Universidad de Chile
Facultad de Medicina
Instituto de Ciencias Biomédicas ICBM
Programa de Microbiología y Micología

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Cecilia Toro V. PhD
2008

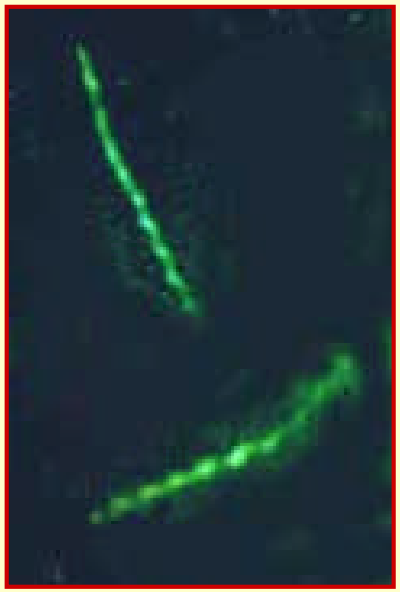
Antecedentes Históricos

Paul Ehrlich

Creó en 1908 el primer compuesto químico sintético (**Salvarsan**) que podía curar una enfermedad,

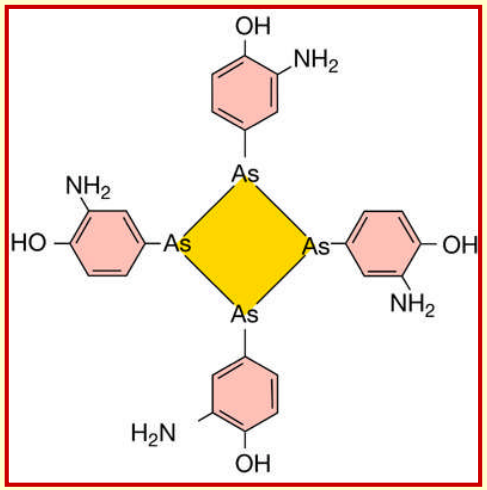
la sífilis (*Treponema pallidum*)

"Deben existir sustancias que, administradas al organismo humano, puedan ir a atacar a estructuras propias del parásito o microorganismo, sin afectar los procesos normales del cuerpo humano"

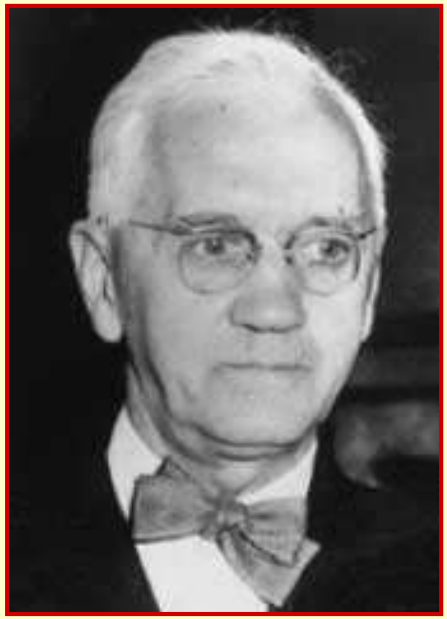


Estructura química del Salvarsan

("La bala mágica")

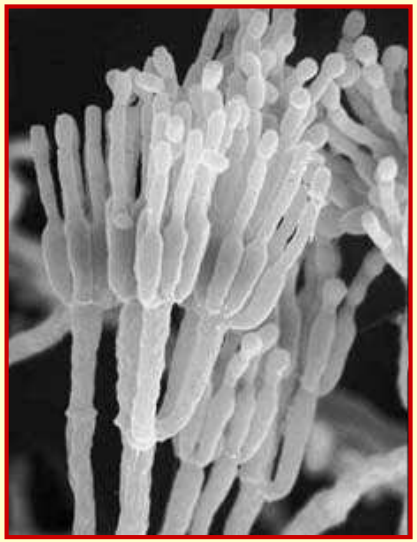


Antecedentes Históricos



Alexander Fleming

Descubrimiento de los **antibióticos (1928):**
Observó que el hongo *Penicillium notatum* impedía el crecimiento de *Staphylococcus aureus*



El hongo *Penicillium notatum* impide el crecimiento de *Staphylococcus aureus...*

Foto original tomada por Fleming

Foto actual

Generalidades sobre antimicrobianos

- **Antimicrobiano:**

Sustancia química capaz de actuar sobre los microorganismos, inhibiendo su crecimiento o destruyéndolos.

- **Antibiótico:**

Sustancia química producida por el metabolismo de organismos vivos, principalmente hongos microscópicos y bacterias, que posee la propiedad de inhibir el crecimiento o destruir bacterias.

Condiciones que requieren los antimicrobianos

1. **Especificidad:** espectro unión a un sitio específico de la bacteria
2. **Potencia biológica:** concentración del Ab capaz de ejercer la acción específica
3. **Toxicidad selectiva:** actividad máxima sobre el microorganismo sin afectar la célula hospedera
4. **Buena distribución tisular:** no todos los antibióticos tienen la misma llegada a todos los sitios de excreción
5. **Estables, de bajo costo y fáciles de administrar**

Clasificación de los antibióticos

1. Según su origen
2. Según su actividad sobre los gérmenes
3.- Según su espectro de acción
4. Según su mecanismo de acción
5. Según su estructura química

1. Según su origen

A) Biológico:

penicilina,
polimixina,
cloranfenicol

B) Sintético: compuestos cuyos núcleos naturales son totalmente sintetizados en el laboratorio

quinolonas
trimetoprim
sulfas

C) Semisintético:

