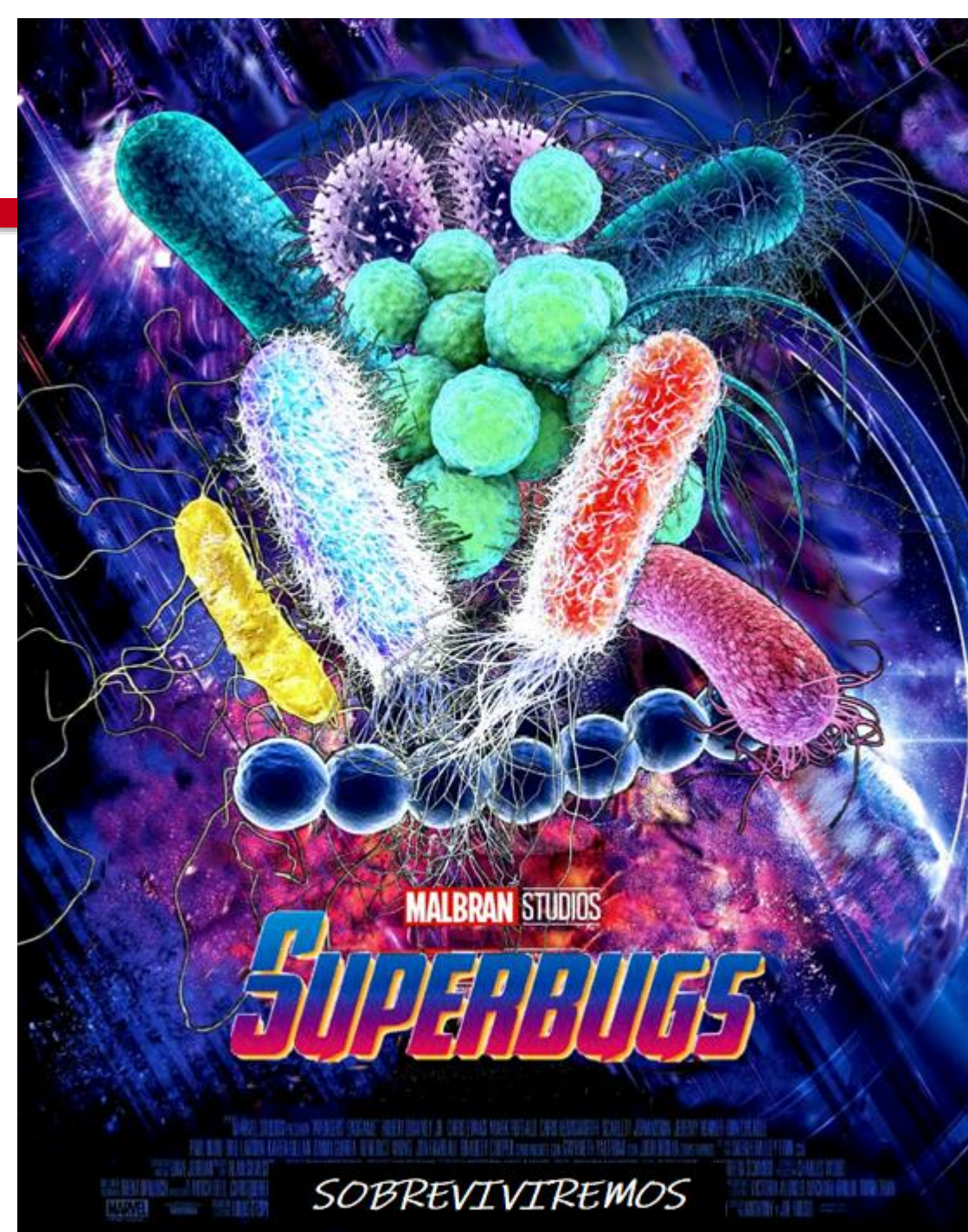
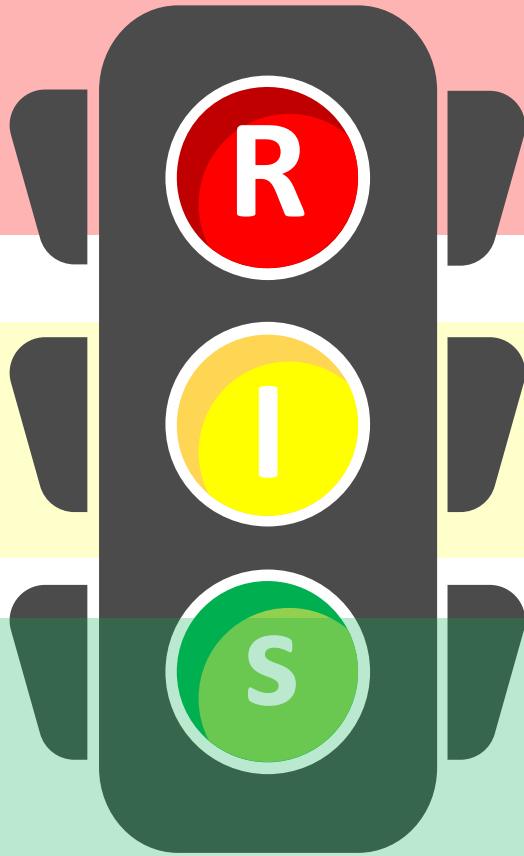


# MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Od. Denise Tejerina; Bioq. Luciana Soken; Dra. Laura Gliosca



# CONCEPTOS CLAVES



1

## MICROORGANISMOS RESISTENTES

El microorganismo no es inhibido por las concentraciones de droga que se alcanzan con las terapias habituales

