



FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Mecanismos de resistencia a los antibióticos

Dra. Anilei Hoare T.

jessdiaz@odontologia.uchile.cl

Área de Microbiología
Departamento de Patología y Medicina Oral

Fundamentos científicos y clínicos para el control de infección y/o enfermedad II 2022



Antibióticos

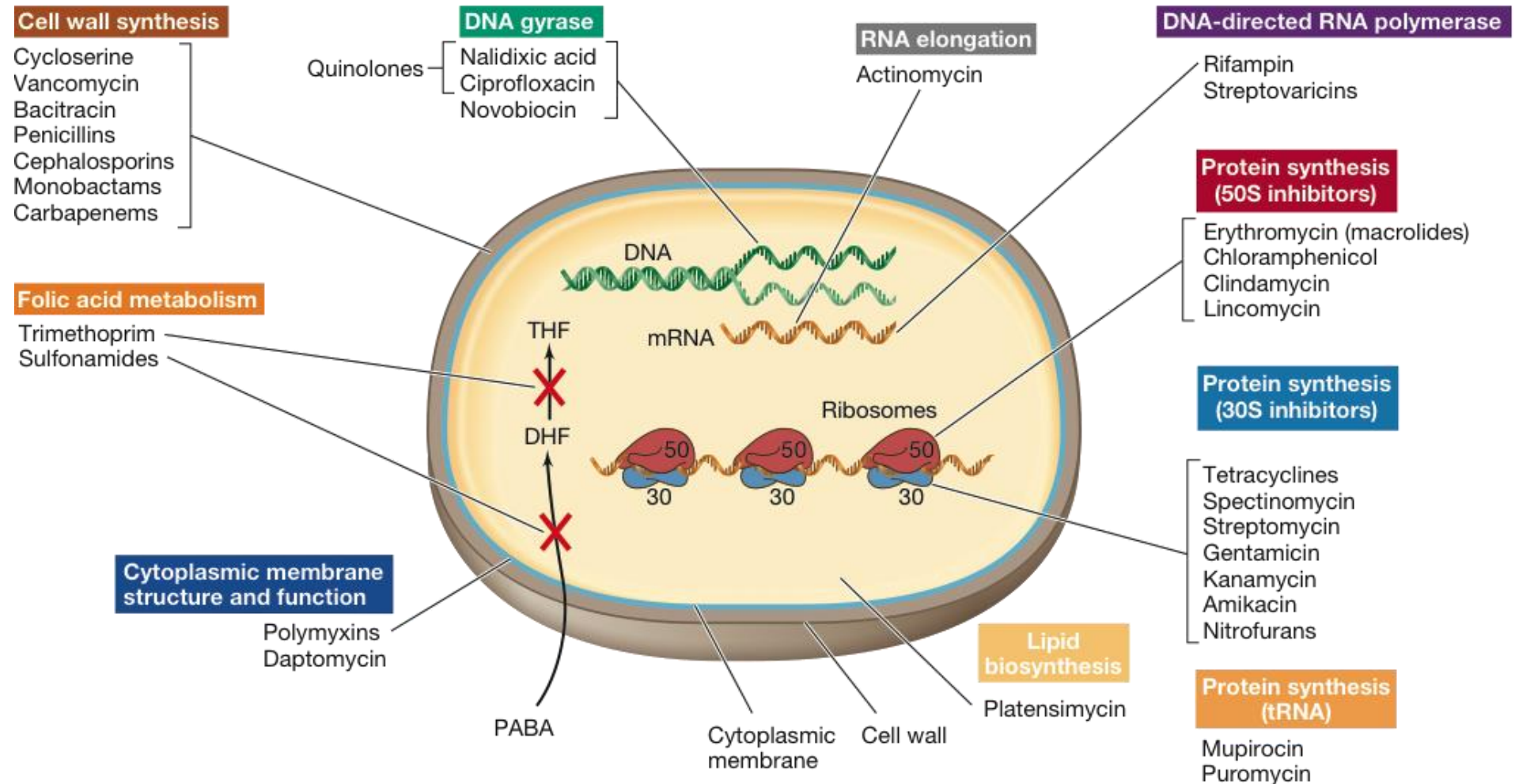
“Sustancia producida por el metabolismo de organismos vivos, principalmente hongos microscópicos y **bacterias**, que posee la propiedad de inhibir el crecimiento o destruir microorganismos”.

Criterios de Clasificación:

1. Según su origen
2. Según su actividad sobre las bacterias
3. Según su espectro de acción
4. Según su estructura química
5. Según su mecanismo de acción



Blancos de los principales antibióticos



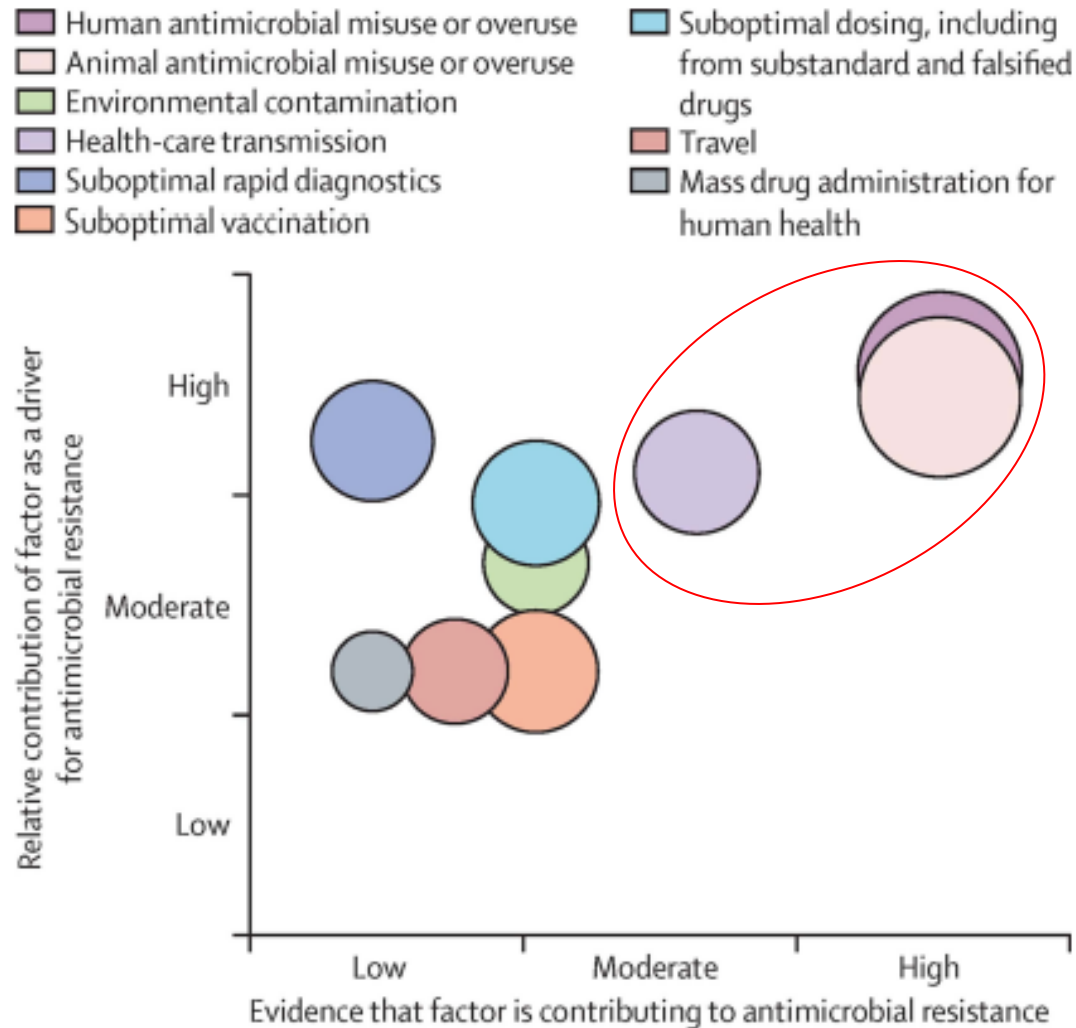
THF: tetrahidrofolato; DHF: dihidrofolato; mRNA: RNA mensajero

¿Qué entienden por resistencia a antibióticos?

“Las bacterias del suelo desarrollaron **mecanismos para defenderse de la actividad de los antibióticos**, es decir son mecanismos naturales, anteriores al uso clínico de los antibióticos.”