cefalosporinas,
ampicilina

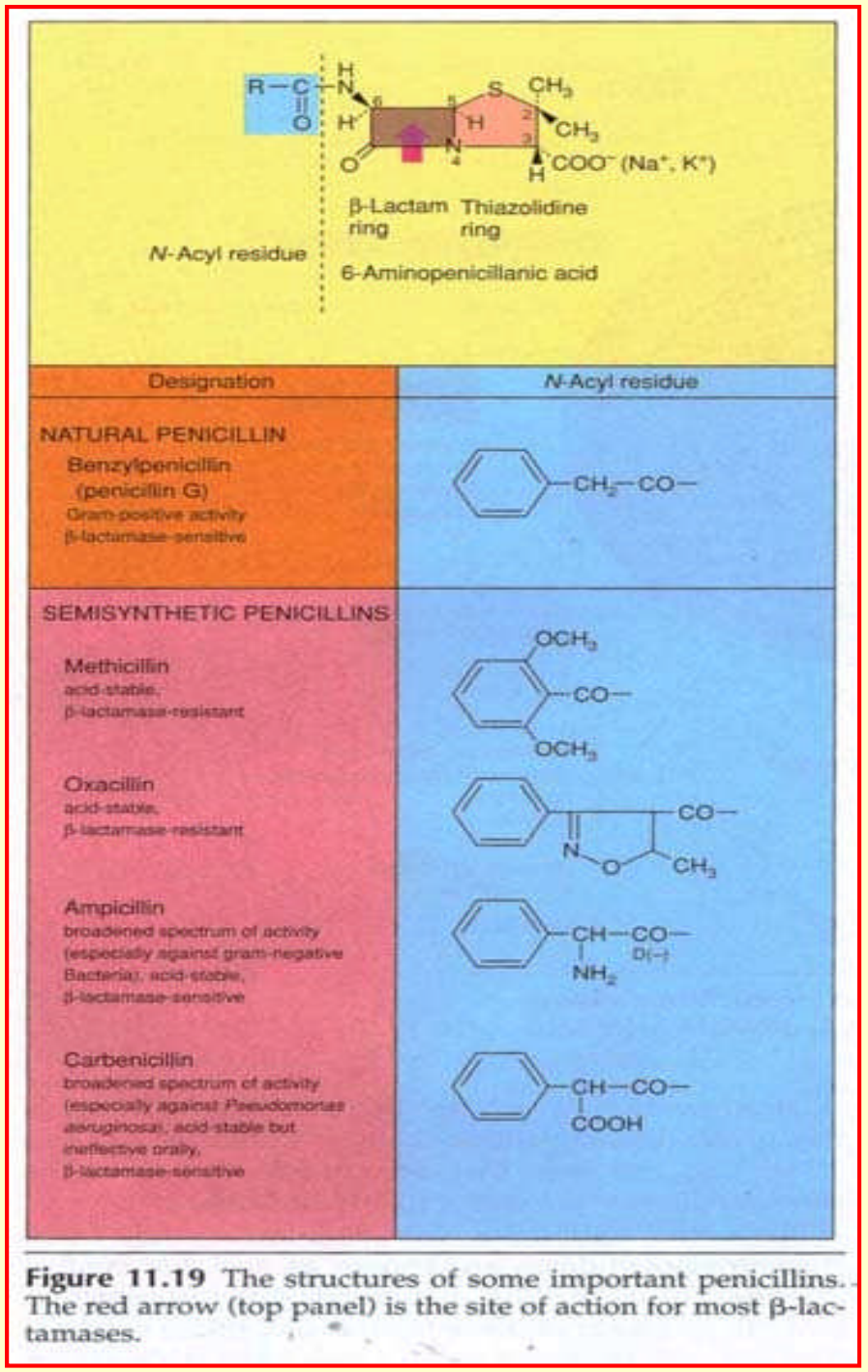
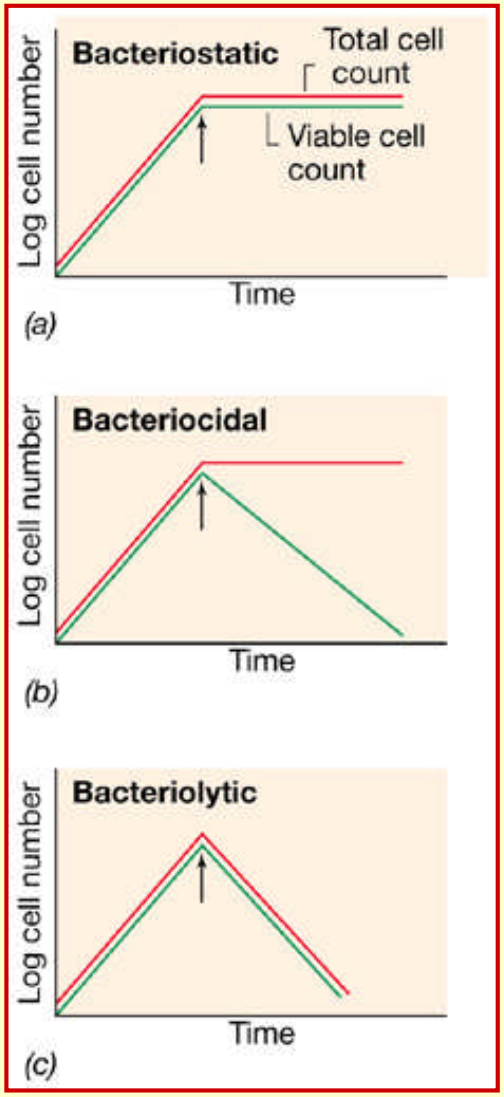


Figure 11.19 The structures of some important penicillins. The red arrow (top panel) is the site of action for most β-lactamases.

2.- Según su actividad sobre las bacterias



Bacteriostáticos:
Inhiben el crecimiento del microorganismo

Bactericidas:
Matan a los microorganismos sin necesidad de destruirlos o lisarlos

Bacteriolíticos:
Matan a los microorganismos por lisis

3.- Según su espectro de acción

- **Espectro reducido**:

  Son activos selectivamente frente a un grupo determinado de bacterias

  Ej: **Macrólidos:** cocos Gram (+)

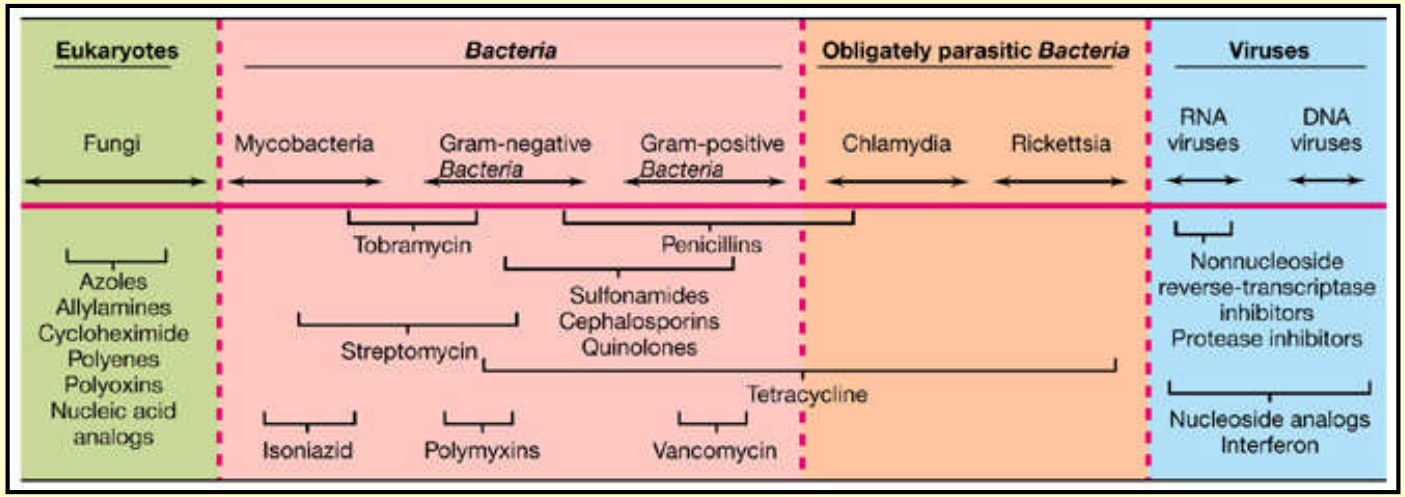
  Gentamicina: bacilos Gram (-)