2

## SENSIBILIDAD INTERMEDIA

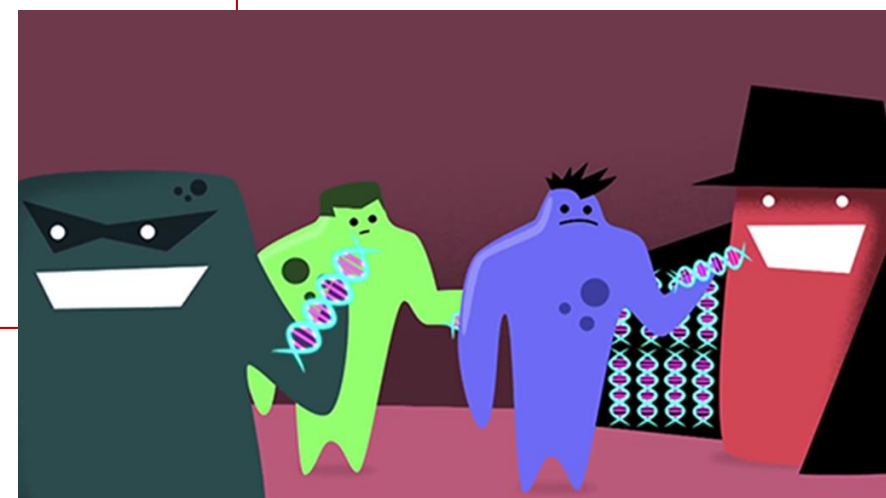
El microorganismo es inhibido por las concentraciones de antibiótico que se alcanzan en sangre y tejidos, pero que la respuesta terapéutica suele ser inferior a la de los microorganismos sensibles

3

## MICROORGANISMOS SENSIBLES

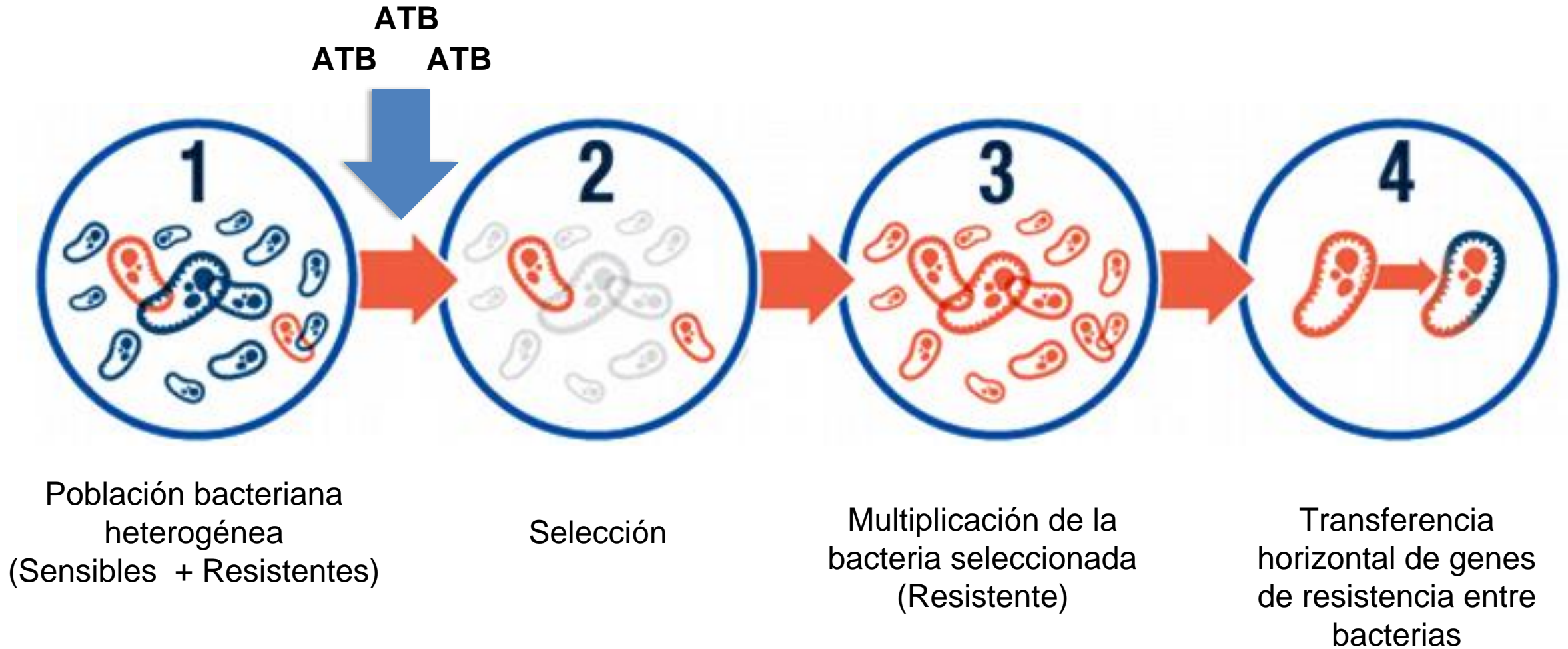
El proceso infeccioso causado por este microorganismo puede ser tratado con las dosis habituales del antibiótico.

- **NATURAL o INTRÍNSECA**
  - Carece del sitio diana
- **ADQUIRIDA**
  - Mutaciones cromosómicas espontáneas
  - Adquisición de material genético exógeno (conjugación, transformación, transducción)





# ¿Cómo se seleccionan las cepas resistentes en la vida real?



LOS ANTIBIÓTICOS ENTRAN  
EN EL AMBIENTE A TRAVÉS DE:



#### LOS HOGARES

En un estudio, más de la mitad de los encuestados reportaron haber arrojado al inodoro antibióticos no utilizados.