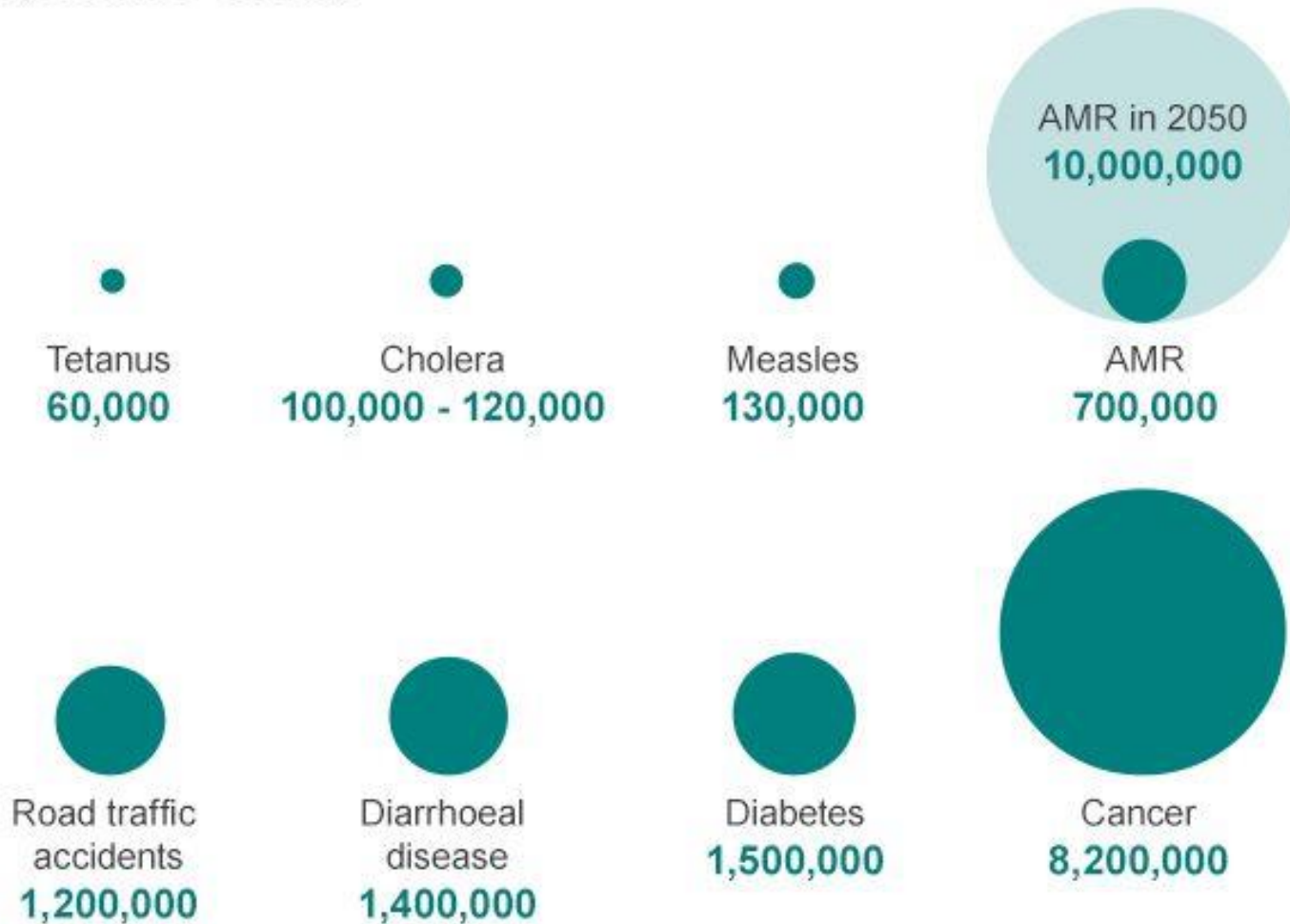


Contribución de las distintas causas de Resistencia a antimicrobianos



Proyecciones de muertes por resistencia a antimicrobianos al 2050

Deaths attributable to antimicrobial resistance every year compared to other major causes of death



Source: Review on Antimicrobial Resistance 2014



Tipos de resistencia a antibióticos

Resistencia intrínseca: es especie específica y género específica.

- i) la bacteria no tiene la molécula/reacción enzimática que es el blanco del antibiótico.
- ii) el antibiótico no puede ingresar al interior de la bacteria (bombas de eflujo constitutivo).

Resistencia adquirida: propiedad específica de cada cepa (no todas las bacterias son transformables). Puede ocurrir por:

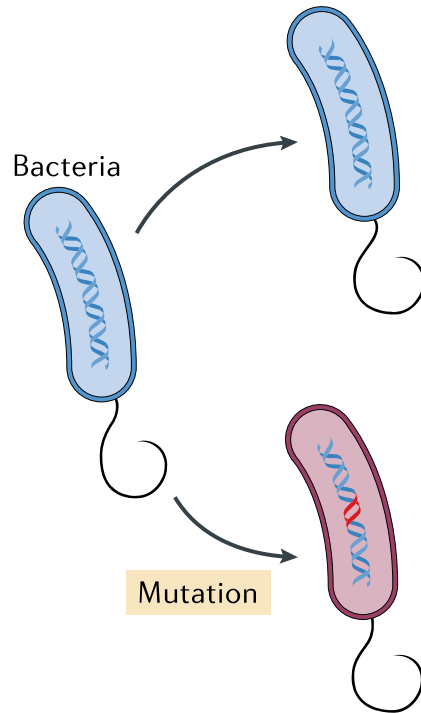
- i) adquisición de genes que codifican para resistencia.
- ii) mutación de algunos genes (generalmente los genes que codifican para las proteínas blanco).



Resistencia adquirida

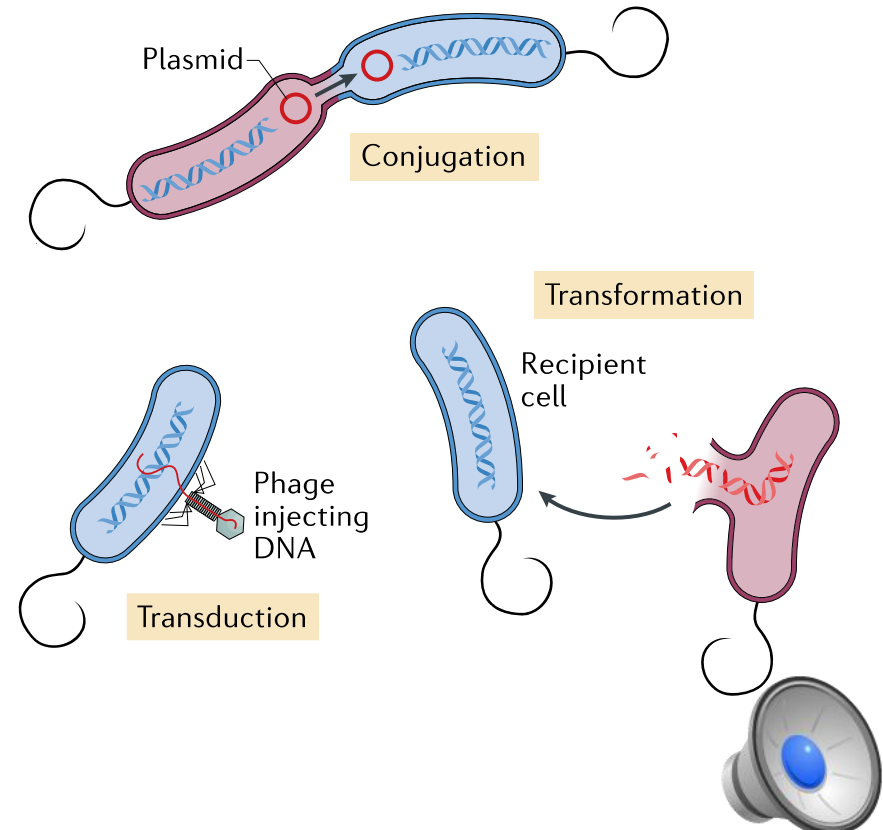
“Los **genes normales** de una bacteria **pueden mutar**, haciendo que los antibióticos no puedan actuar”