- **Espectro amplio**:

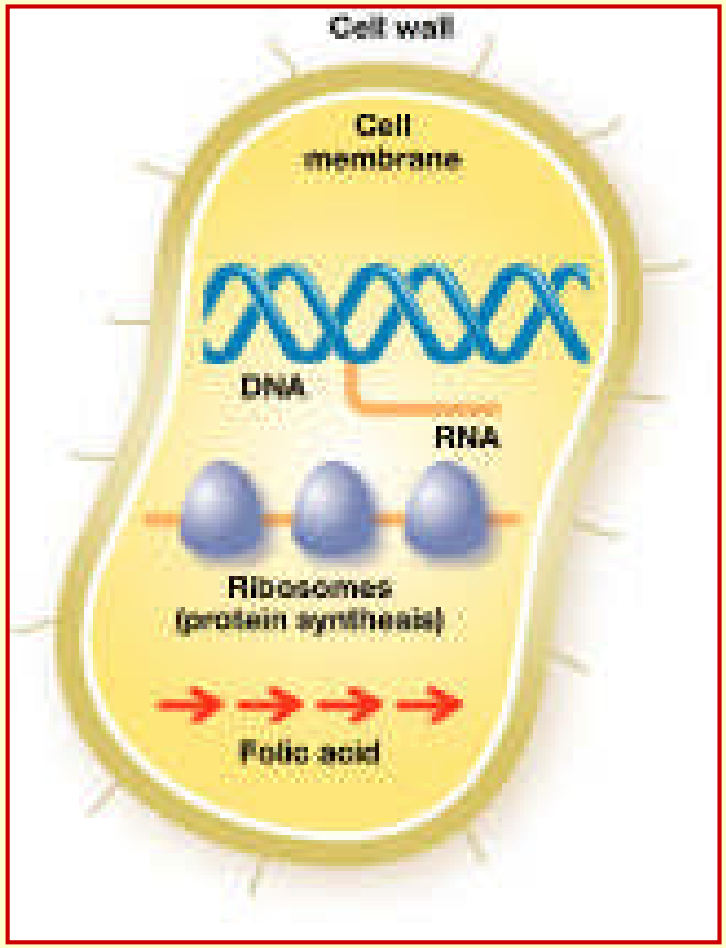
  Presentan actividad frente a la mayoría de los grupos bacterianos de importancia clínica

  Ej: **Penicilina:** cocos Gram (+), cocos Gram (-), bacilos Gram (+)

  Ampicilina: cocos Gram (+) y Gram (-), algunos bacilos Gram (-)



3. Según su mecanismo de acción



A.- Inhiben la síntesis de la pared bacteriana o la destruyen

B.- Afectan la síntesis o destruyen la membrana celular

C.- Alteran o inhiben la síntesis de proteínas

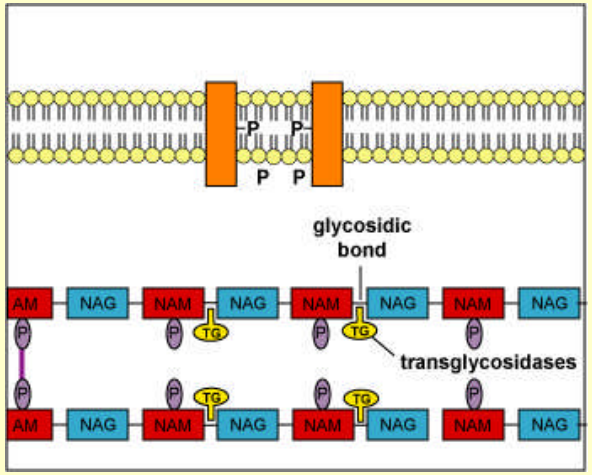
D.- Alteran o inhiben la síntesis de ácidos nucleicos

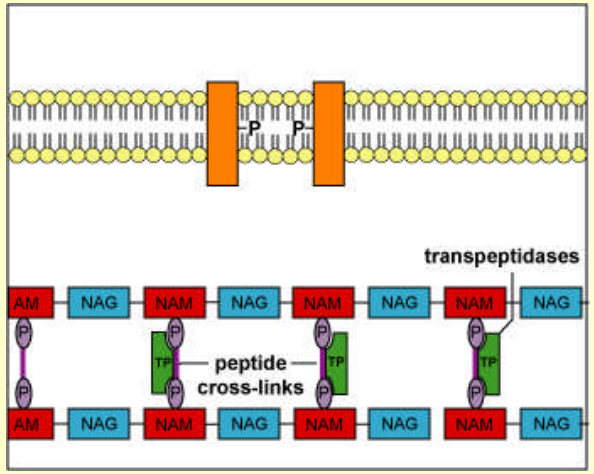
E.- Alteran el metabolismo energético inhibiendo la síntesis de Acido fólico

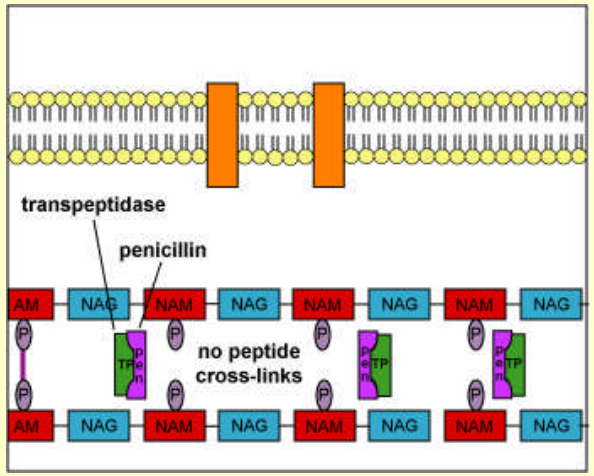
A.- Inhiben la síntesis de la pared bacteriana o la destruyen

β-lactámicos: pseudosustratos que acilan el sitio activo de las PBP (transpeptidasas/ transglicosilasas) disminuyendo la velocidad de transpeptidación