#### LAS FÁBRICAS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Las regulaciones actuales norman las descargas de las sustancias químicas utilizadas para producir los antibióticos, pero no las de los propios antibióticos, que acaban en los vertidos de la planta.



#### LAS GRANJAS

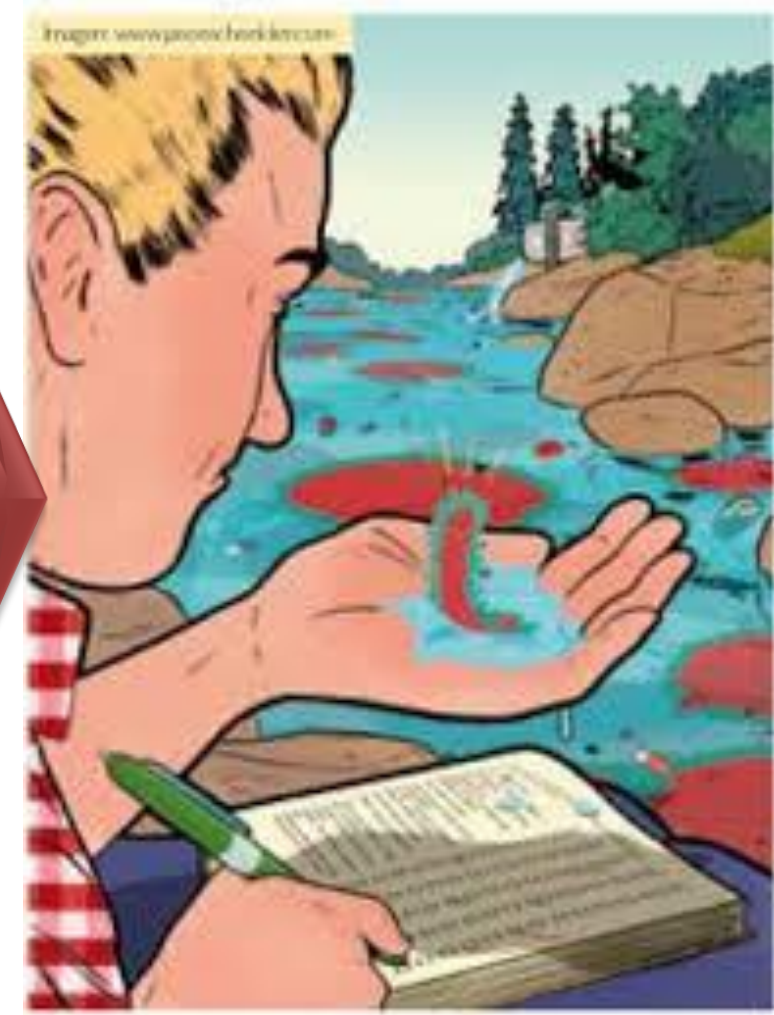
La aplicación de los desechos de la granja a la tierra puede poner antibióticos y bacterias resistentes en el suelo y el agua.



#### LOS HOSPITALES

Estudios realizados desde 1970 han demostrado que los vertidos de los hospitales contienen niveles más elevados de bacterias entéricas resistentes a los antibióticos que los desechos de otras fuentes.

# Diseminación ambiental de la resistencia antibiótica





# LAS ESTRATEGIAS DE RESISTENCIA

Las bacterias son seres vivos que evolucionan, capaces de adaptarse y de resistir a los antibióticos.

## ● ANTIBIÓTICOS

Un antibiótico debe fijarse sobre un receptor para actuar.



### 1- MUTACIÓN DEL SITIO BLANCO

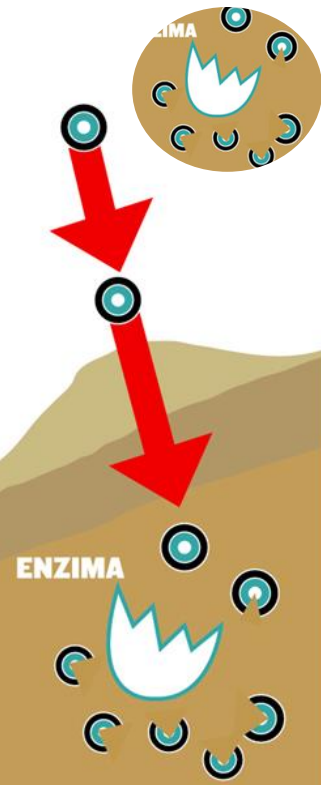
una mutación, impide la vinculación del antibiótico.



Mutación del receptor

### 2- MODIFICACIÓN DEL ANTIBIÓTICO

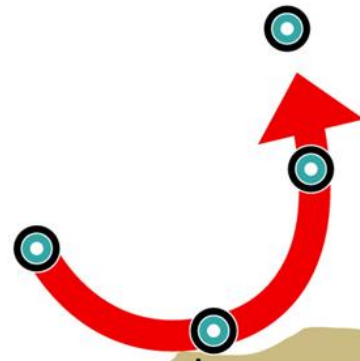
Numerosas cepas resistentes fabrican una enzima que modifica la molécula del antibiótico.