a Vertical evolution



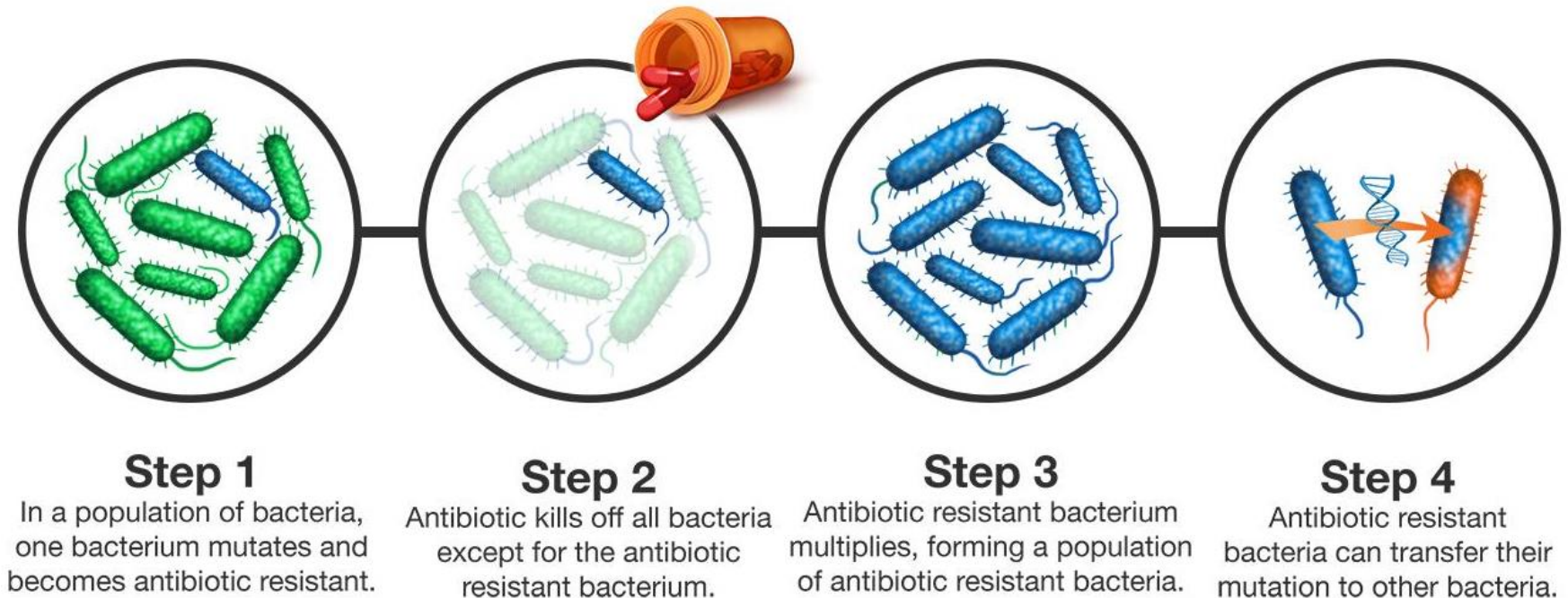
“Las bacterias pueden **transmitir** los genes de defensa **en forma horizontal** desde una cepa resistente a un cepa sensible”

b Horizontal evolution



Significancia clínica: Efectos de la administración inadecuada de antibióticos

Ocurre selección de bacterias resistentes.



- En presencia del antibiótico, las bacterias resistentes, sufren selección positiva y se hacen predominantes.
- Bacterias resistentes pueden transferir sus resistencias a otros microorganismos.

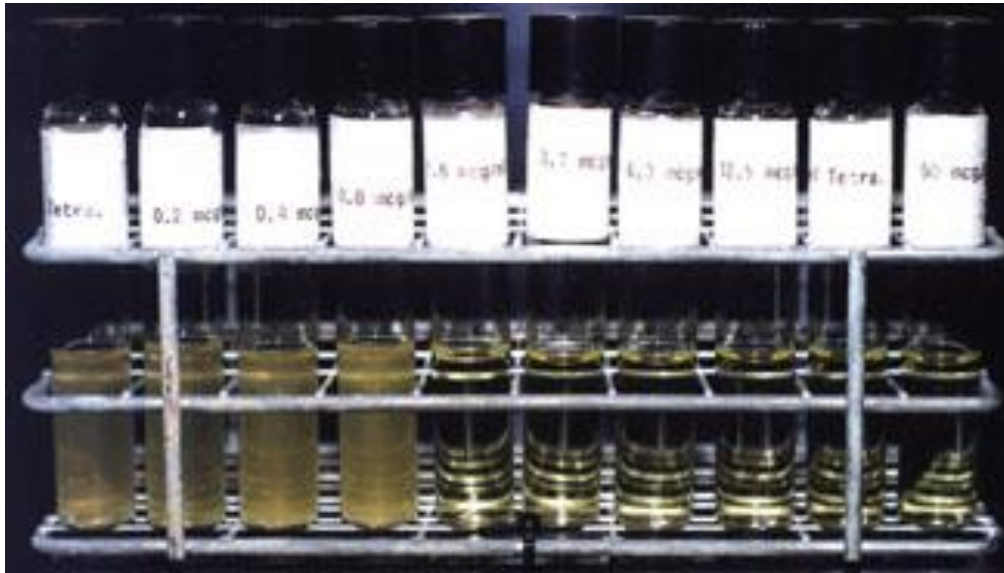


¿Cómo detectamos que una especie desarrolló resistencia a un antibiótico?

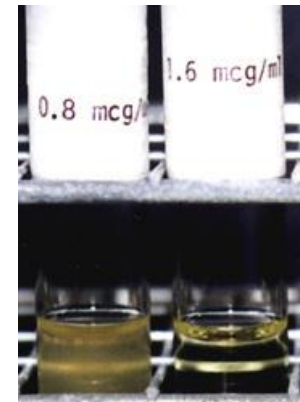
Recordemos el concepto de Concentración Inhibitoria Mínima (CIM):

- Se puede cuantificar en medio líquido (**dilución en caldo**) o en medio sólido (**dilución/difusión en agar**).

1. Dilución seriada en caldo



Lectura de CIM



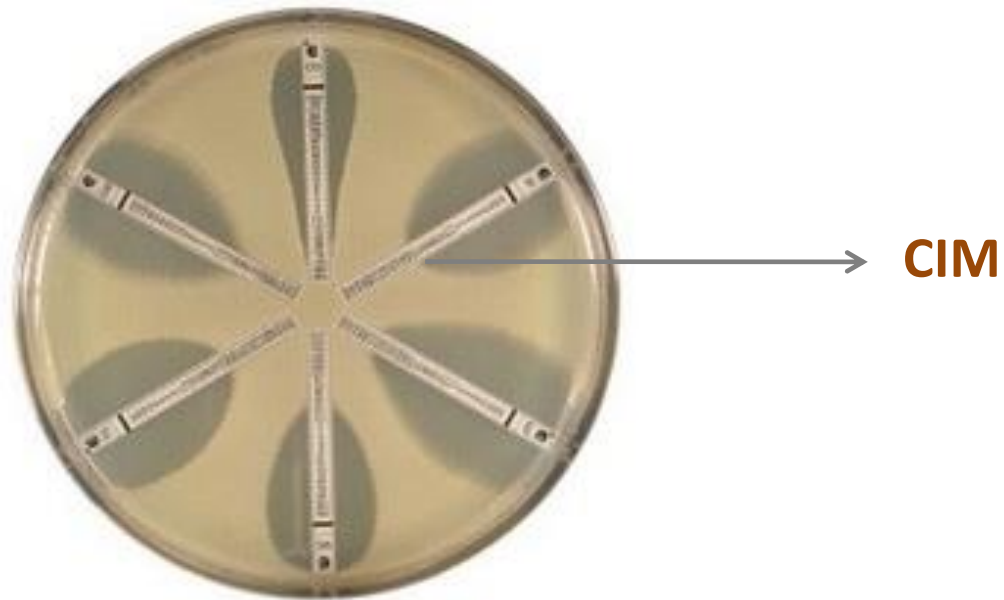
↑
CIM



¿Cómo detectamos que una especie desarrolló resistencia a un antibiótico?

2. Dilución/difusión en agar

E-test: técnica que combina los métodos de difusión en agar y dilución para determinar la CIM



Lectura de CIM:

Después de la incubación se forma una **zona elíptica de inhibición del crecimiento**. La CIM corresponde al punto donde el área de inhibición intercepta con la tira.



