanismos de Resistencia: como se defienden las bacterias

- **Modificación química del antibiótico:** Ej β -lactamasas, CAT
- **Modificación de la molécula blanco:** Ej Eritromicina, quinolonas
- **Disminución de la acumulación intracelular del antibiótico**
 - se impide la entrada: Ej Vancomicina
 - aumenta el eflujo: Ej Tetraciclinas
- **Establecimiento de una ruta metabólica alternativa:** Ej Sulfas

Efecto de la resistencia sobre las dosis

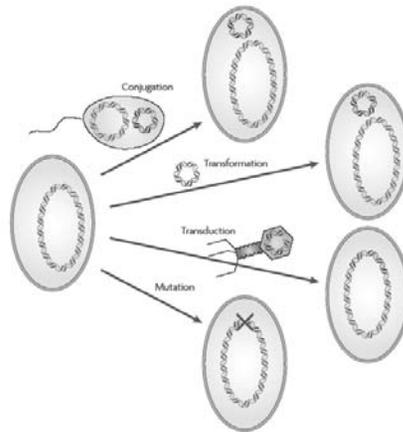
El valor de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) puede aumentar desde 5 hasta 100 veces.

→ Cuando la resistencia se adquiere por mutación la CIM aumenta 3 a 5 veces

→ Cuando la resistencia se adquiere por transmisión horizontal de genes, la CIM generalmente aumenta 50 a 100 veces

Mecanismos de ADQUISICIÓN de Resistencia a Antibióticos

- Mutación de genes existentes, especialmente en genes de “housekeeping”
- Adquisición de genes nuevos, mediante procesos de transferencia genética



Mecanismos de adquisición de genes de resistencia a Antibióticos

¿Donde están los genes codificantes?

1. Secuencias de Inserción
2. Transposones
3. Cassettes Génicos e Integrones

¿Como se transfieren de una bacteria a otra?

Por transferencia genética y recombinación: corte y empalme entre dos moléculas de DNA

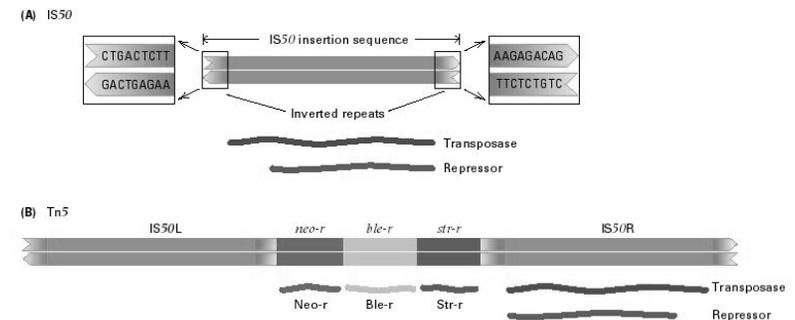
Mecanismos:

1. Transformación
2. Conjugación
3. Transducción

Existen elementos genéticos que pueden transponerse es decir son capaces de moverse de un DNA a otro. Están presentes en copias múltiples

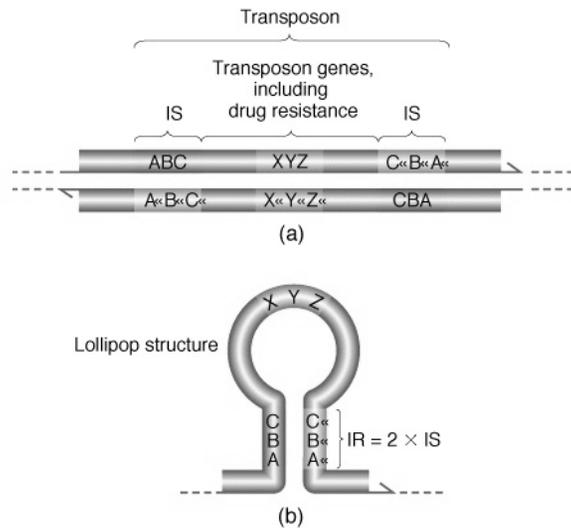
Secuencias de Inserción (IS) = elementos genéticos móviles pequeños que contienen una enzima, transposasa que cataliza la transferencia del este DNA y sólo uno o dos genes más que regulan la transposición