ENZIMA

### 3- IMPERMEABILIDAD DE LA BACTERIA

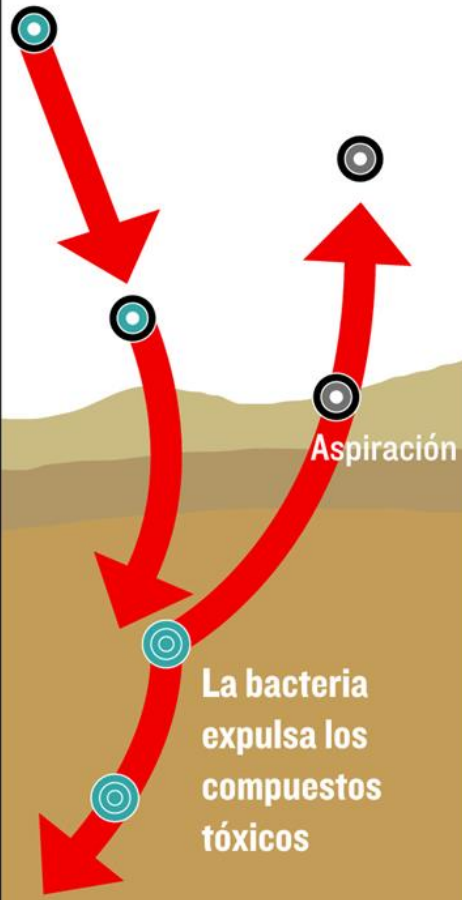
La bacteria cierra sus poros. el antibiótico no puede penetrar



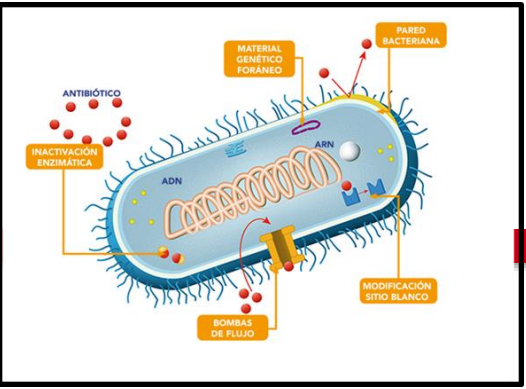
Poros cerrado

### 4. EXPULSIÓN DEL ANTIBIÓTICO

Algunas bacterias son capaces de rechazar los antibióticos por aspiración fuera de la célula.



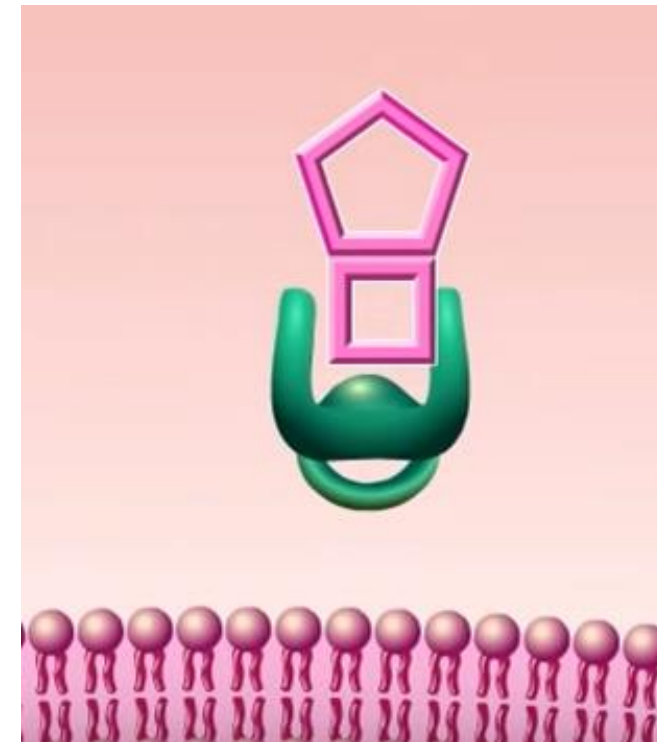
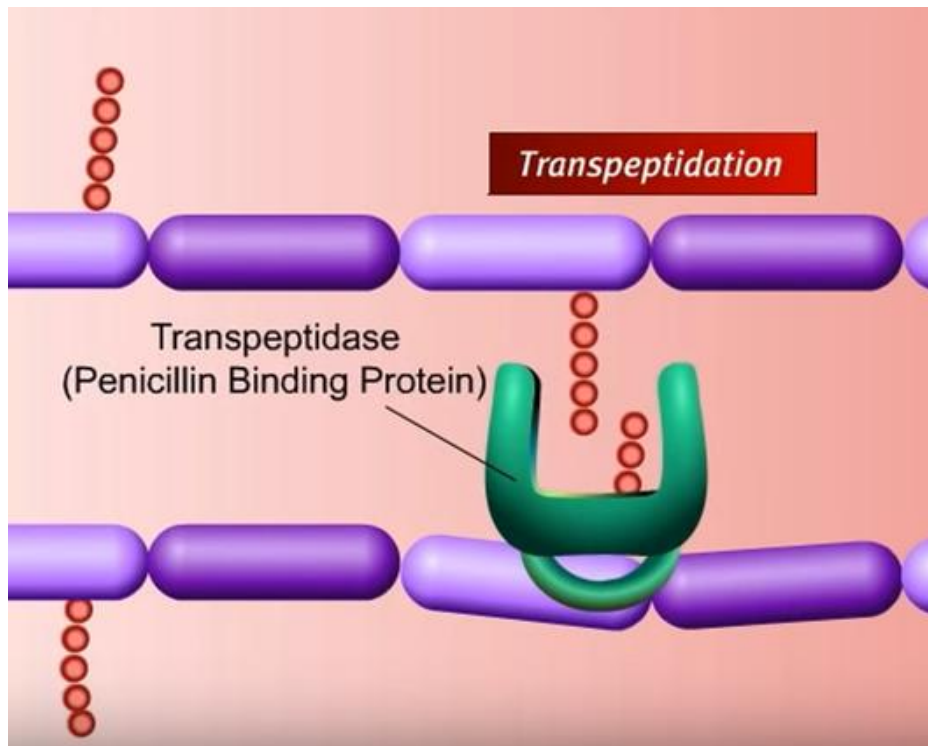
La bacteria expulsa los compuestos tóxicos