El valor de CIM puede aumentar entre 3 y 100 veces:



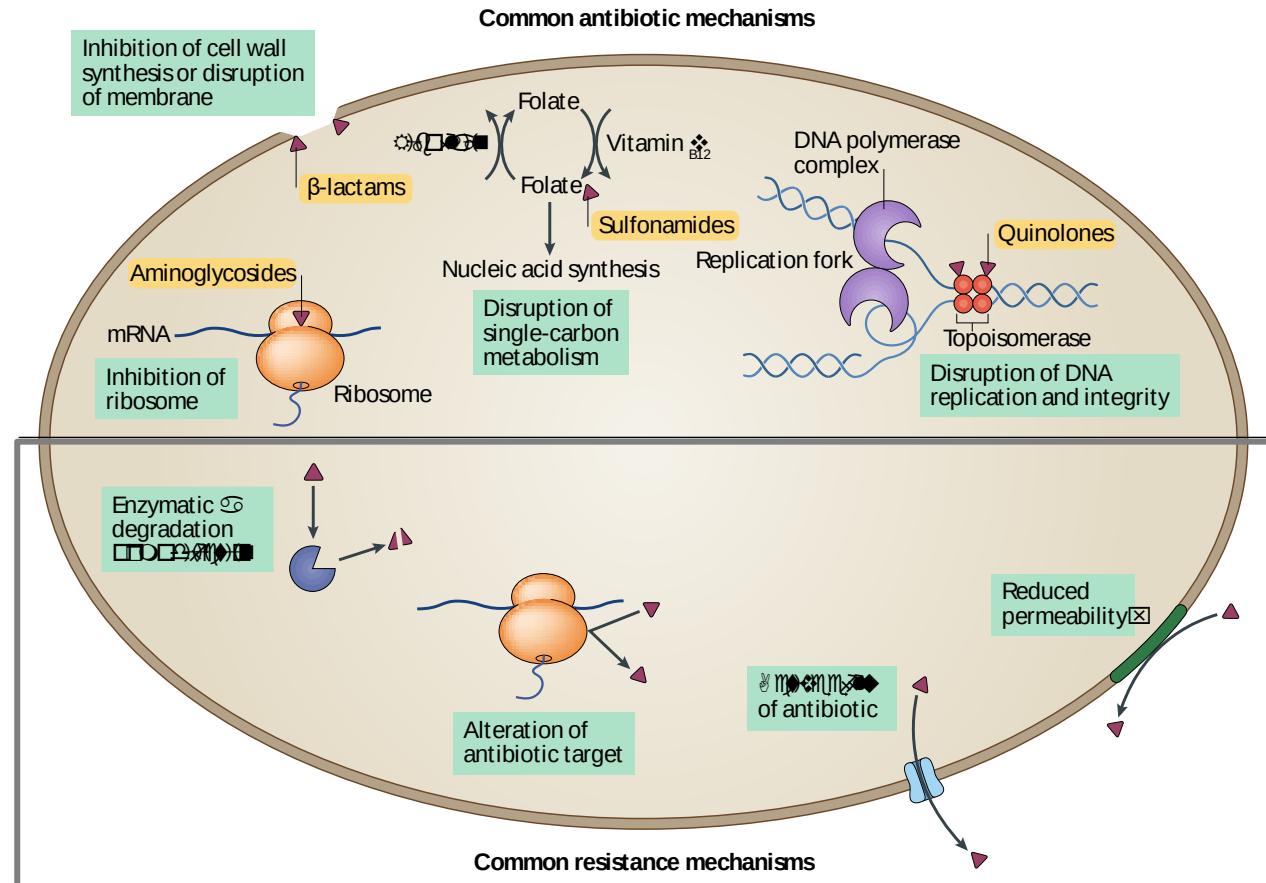
“Cuando la resistencia se adquiere por mutación la CIM aumenta de 3 a 5 veces”



“Cuando la resistencia se adquiere por transferencia horizontal de genes la CIM aumenta por lo general entre 50 y 100 veces”



Mecanismos de resistencia a antibióticos



- 1.- Inactivación enzimática del antibiótico
- 2.- Modificación o reemplazo del sitio blanco
- 3.- Disminución de la permeabilidad bacteriana
- 4.- Expulsión activa

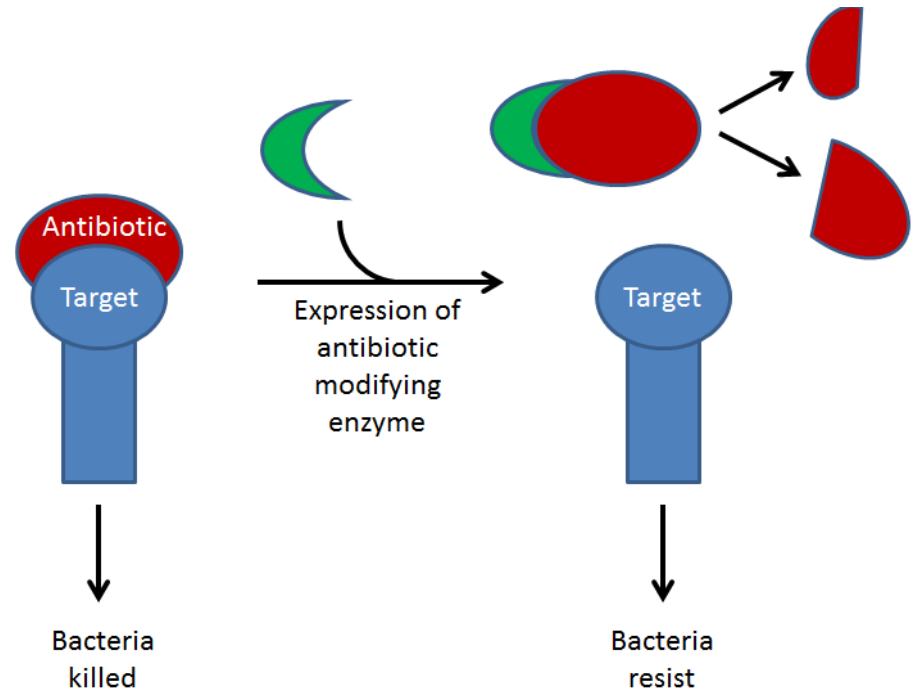


1. Inactivación enzimática del antibiótico

Puede ocurrir por:

i. Hidrólisis del antibiótico

Ruptura del antibiótico



ii. Modificación química del antibiótico

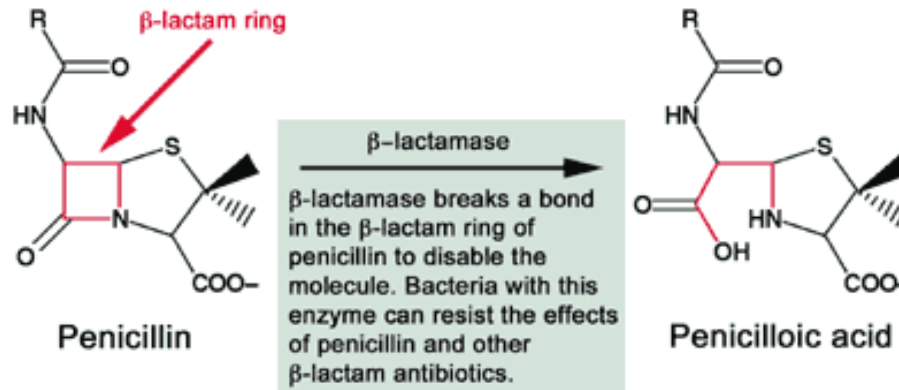
Adición de un grupo químico al antibiótico



i. Hidrólisis del antibiótico

Inactivación de los β -lactámicos por β -lactamasas

Penicillin Resistance



- Se han descrito más de 1.000 β -lactamasas, agrupadas por familias de acuerdo al gen que las codifica (bla_{TEM} , bla_{SHV})
- Pueden estar codificadas en plasmidios o en el cromosoma
- Ejemplos: *S. aureus*, *N. gonorrhoea*, *H. influenza*

Gram (–): Periplasmáticas
Constitutivas

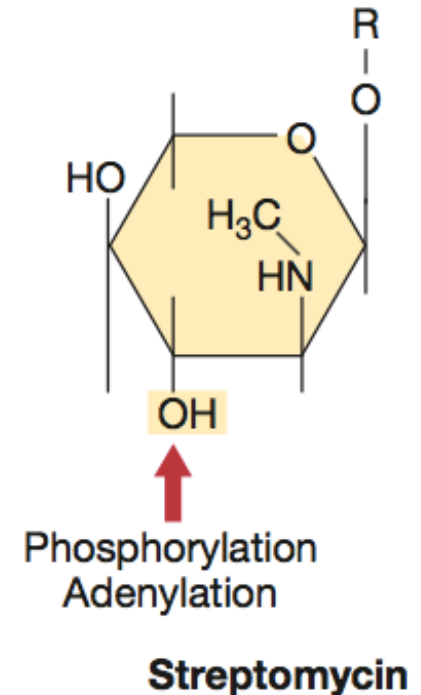
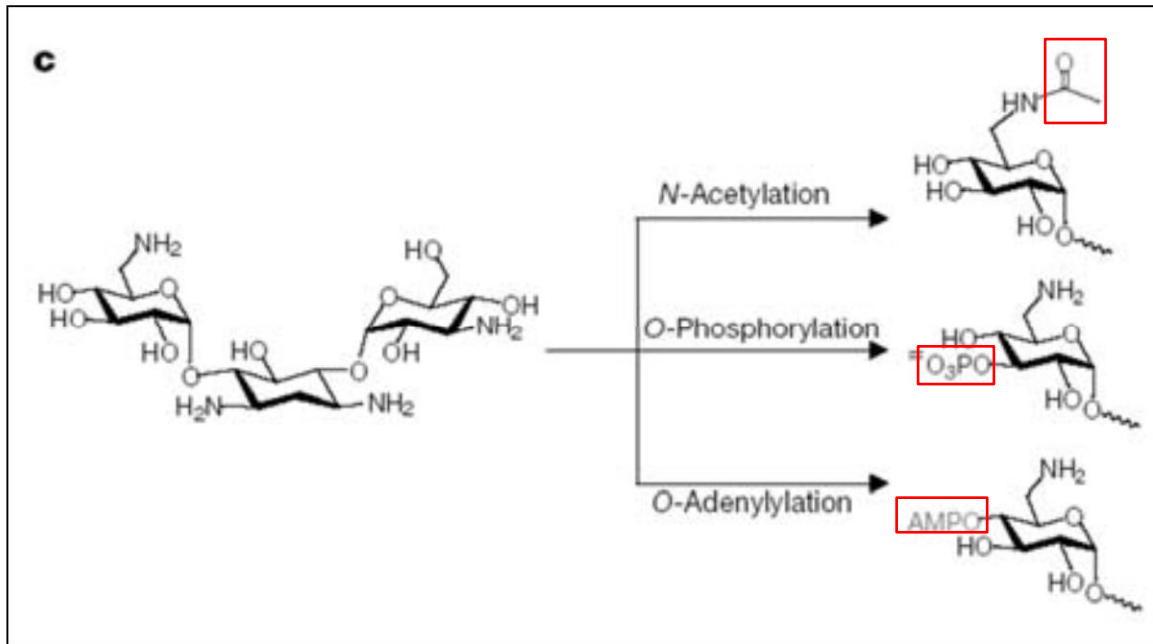
Gram (+): Extracelulares
Inducibles