Transposón (Tn) = IS que contiene múltiples genes bacterianos

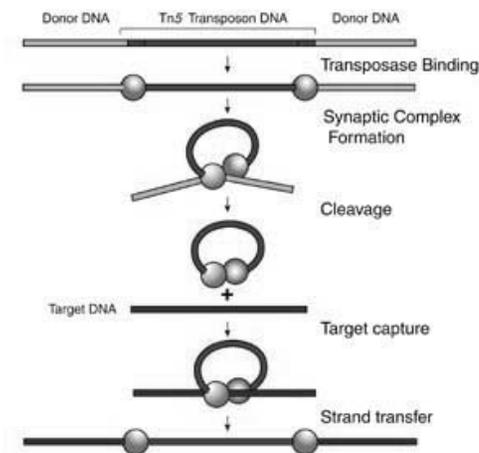


A. Secuencia de Inserción (IS) 50

B. Transposón, Tn5



Transposones



El transposon se auto-escinde formando un intermediario circular

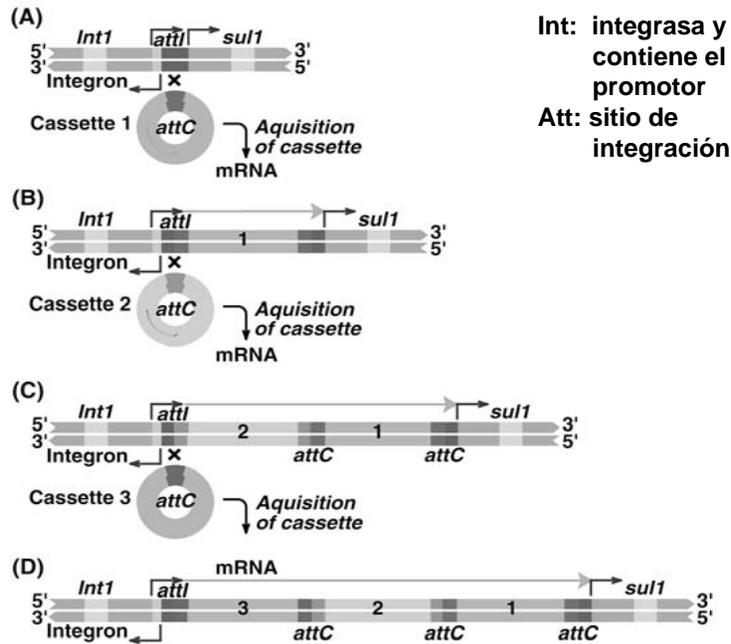
No se puede replicar por sí mismo

Integrones y cassettes de resistencia a antibióticos

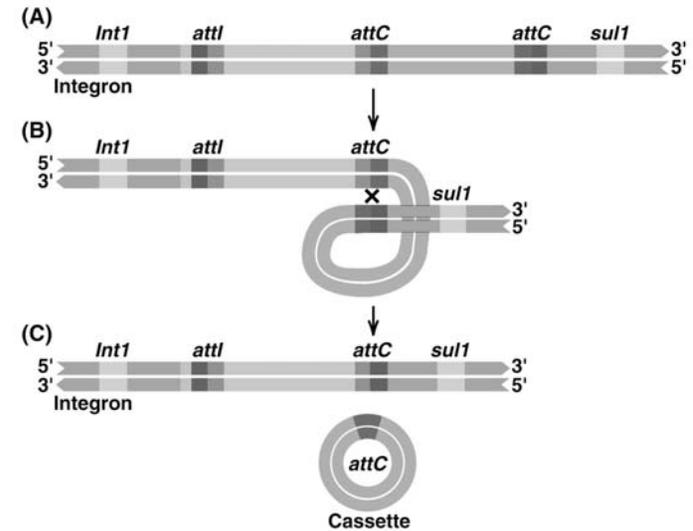
- **Integrones:** unidades genéticas que son capaces de capturar, ensamblar y expresar múltiples resistencias a antibióticos, mediante recombinación sitio específica
- Los integrones permiten que otras secuencias con sitios de reconocimiento semejantes se incorporen al integrón por recombinación
- **Cassette** es un DNA circular que codifica una resistencia a antibiótico y esta región esta flanqueada por un sitio de reconocimiento para un integrón
- No se pueden replicar por si mismos

Cassettes

- **DNA** de pequeños compuestos por un solo gen y una zona de recombinación específica (llamada elemento de 59pb)
- No se replica en forma autónoma
- Normalmente se encuentra integrados en un sitio específico en un integrón
- Se pueden movilizar a través de recombinación catalizada por una integrasa del integrón