Mecanismos de resistencia

# Modificación de sitios blanco

## PBP modificadas

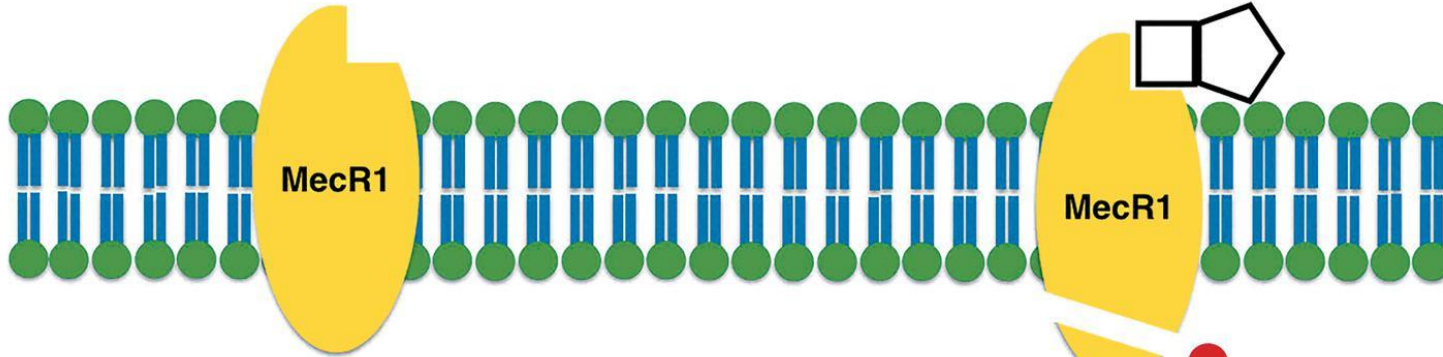


Ej. PBP: proteínas unidoras de penicilina I, II y III en *Staphylococcus aureus*

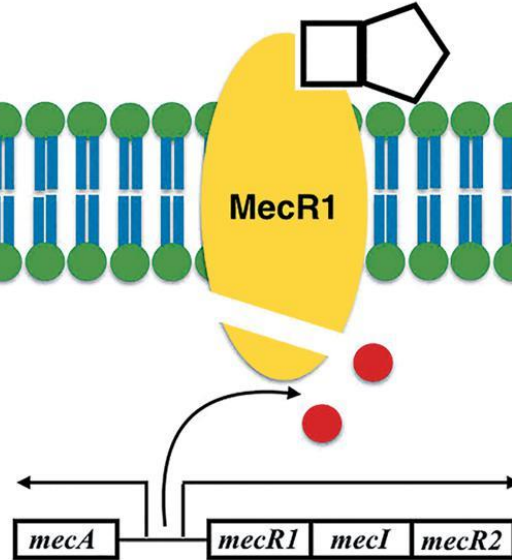
# Modificación de sitios blanco

## METICILINO-RESISTENCIA

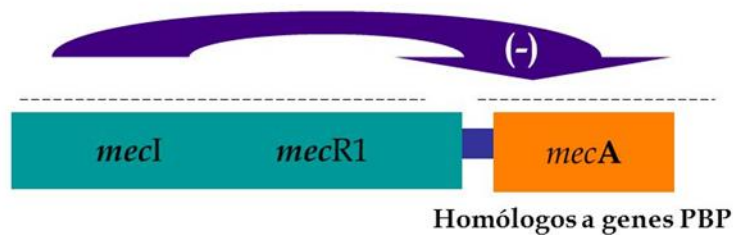
Represión



Inducción



Región regulatoria para la expresión del gen *mecA*

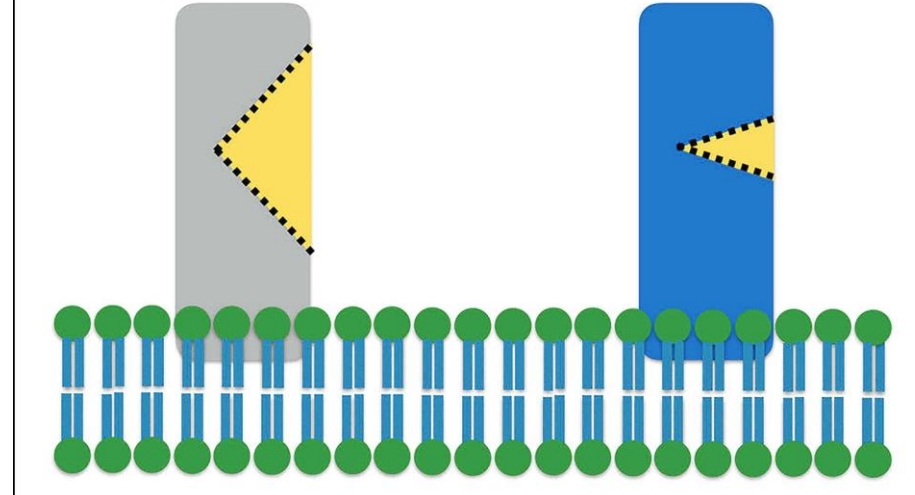


*mecI*: represor de *mecA*

*mecRI*: Transductor de señal

PBP2

PBP2a



Gen *mecA* en *Staphylococcus* □ Cepas resistentes a antibióticos beta lactámicos