Vancomicina: se une al sustrato impidiendo la transpeptidación

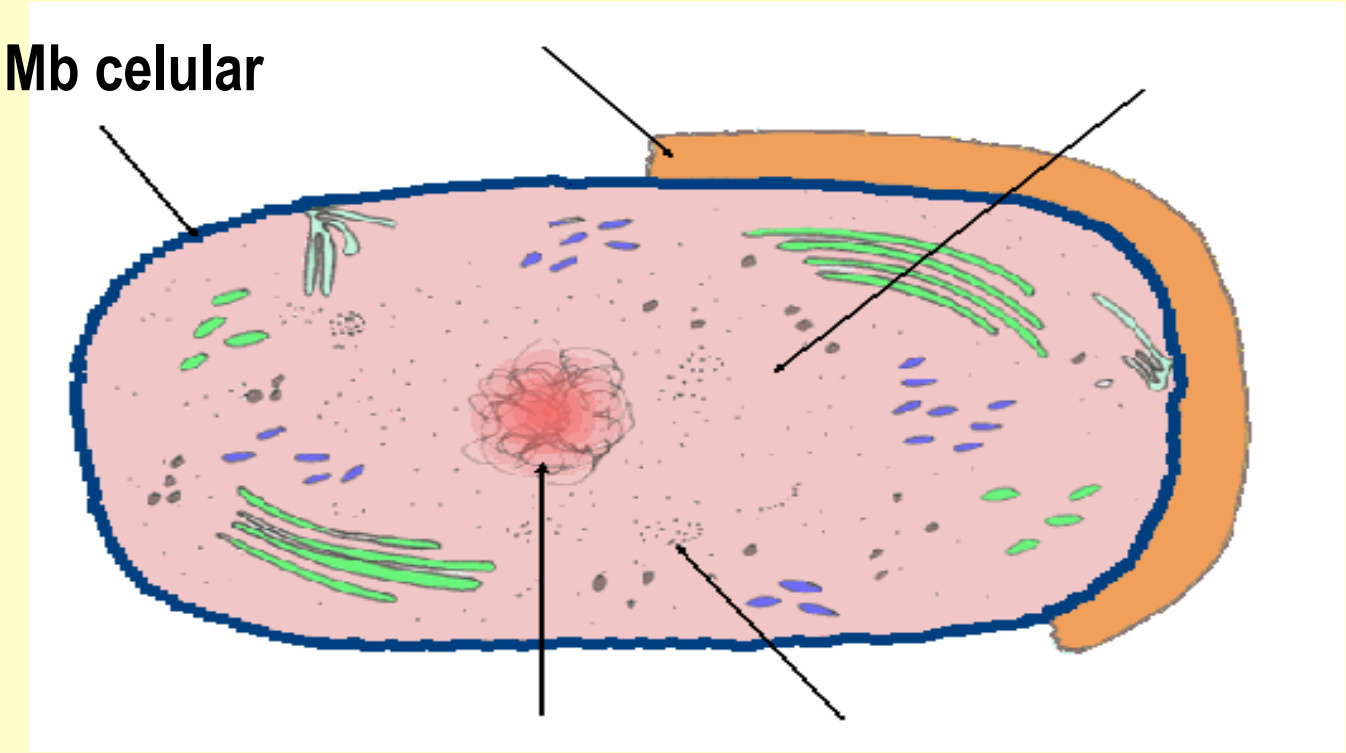




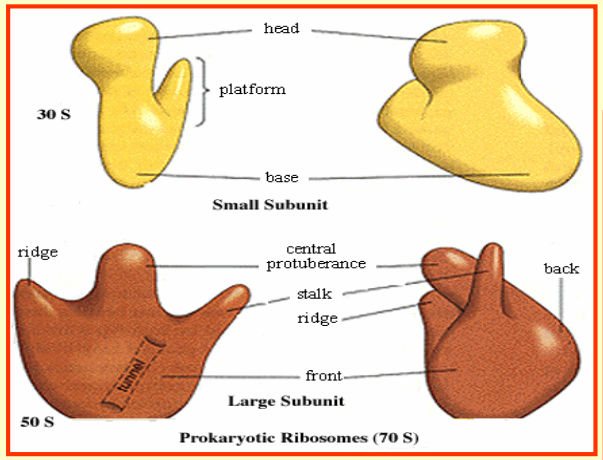


B.- Afectan la síntesis o destruyen la membrana celular

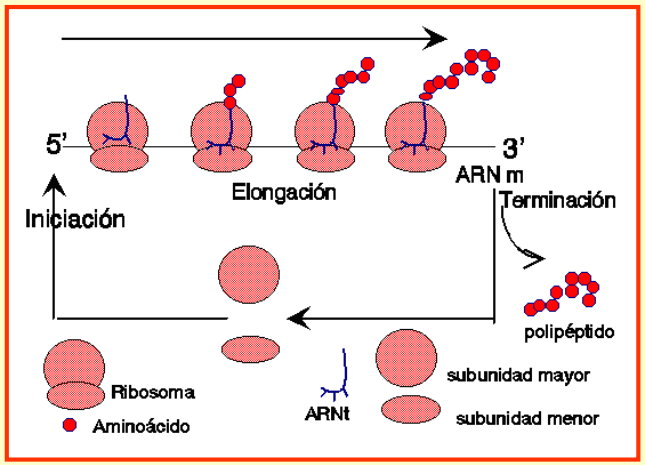
Ej. Polimixinas
Antifúngicos

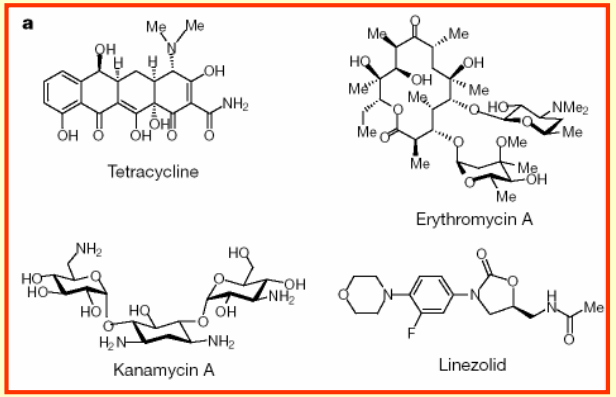


C.- Alteran o inhiben la síntesis de proteínas



Síntesis de Proteínas: proceso complejo

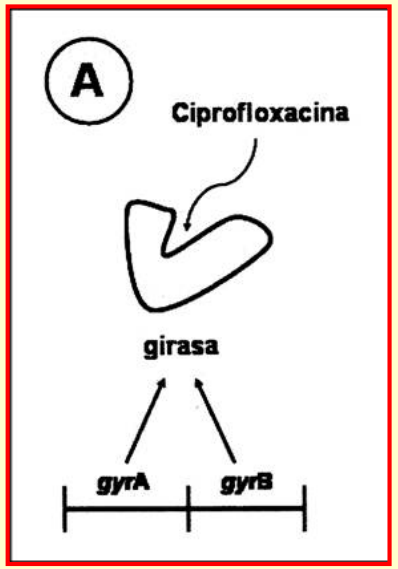




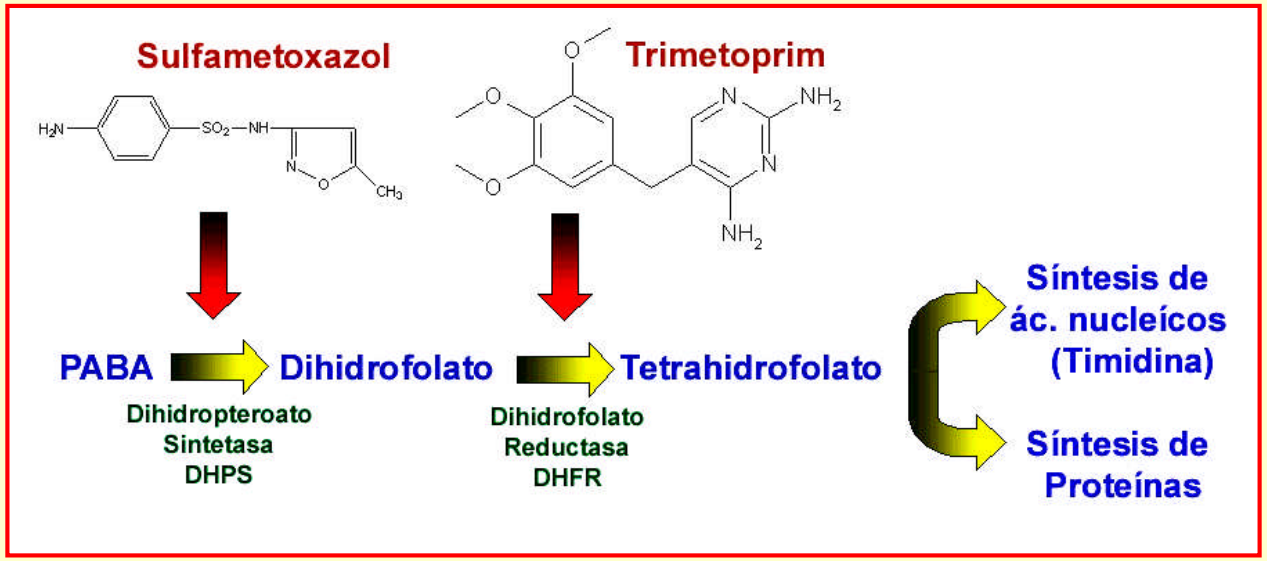
Sitio blanco	Antibiótico
Subunidad 30S	**Tetraciclinas** (desestabiliza la unión del aminoacil tRNA, elongación) **Aminoglicósidos** (bloquean los sitios de unión del mRNA, iniciación-elongación)