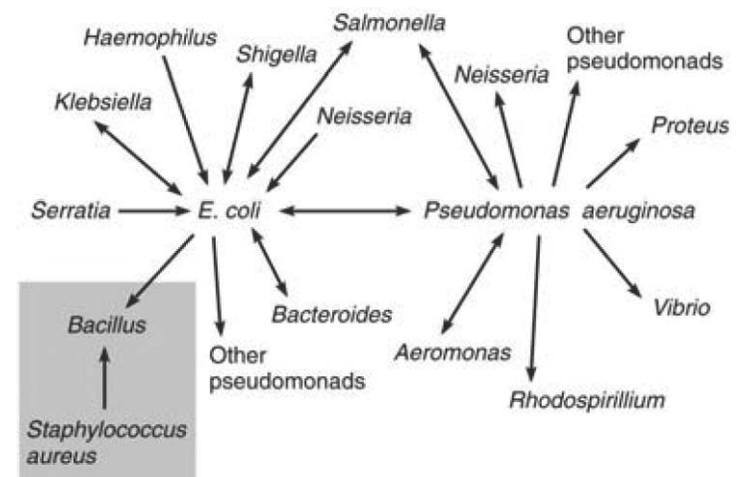


Salida de un cassette



RECOMBINACIÓN

- **Conjugación:** Proceso por el cual se transfiere DNA desde una célula donante a una célula receptora a través de un contacto célula - célula.
- **Transducción:** transferencia de DNA entre dos bacterias mediante un bacteriófago como vector
- **Transformación:** transferencia de DNA libre a una bacteria receptora



Plasmidios

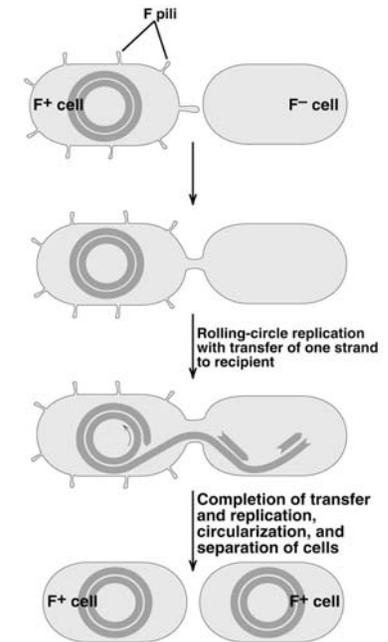
- DNA Extracromosomal, doble hebra, circular
- Capaz de replicarse independientemente de la replicación del DNA cromosomal
- Pueden estar en copias múltiples
- Pueden llevar más de 1 gen de resistencia
- Pueden ser conjugativos (auto-transmisibles)

Conjugación:

La célula que lleva el plasmidio se llama F+

La receptora es F-

Como resultado de cruzamiento ambas son F+



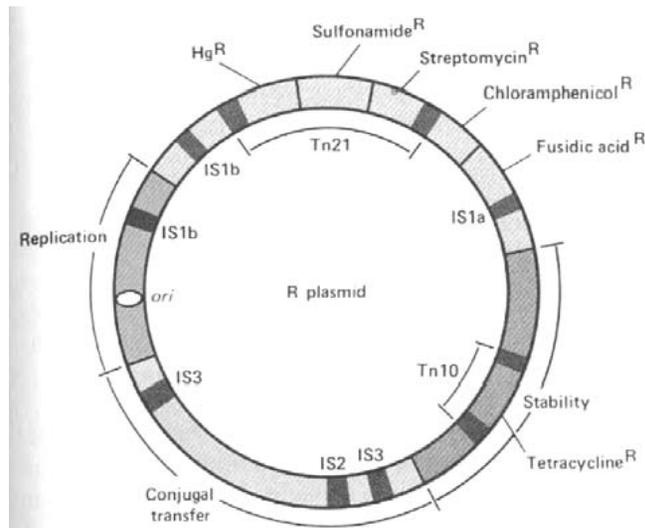
Conjugación:

El plasmidio también puede ser R es decir plasmidio de resistencia.

Lleva los genes que codifican las enzimas que confieren resistencia. La bacteria que lo lleva logra sobrevivir en un medio que tiene el antibiótico

El resultado de un cruzamiento entre una cepa R+ con una cepa que no tienen el plasmidio es que ambas bacterias son R+

- Plasmidios R : En el tiempo el plasmidio acumula más de un gen de resistencia, se transforma en un plasmidio de multi-resistencia es decir codifica resistencia para varios antibióticos simultáneamente
- Estos plasmidios se mantienen en la célula mientras exista antibiótico en el medio
- Se pueden perder en condiciones de ausencia del antibiótico por lo tanto la bacteria puede volver a ser sensible