PBP: proteínas unidoras de penicilina



## *Mecanismo de resistencia a los betalactámicos*

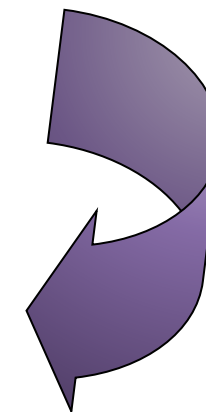
✓ Síntesis de **enzimas modificadoras  $\beta$ -lactamasas, cefalosporinasas**

✓ CROMOSÓMICAS/PLASMÍDICAS INDUCIBLES (Gen *ampC*)

✓ PLASMÍDICAS

BLEA: Betalactamasa de espectro ampliado  
Penicilinas, Cefalosporinas de 1 generación

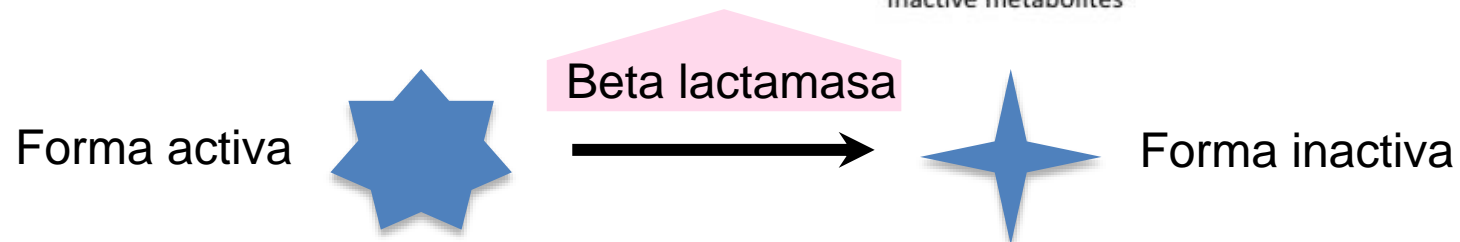
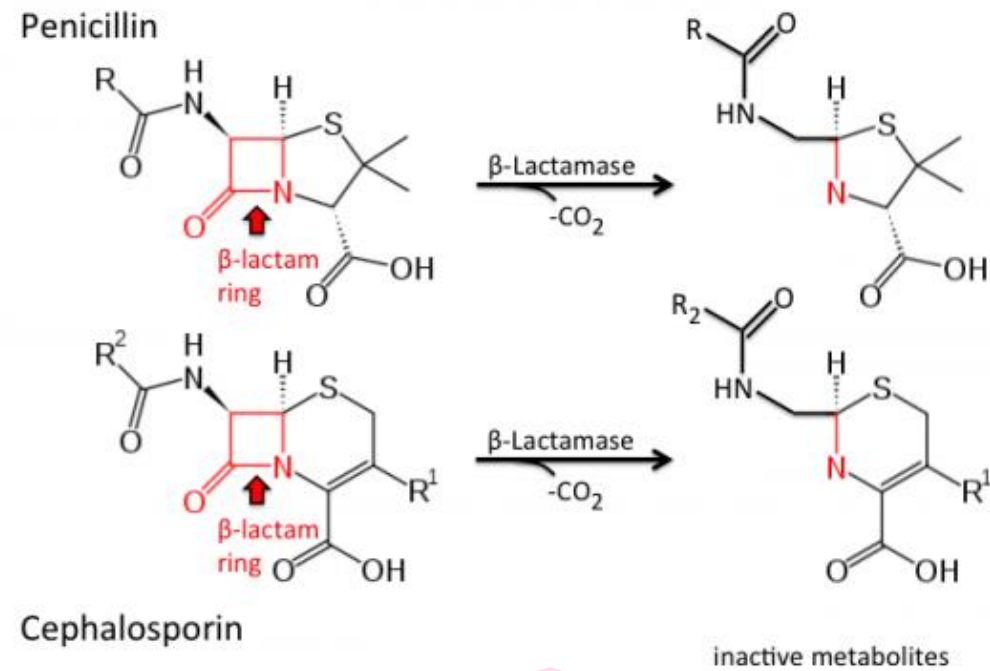
BLEE: Betalactamasa de espectro extendido  
Cefalosporinas de 3 generación