Subunidad 50S	**Cloranfenicol** (inhibe la peptidiltranferasa, elongación) **Macrólidos** (favorecen la liberación del tRNA, elongación)

D.- Afectan la síntesis de los ácidos nucleicos

Ej. Quinolonas



E.- Alteran el metabolismo energético inhibiendo la síntesis de Acido fólico



Ej. Sulfonamidas, Trimetoprim

Universidad de Chile
Facultad de Medicina
Instituto de Ciencias Biomédicas ICBM
Programa de Microbiología y Micología

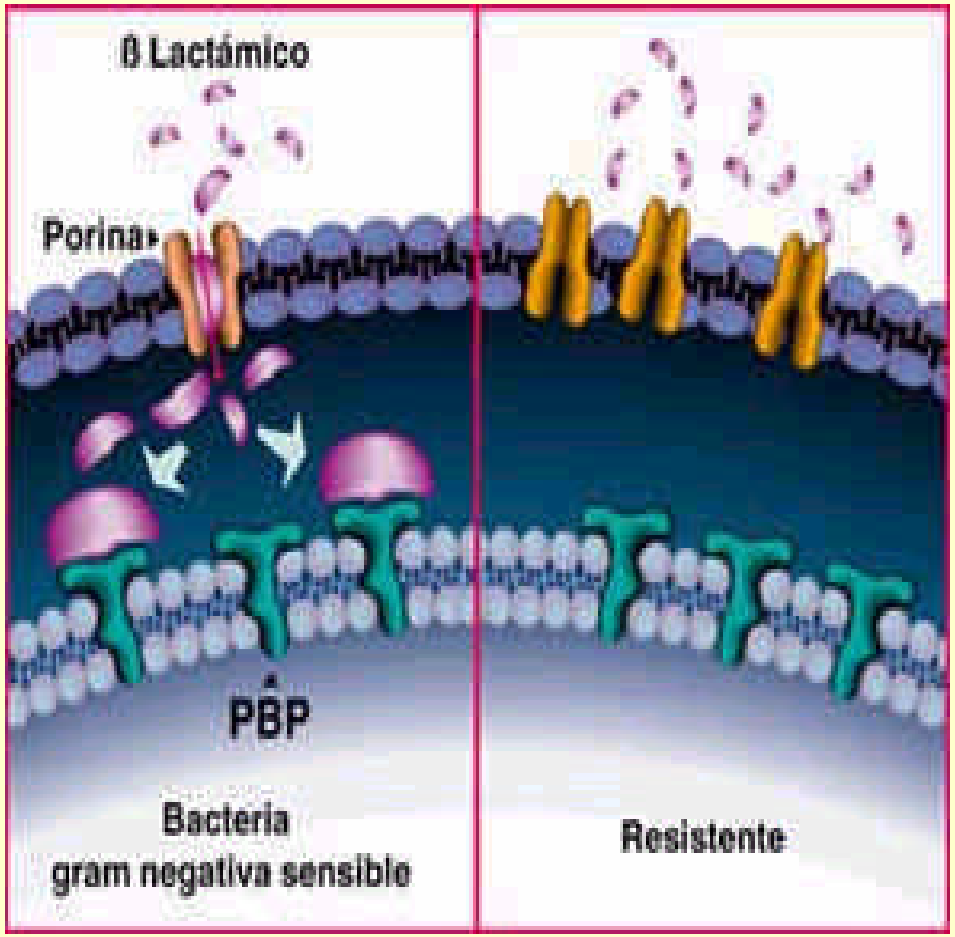
MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