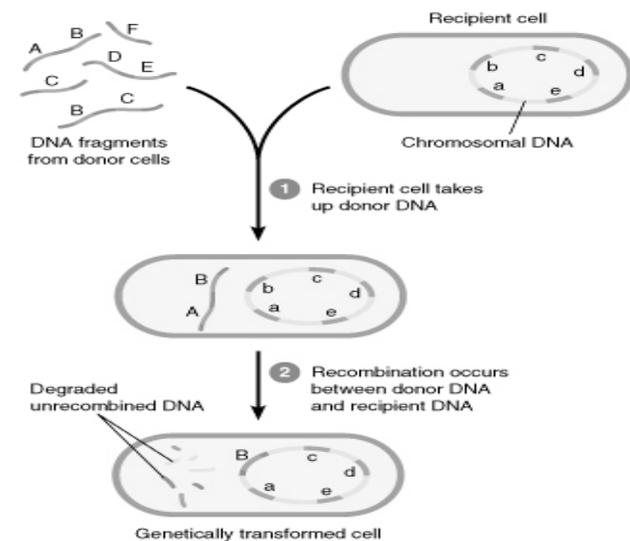
Lo que ocurre es que en el plasmidio se acumulan distintos transposones que contienen múltiples genes de resistencia a antibióticos

o pueden contener transposones que contienen integrones que han adquirido cassettes de resistencia múltiple

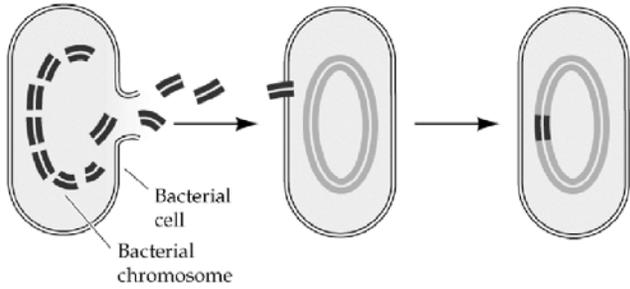
Límites de la diseminación de genes de resistencia de plasmidios y transposones

- Incompatibilidad del plasmidio transferido con los plasmidios presentes en la célula
- Replicación deficiente en la nueva célula
- Presencia de sistema de restricción modificación en la nueva célula
- Expresión reducida de los genes de resistencia