ii. Modificación química del antibiótico

Modificaciones comunes: **acetilación, fosforilación, adenilación**

Aminoglicósidos (Ej: Kanamicina):



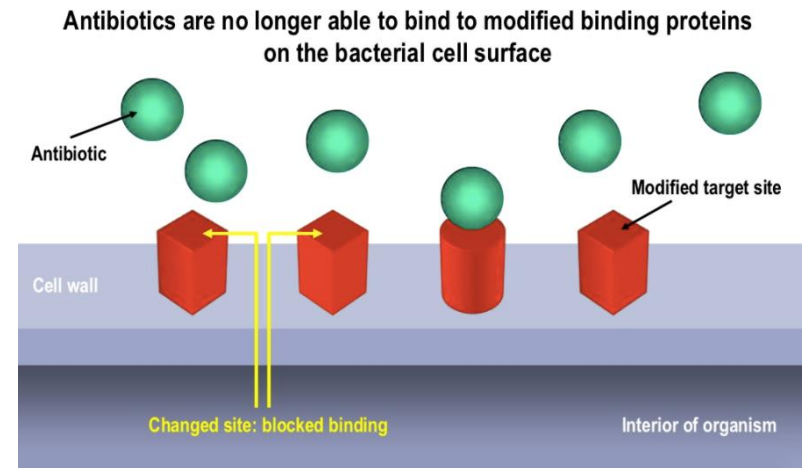
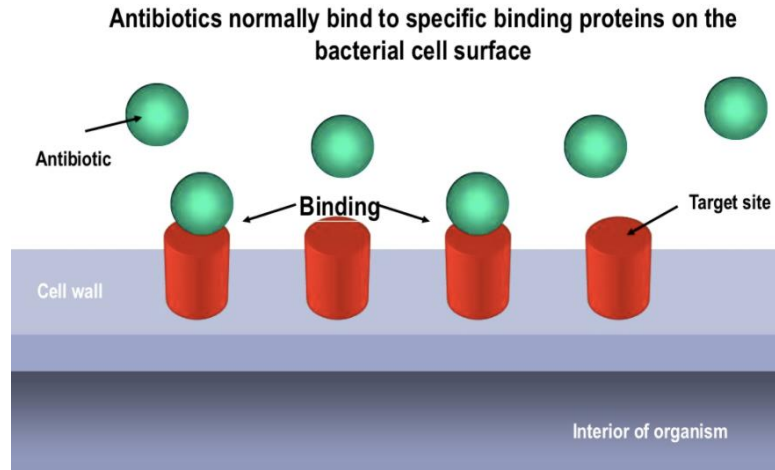
Presentes en Gram (–) y (+)



2. Modificación del sitio blanco

Puede ocurrir por:

- i. **Modificación de la estructura del sitio blanco.** Ocurre por mutación.

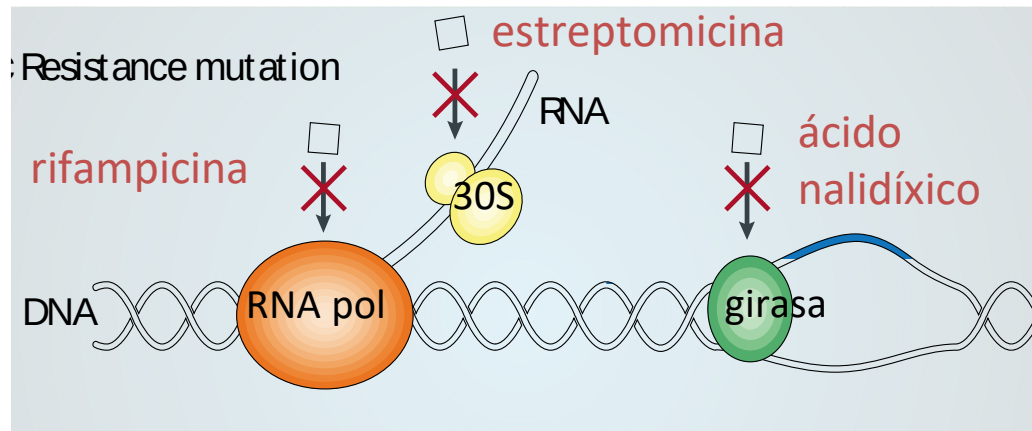


- ii. **Reemplazo de la función o estructura susceptible al antibiótico por una nueva que es resistente a su acción**



i. Modificación estructural del sitio blanco

- Ej:
- mutación en *rpsL* que codifica para la proteína S12 de la subunidad 30S (resistencia a **estreptomicina**)
 - mutación en la girasa *gyrA* (resistencia a **ácido nalidíxico**: quinolonas)
 - mutación subunidad β de RNA pol (resistencia a **rifampicina**)