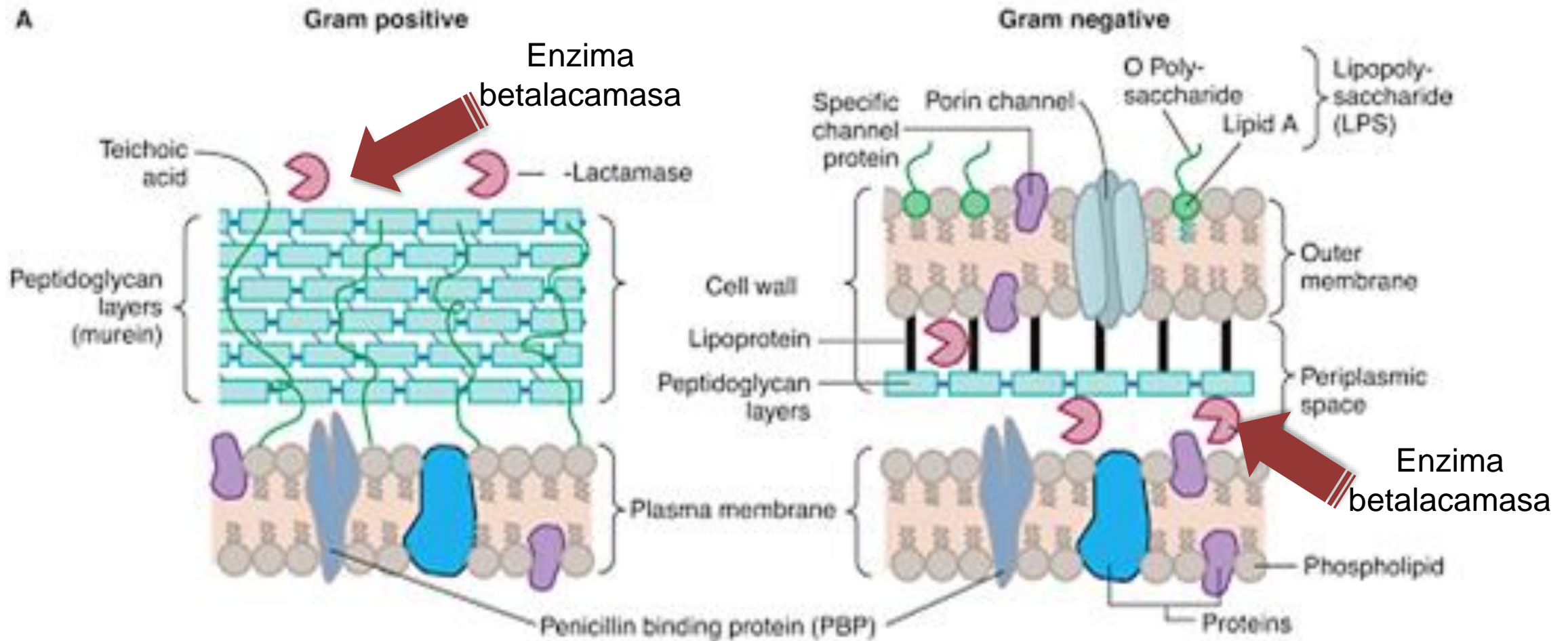
MUTACIONES

# Modificación enzimática

- Beta lactamasas: hidrolizan beta lactámicos



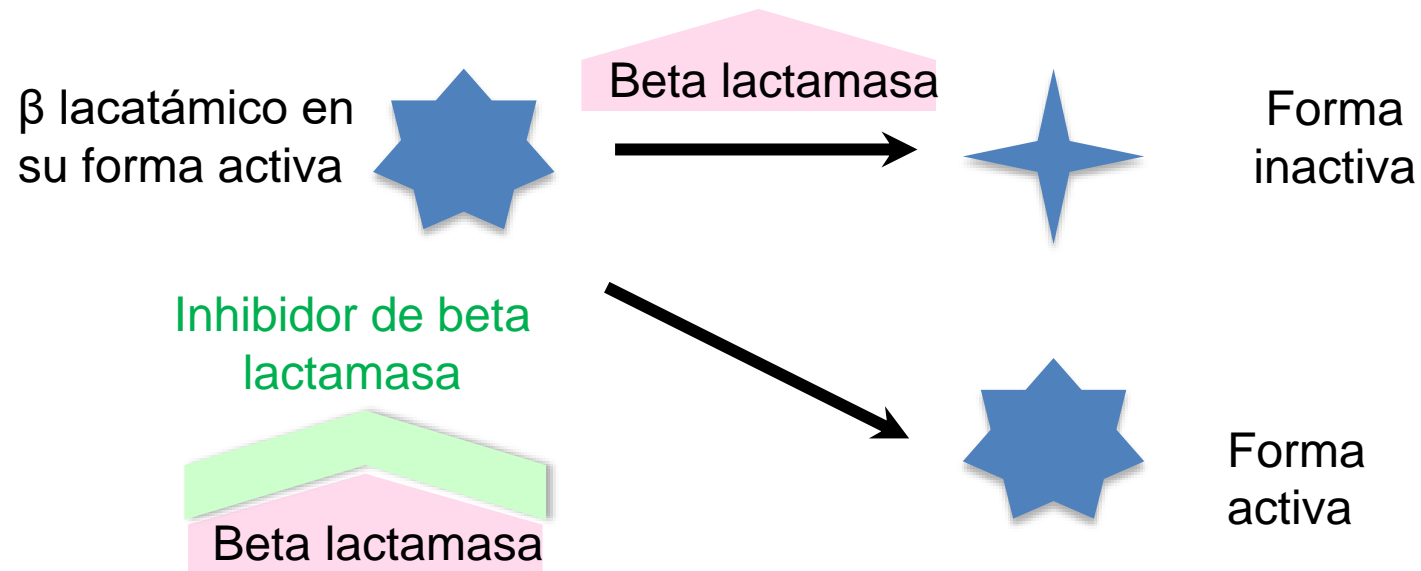
# Donde se ubican las enzimas beta-lactamasas?