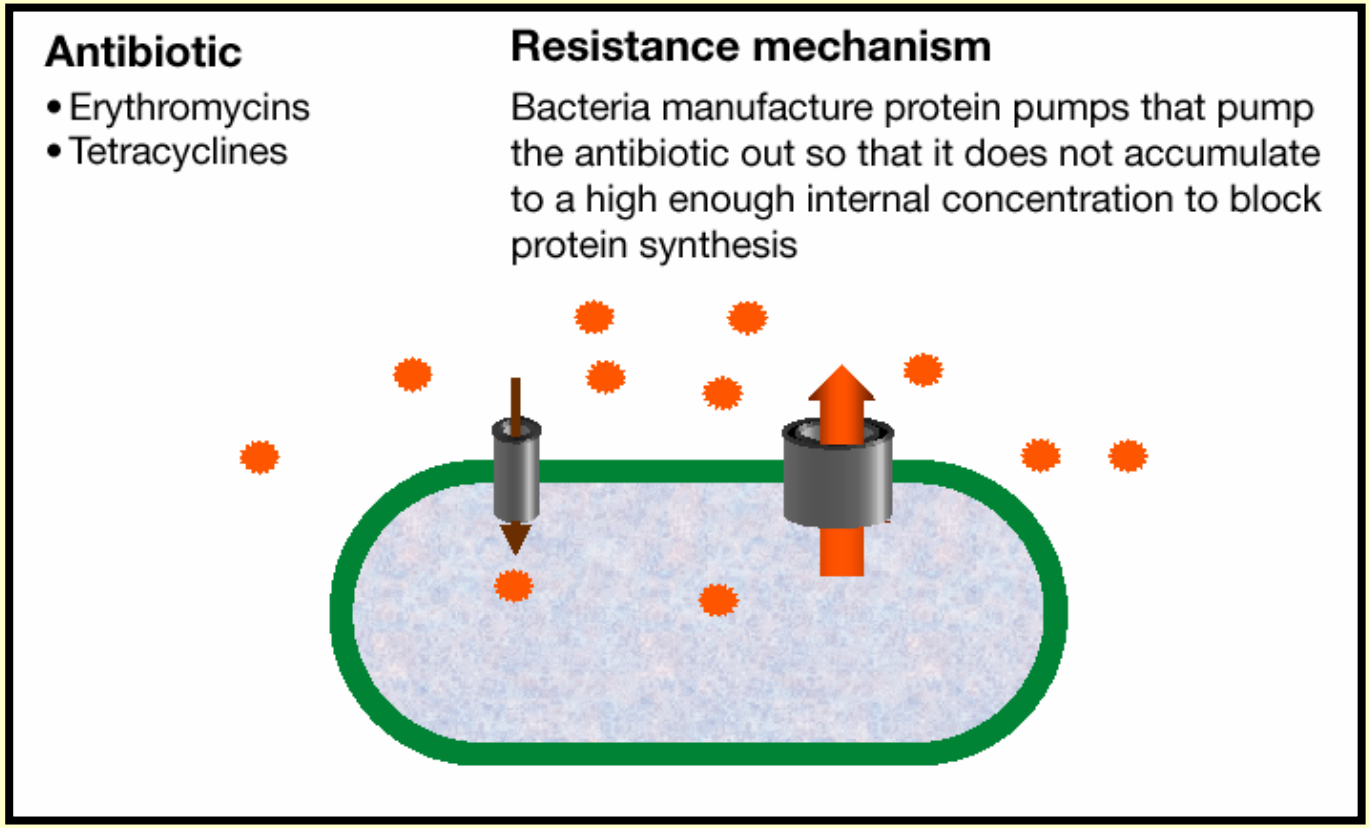
1. Disminución de la permeabilidad de la bacteria
2. Presencia de bombas de eflujo
3. Inactivación enzimática del antibiótico
4. Mutación o reemplazo del sitio donde actúa el antibiótico

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

1. Disminución de la permeabilidad de la bacteria

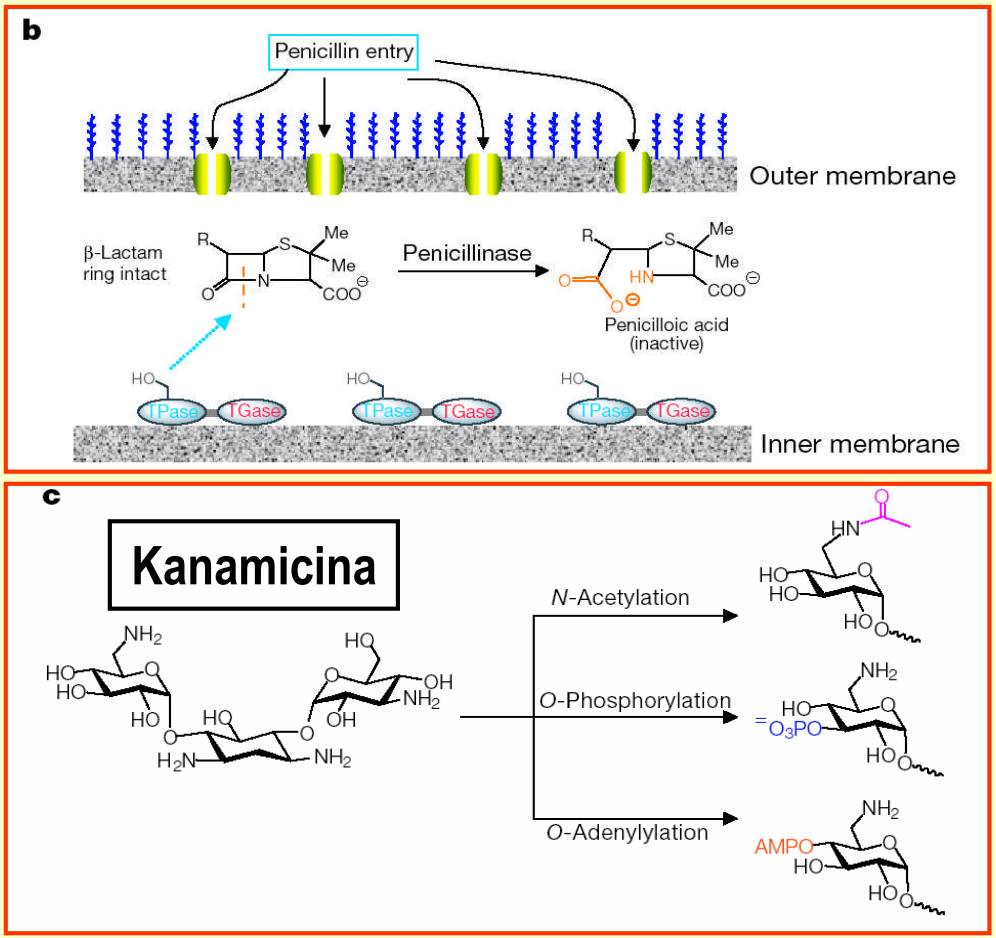


2. Presencia de bombas de eflujo



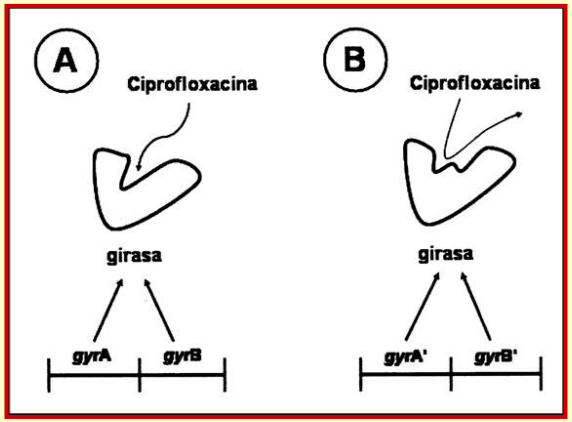
3. Inactivación enzimática del antibiótico