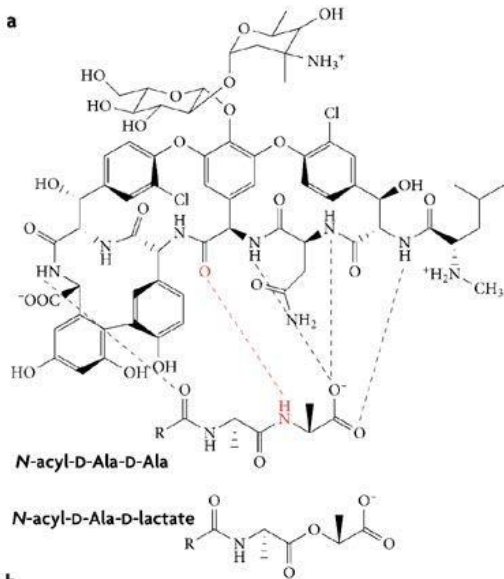


Allen, 2010, doi:10.1038/nrmicro2312

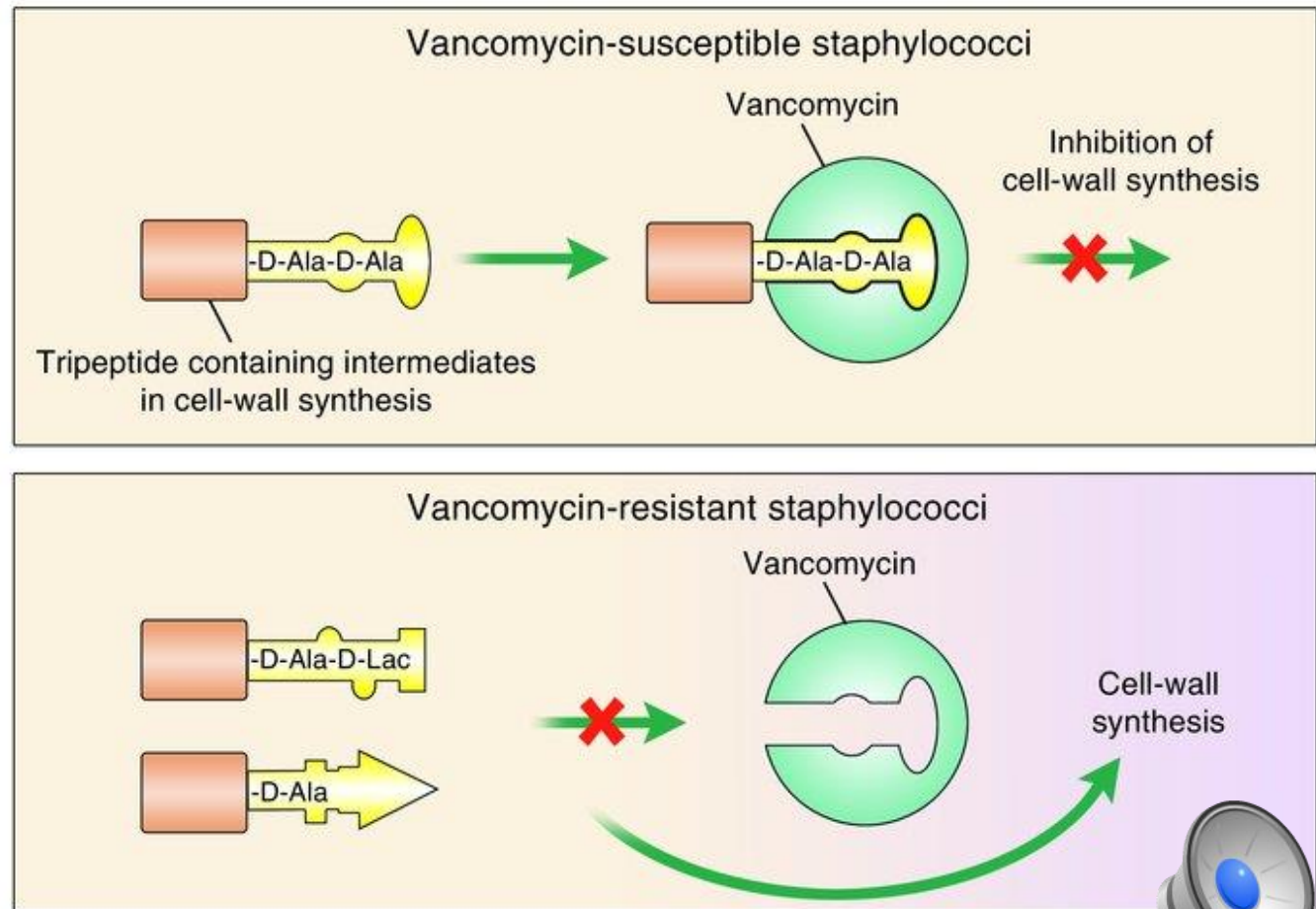


ii. Reemplazo de la función o estructura susceptible al antibiótico

Vancomicina: genes de resistencia *van*
Enterococcus spp, *S. aureus* (VRSA)



Wright G.D. 2007, Nature Reviews Microbiology 5,175–186



3. Disminución de la permeabilidad al antibiótico

Puede ocurrir por:

- i. Existencia de barreras naturales de permeabilidad**

- ii. Cambios estructurales de la pared celular que afectan su permeabilidad a los antibióticos**

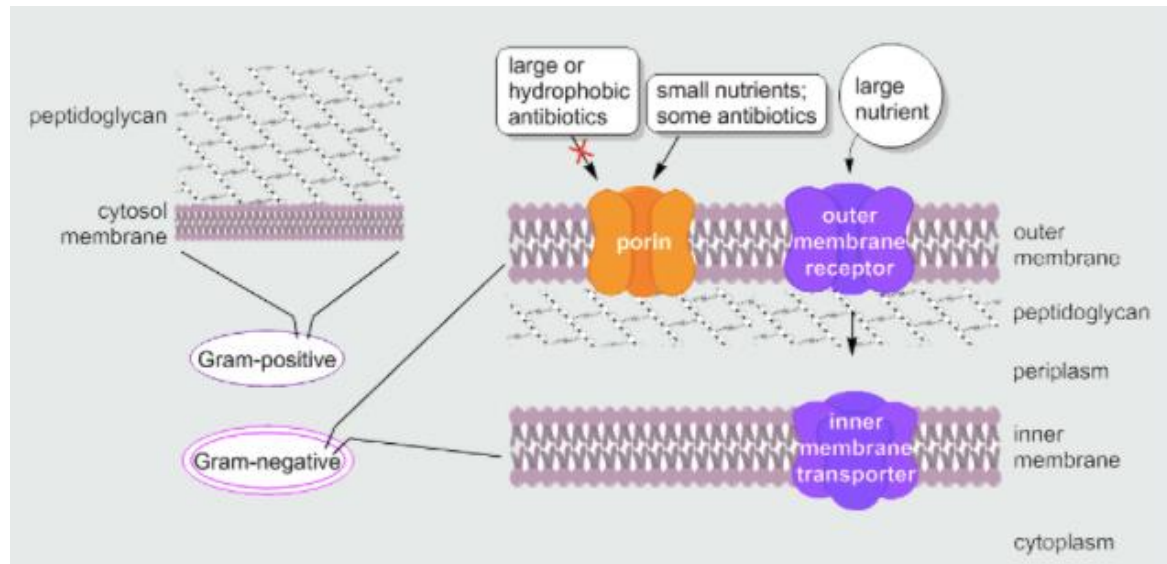


i. Existencia de barreras naturales de permeabilidad

Baja permeabilidad de la membrana externa de Gram (-).

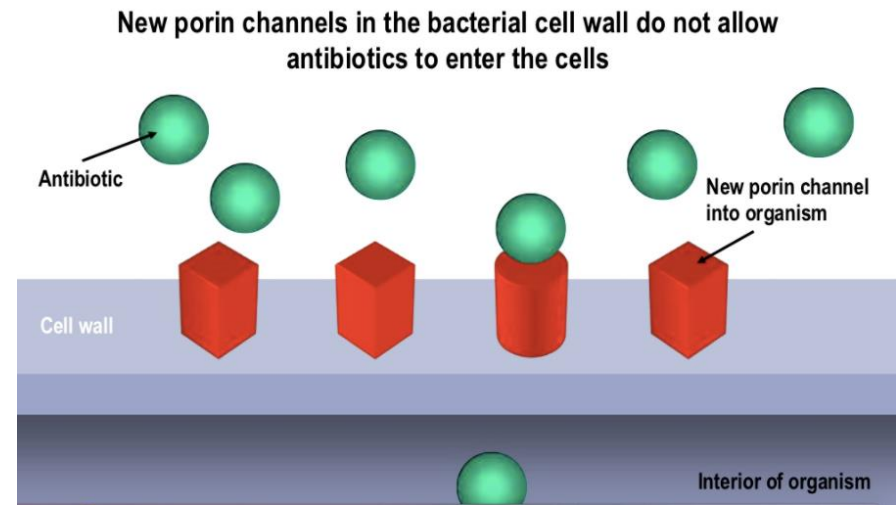
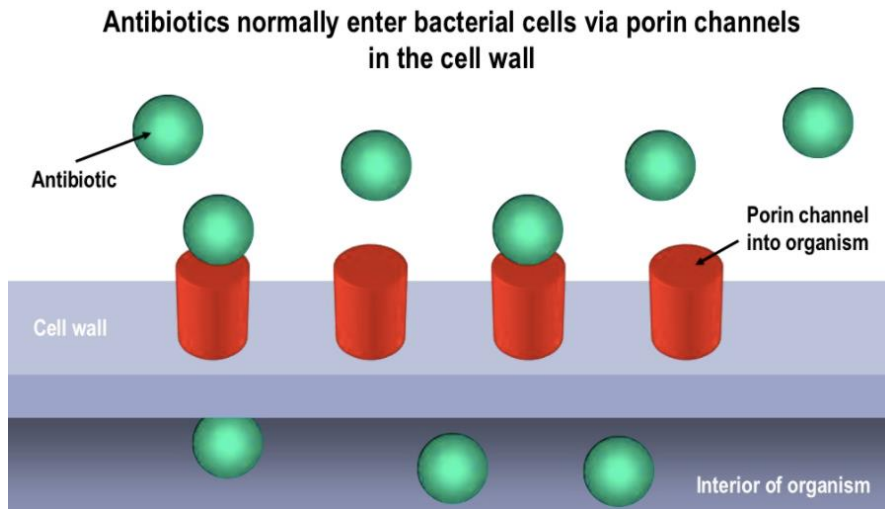
Ejemplos:

- **Vancomicina** (glicopéptido): no es activo contra Gram (-), debido a su incapacidad de penetrar la membrana externa
- **β -lactámicos**: la baja susceptibilidad innata de *Pseudomonas* y *Acinetobacter baumannii* (comparado con *Enterobacteriaceae*), puede explicarse por un bajo número y/o expresión diferencial de porinas.



ii. Cambios estructurales de la pared celular que afectan su permeabilidad a los antibióticos