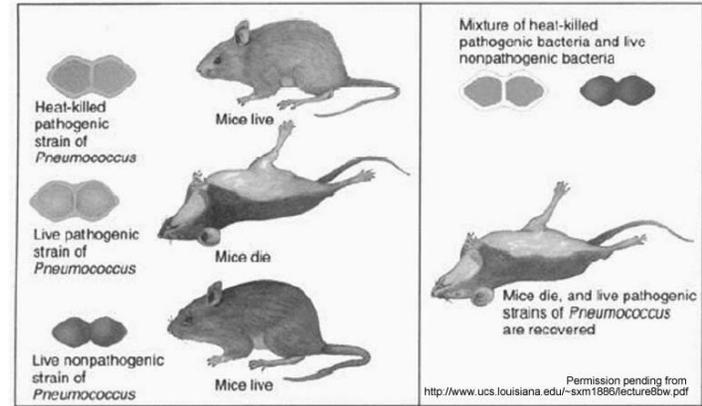
Transformación



Transformation

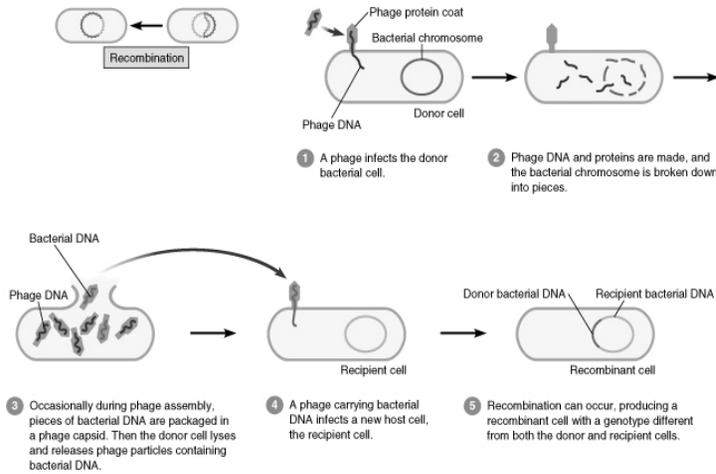


Transformación

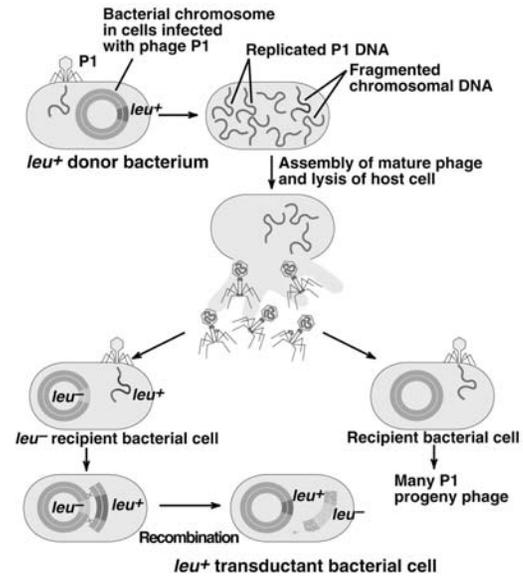


Cepa capsulada, patógena → ← Cepa no capsulada, no patógena

Transducción



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.



Factores que contribuyen al problema de la resistencia a antibióticos

- Venta libre de antibióticos, sin receta médica
- Automedicación y uso no adecuado de la droga o dosis incorrecta.
- Falsificación de medicamentos
- Prescripción no adecuada de antibióticos por ejemplo para enfermedades virales
- Tratamientos incompletos Ej Tuberculosis
- Demanda de antibióticos por pacientes para infecciones triviales o no bacterianas

Ejemplos de uso no humano de agentes antimicrobianos

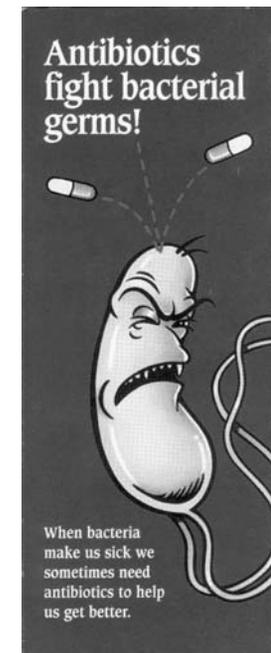
- Producción animal
- Acuicultura
- En agricultura, protección contra bacterias fitopatógenas
- Uso industrial, limpieza de cañerías

Resistencia a antibióticos: Bacterias preocupantes

- Enterobacteriaceae
- Acinetobacter
- *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA)
- Enterococos resistentes a Vancomicina
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Mycobacterium tuberculosis*

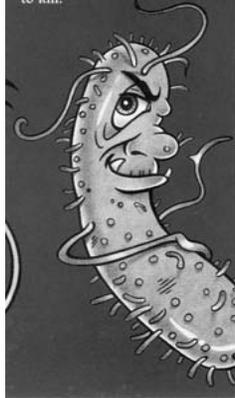
APUA

Alliance for the Prudent Use
of Antibiotics



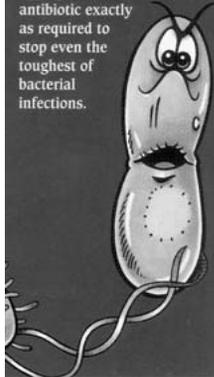
Germs are smart...

They develop resistance to the medicine we take and are tougher to kill.



... we are smarter!

With our doctor's help we are able to take the appropriate antibiotic exactly as required to stop even the toughest of bacterial infections.



HAGAMOS UN COMPROMISO



¡USEMOS bien los ANTIBIOTICOS!



EXISTEN MUCHOS TIPOS DE BACTERIAS Y NO TODAS SE DESTRUYEN CON UN MISMO ANTIBIOTICO

SOLO A TRAVES DE UN DIAGNOSTICO MEDICO SE PUEDE RECETAR EL ANTIBIOTICO ADECUADO

Memorice estos cuatro NO

NO use antibióticos por su cuenta

Estos requieren de un diagnóstico, el que identifica el tipo de bacteria que lo está atacando, y de un tratamiento apropiado.

NO repita un tratamiento de antibióticos

Aunque los síntomas sean similares, la bacteria puede ser distinta

NO guarde antibióticos en su hogar

Estos tienen fecha de vencimiento y condiciones específicas de almacenamiento que influyen en su posterior efecto.

NO recomiende antibióticos a familiares o amigos

Solo el médico está capacitado para recetar el antibiótico adecuado

NO ponga en riesgo su SALUD

Los antibióticos son y serán nuestros aliados, siempre y cuando los usemos correctamente.

El mal uso los convierte en enemigos de su salud y de su familia.

Recuerde que su médico tiene el deber de informarle acerca de su enfermedad.

Los resfríos y las gripes son provocados por virus

Si solo está agripado, de nada le servirá tomar antibióticos.

Ningún virus se muere con antibióticos



Instituto de Salud Pública de Chile