- *bla*...Resistencia a β-lactámicos
- *cat*...resistencia a cloranfenicol
- *aph*...resistencia a kanamicina (aminoglicósidos)



4. Mutación o reemplazo del sitio donde actúa el antibiótico

- *rpsL*...Resistencia a estreptomicina
- PBP...Resistencia a β-lactámicos
- *dhfr....*Resistencia a trimetropim
- *erm....*Resistencia a macrólidos: dimetilación de Adenina 2058 en el RNA 23S (región de la peptidiltransferasa) mediante una adenina metiltransferasa codificada por *erm*
- *gyrA*...Resistencia a ácido nalidíxico (fluoroquinolonas)



RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS

- Dependen del mecanismo y del sitio de acción del antibiótico
- La mayoría están asociados a la presencia de plasmidios de resistencia
- En un gran porcentaje, este fenotipo es transferible de una bacteria a otra, favoreciendo el aumento de la resistencia en la población bacteriana

¿Qué factores favorecen el aumento en la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos?

Uso indiscriminado y a veces innecesario...

- **En clínica**
  Automedicación y mala prescripción médica

- **En agroindustria**:
  El uso de antibióticos en la alimentación de animales de criadero mejora la producción *(Mayor y mejor crecimiento...)*

¿Qué factores favorecen el aumento de bacterias resistentes a los antibióticos?

- Mecanismos moleculares de transferencia genética
- Presión de la población predispuesta al uso de los antibióticos
- La venta sin restricciones de los antibióticos
- etc, etc, etc.

Consecuencias de la resistencia a los Antibióticos:

- Infecciones resistentes a los tratamientos disponibles
- Aumento de los costos de tratamiento

¿Cómo se mide la susceptibilidad a un antibiótico en el laboratorio?

Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana

- **TEST DE DILUCIÓN**
- **TEST DE DIFUSIÓN**

ANTIBIOGRAMA POR DILUCIÓN

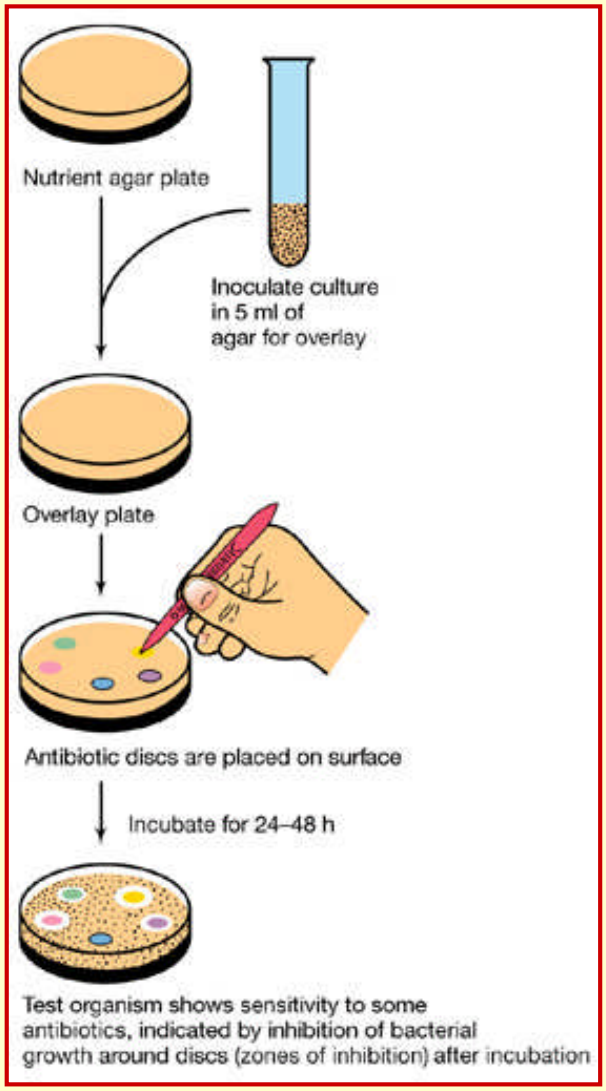
Dilución seriada en caldo

Lectura del CIM

Método cuantitativo
- **Dilución en Caldo**
- **Dilución en Agar**

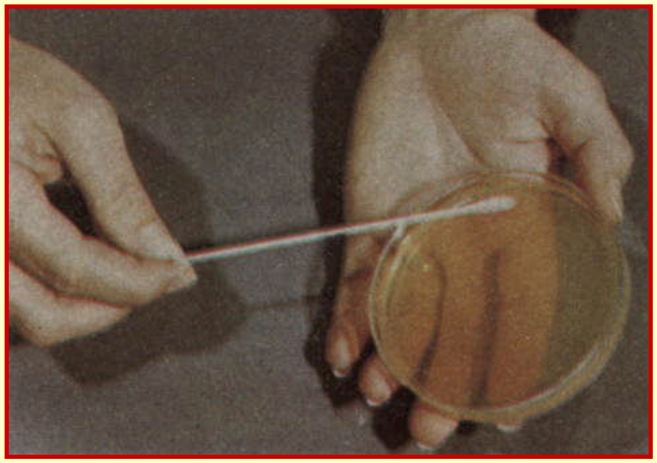
CIM: concentración inhibitoria mínima

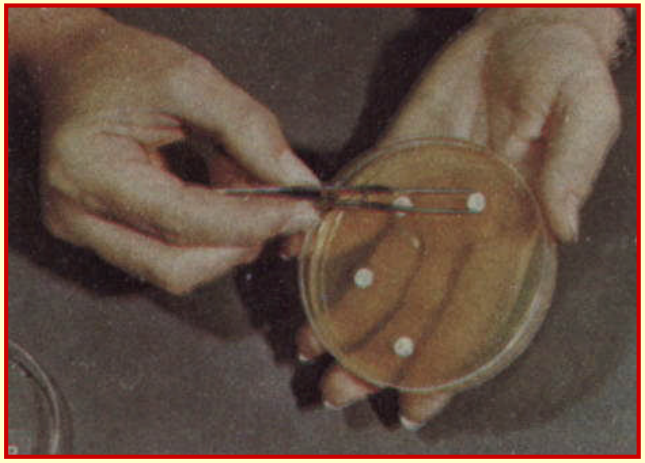
ANTIBIOGRAMA POR DIFUSIÓN (Técnica de Kirby-Bauer)