Pérdida de Porinas

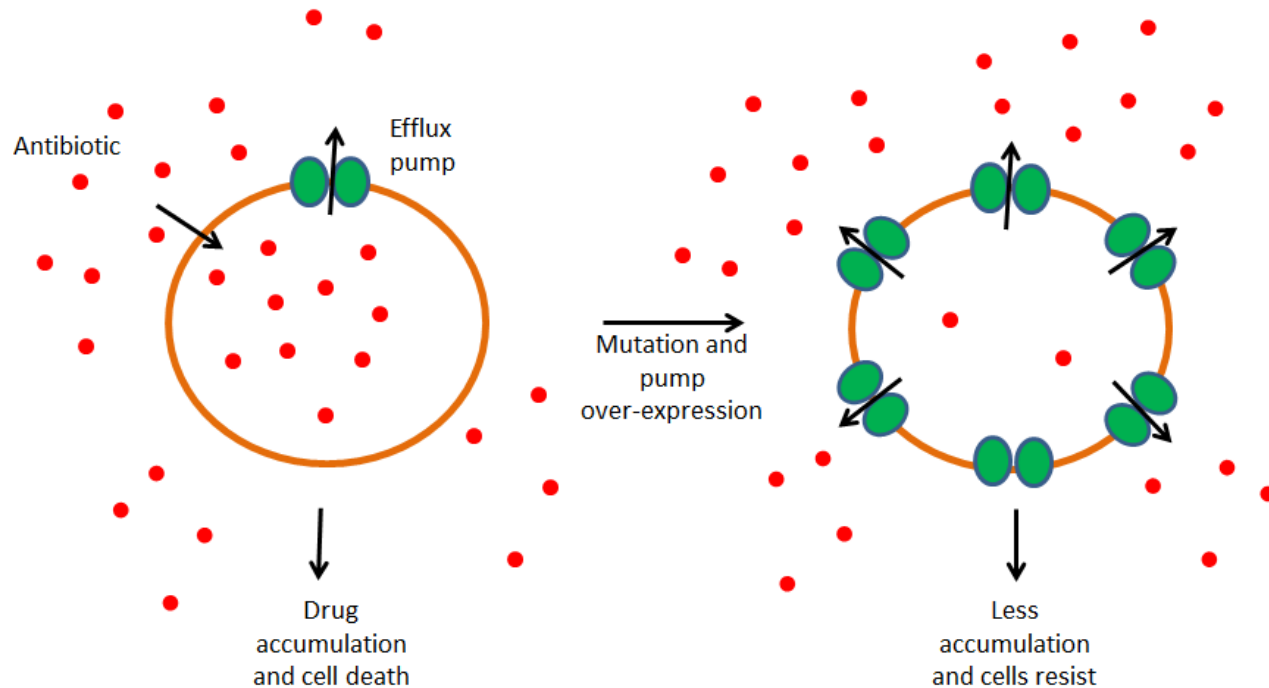


Mutaciones en porinas y LPS: antibióticos hidrofílicos como β -lactámicos, tetraciclinas y ciertas fluoroquinolonas son afectadas de forma particular por cambios en la permeabilidad de la membrana externa, ya que normalmente usan porinas para su entrada a células.



4. Expulsión activa del antibiótico

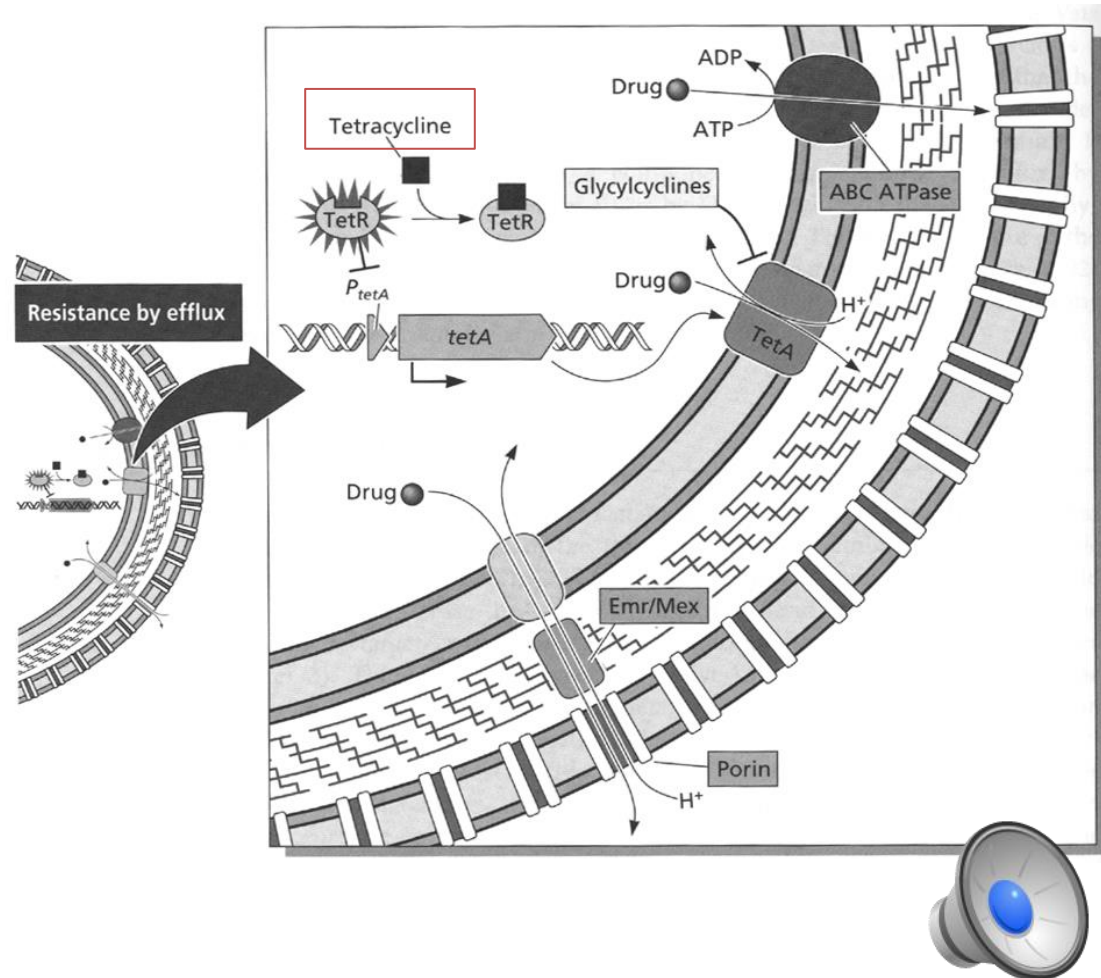
- Se evita el efecto del antibiótico mediante su remoción desde el medio intracelular de las bacterias
- Requiere bombas y sistemas de expulsión (proteínas integral de membrana capaz de mediar la expulsión de sustancias desde el espacio intracelular hacia el exterior)



4. Expulsión activa del antibiótico

Es el principal mecanismo de resistencia a **Tetraciclinas**:

- Disminución de la disponibilidad intracelular (genes ***tetA*** y ***tetR***)
- Bombas de expulsión inducibles, dependientes de energía
- Presentes en Gram (+) y Gram (-)... con ciertas diferencias



Resistencia a antibióticos que inhiben la síntesis de tetrahidrofolato

Metabolismo del ácido fólico, precursor de la síntesis de purinas, pirimidinas y aminoácidos. Bloquean la síntesis de ácidos nucleicos y pared celular.

Resistencia a Sulfonamidas:

Sobreproducción de ácido para-amino-benzoico (PABA)

Producción de una enzima con baja afinidad por las **Sulfonamidas**

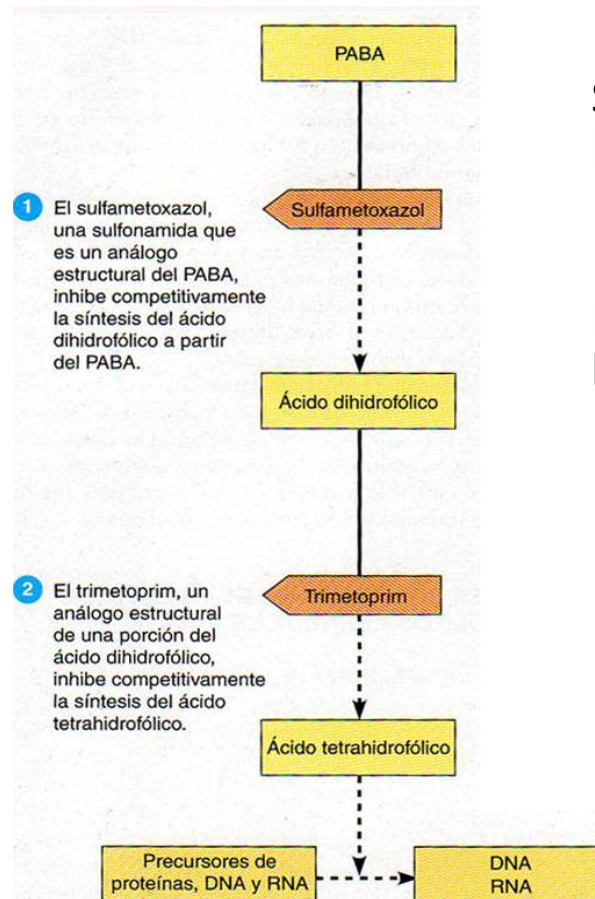
Alteración de la permeabilidad a **Sulfonamidas** (barrera de permeabilidad y/o bombas de expulsión)

Resistencia a Trimetoprim:

Sobreproducción de Dihidrofolato reductasa

Producción de una reductasa con baja afinidad por **Trimetoprim**

Disminución de la permeabilidad a **Trimetoprim**



Super bacterias Gram positivo.

Resistant Gram-positive bacteria terminology	
PRSP	Penicillin resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>
MDRSP	Multidrug resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>
MRSA	Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
VRSA	Vancomycin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
VISA (GISA)	Vancomycin (Glycopeptide) intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE (GRE)	Vancomycin (Glycopeptide) resistant <i>Enterococcus</i>

MRSA: meticilina, oxacilina, nafcilina, cefalosporina, imipenem y otros β -lactámicos

Gran relevancia clínica!!



Prevalencia mundial de MRSA

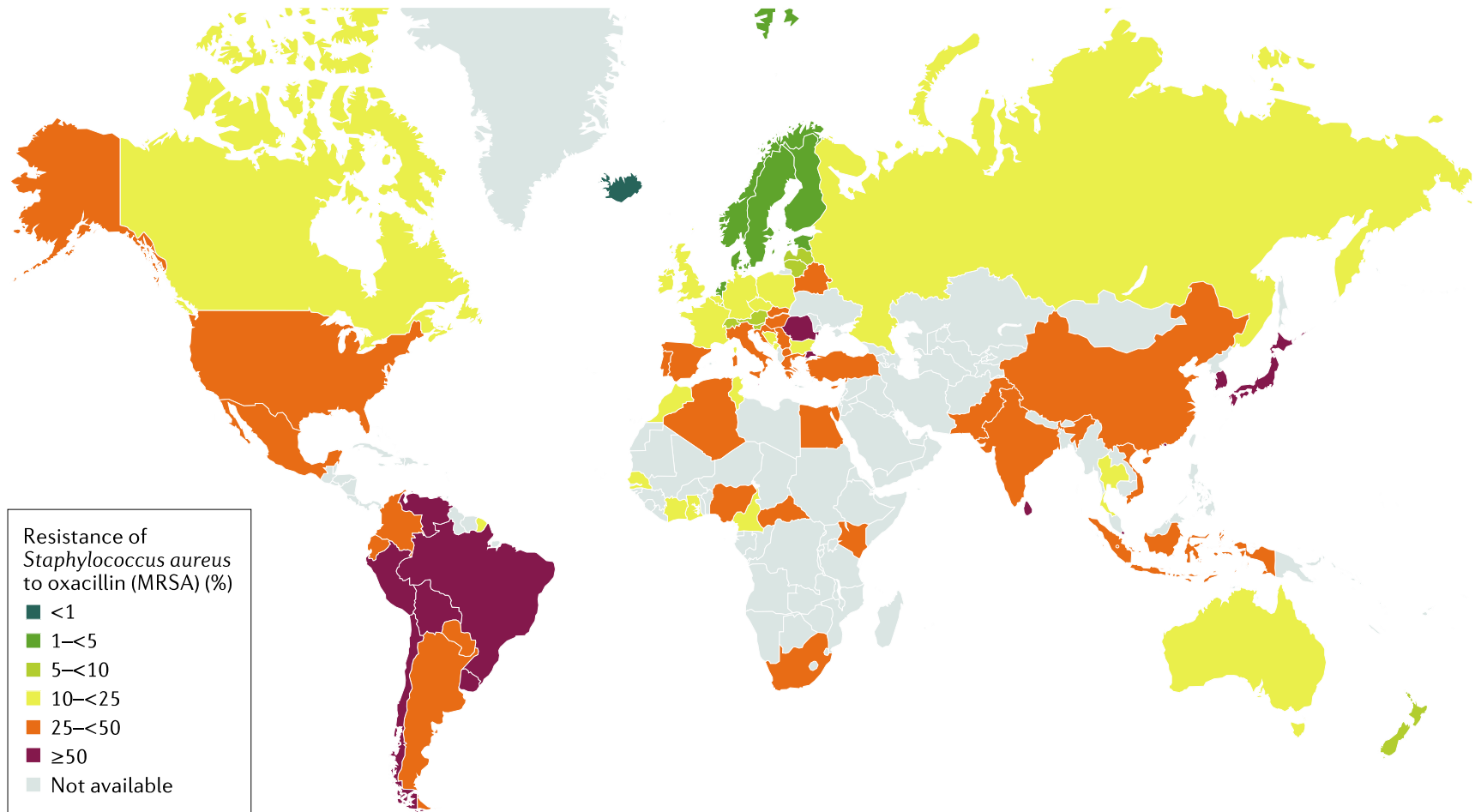


Figure 1 | **Worldwide prevalence of MRSA.** The percentage of *Staphylococcus aureus* isolates that are resistant to oxacillin (that is, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) isolates) is shown. Data include aggregated resistance rates. Owing to differences in the scope of collections and testing methods, caution should be exercised in comparing data across countries. Data represented are adapted from the [Center for Disease Dynamics, Economics & Policy Resistance Map](#); data for the following countries are adapted from REF.²²³, Elsevier: Algeria, Bolivia, Brazil, Cameroon, Central Republic, Chile, Colombia, Egypt, Hong Kong, Indonesia, Ivory Coast, Japan, Kenya, Malta, Morocco, Nigeria, Paraguay, Peru, Senegal, Singapore, South Korea, Sri Lanka, Tunisia and Uruguay.

Super bacterias Gram negativo

Aumento de spp Gram negativo multirresistentes:

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Klebsiella pneumonia*

Utilización de colistina.

Table 1: Summary of multidrug-resistant Gram-negative *Bacilli* clinical isolates

Isolate (total)	Specimen		
	Urine	Blood	Pus/body fluids
<i>Escherichia coli</i> (23)	18	2	3
<i>K. pneumoniae</i> (12)	6	2	4
<i>Pseudomonas</i> spp. (08)	4	-	4
<i>A. baumannii</i> (15)	-	1	14
<i>Enterobacter</i> spp. (07)	2	1	4
Total: 65			

E. coli: *Escherichia coli*, *K. pneumonia*: *Klebsiella pneumonia*, *A. baumannii*: *Acinetobacter baumannii*

Mathias A, Oberoi A, John M, Alexander VS. CHRISMED J Health Res 2016;3:263-7.

Resistant Gram-negative bacteria terminology	
ESBL-producing Enterobacteriaceae	Extended spectrum beta-lactamases producing Enterobacteriaceae, e.g. <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>
MRPA (MDR-PA)	Multidrug resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
MRAB (MDR-AB)	Multidrug resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>
	Pan-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> / <i>Acinetobacter baumannii</i>



Plan nacional contra la resistencia a los antimicrobianos - 2017

“La resistencia antimicrobiana (RAM) es una gran amenaza para la salud mundial ya que pone en peligro la capacidad de tratamiento de muchas enfermedades infecciosas, especialmente bacterianas, haciendo riesgosas y costosas muchas de las intervenciones en salud. Este fenómeno no sólo afecta la salud humana, sino también a la salud animal, la agricultura y el medio ambiente, siendo un problema complejo y de raíces multifactoriales.”

#ANTIMICROBIANOS

CAUSAS DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

La resistencia a los antibióticos ocurre cuando las bacterias cambian y se vuelven resistentes a los antibióticos que se usan para tratar las infecciones que estas bacterias causan.



- El exceso de prescripción de antibióticos
- Los pacientes que no han acabado su tratamiento
- El uso excesivo de antibióticos en la cría de ganado y pescado
- El control inadecuado de las infecciones en los hospitales y clínicas
- La falta de higiene y saneamiento deficiente
- La falta de desarrollo de nuevos antibióticos

Ministerio de Salud
Chile mejor
Organización Panamericana de la Salud
Organización Mundial de la Salud

#ANTIMICROBIANOS

RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS ¿QUÉ PUEDE HACER?

La resistencia a los antibióticos ocurre cuando las bacterias cambian y se vuelven resistentes a los antibióticos que se usan para tratar las infecciones que estas bacterias causan.



- Sólo use antibióticos cuando un profesional de salud certificado se los recete
- Siempre tome la receta completa, aun cuando se sienta mejor
- Nunca use los antibióticos que le sobraron
- Nunca comparta antibióticos con los demás
- Prevenga las infecciones lavándose con frecuencia las manos, evitando el contacto con personas enfermas y manteniendo sus vacunas al día

Ministerio de Salud
Chile mejor
Organización Panamericana de la Salud
Organización Mundial de la Salud

Gracias por su atención!