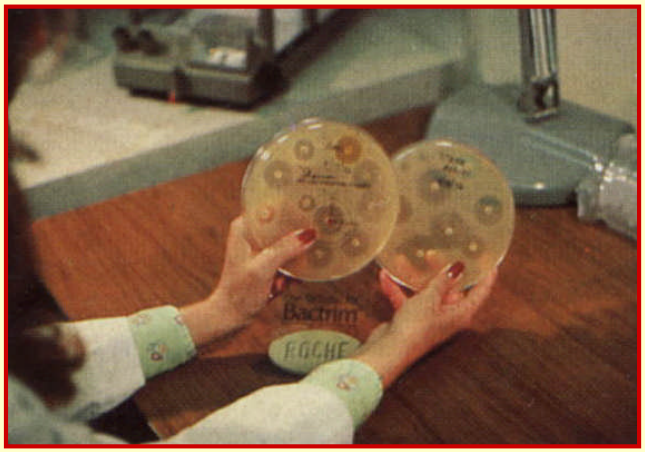


- Es el método más usado
- Es práctico y sencillo de realizar
- Permite analizar un gran número de antibióticos al mismo tiempo
- Entrega un resultado cualitativo
  - sensible
  - resistente

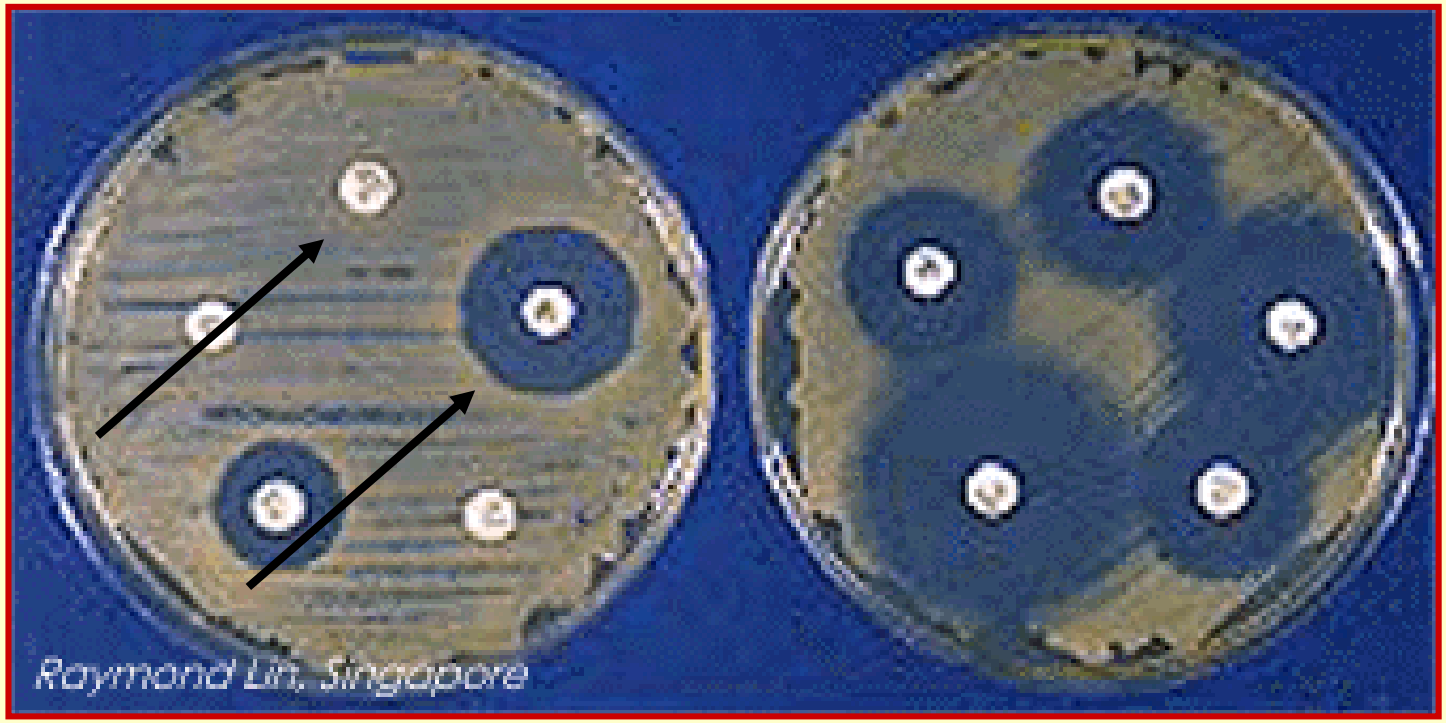
Antibiograma por difusión
(Técnica de Kirby-Bauer)







¿A cuáles de los siguiente antibióticos es sensible esta cepa?

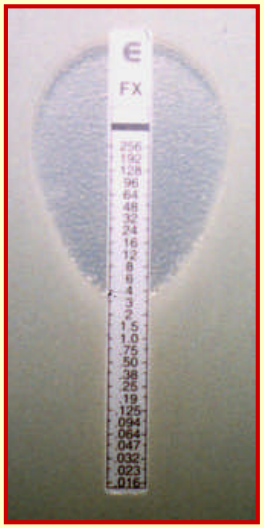


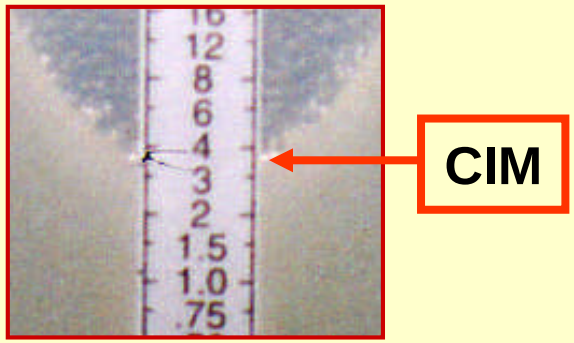
ANTIBIOGRAMA POR DIFUSIÓN + DILUCIÓN (Técnica de E-Test)

- **Protocolo similar al método Kirby - Bauer**
- **Cuantitativo (determina CIM)**

Procedimiento:

- Se inocula el microorganismo
- Se pone la tira sobre el agar en la placa
- Se incuba la placa 16-18 hrs, 37ºC
- Se lee la CIM directamente





Definiciones

Concentración inhibitoria mínima (CIM)

Corresponde a la menor concentración de antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano luego de 18 a 24 horas de incubación

Concentración bactericida mínima (CBM)

Corresponde a la menor concentración capaz de reducir en un 99,9% la densidad de población bacteriana

Gracias por su atención!!!!!!