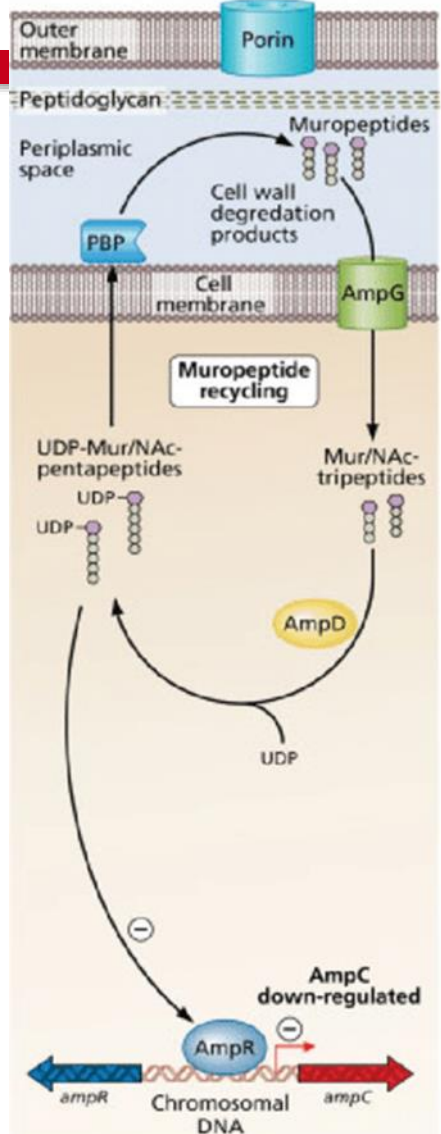
# Inhibidores de beta lactamasas

- SULBACTAM [?] AMPICILINA/SULBACTAM
- CLAVULÁNICO [?] AMOXICILINA/CLAVULÁNICO
- TAZOBACTAM [?] PIPERACILINA/TAZOBACTAM

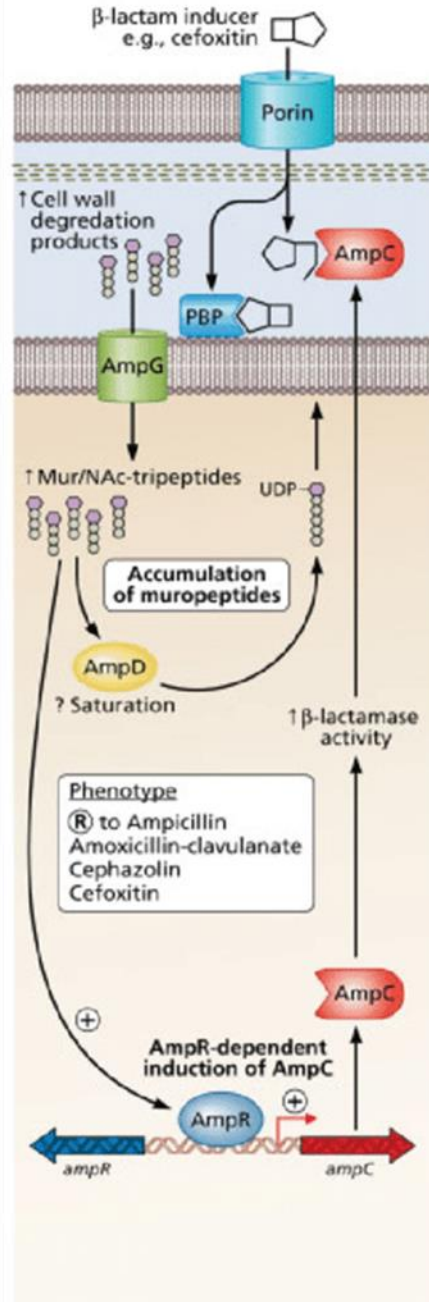


# Enzimas modificantes

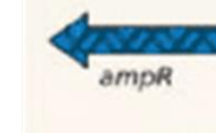
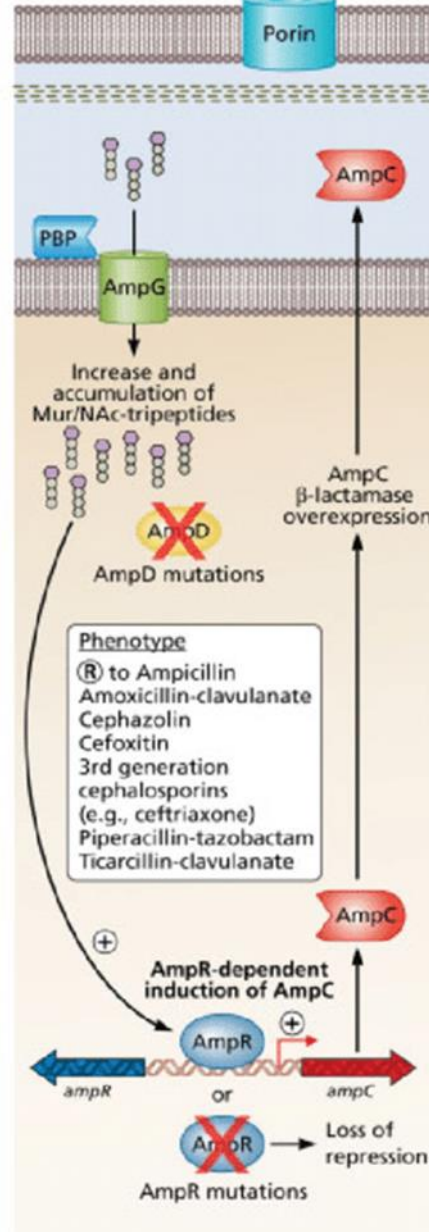
## 1. Wild-type basal AmpC expression (no $\beta$ -lactam exposure)



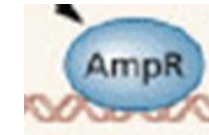
## 2. AmpC induction



## 3. AmpC constitutive overexpression/derepression



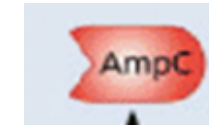
Gen codificante para la proteína reguladora R



Proteína reguladora R



Gen codificante para betalactamasa

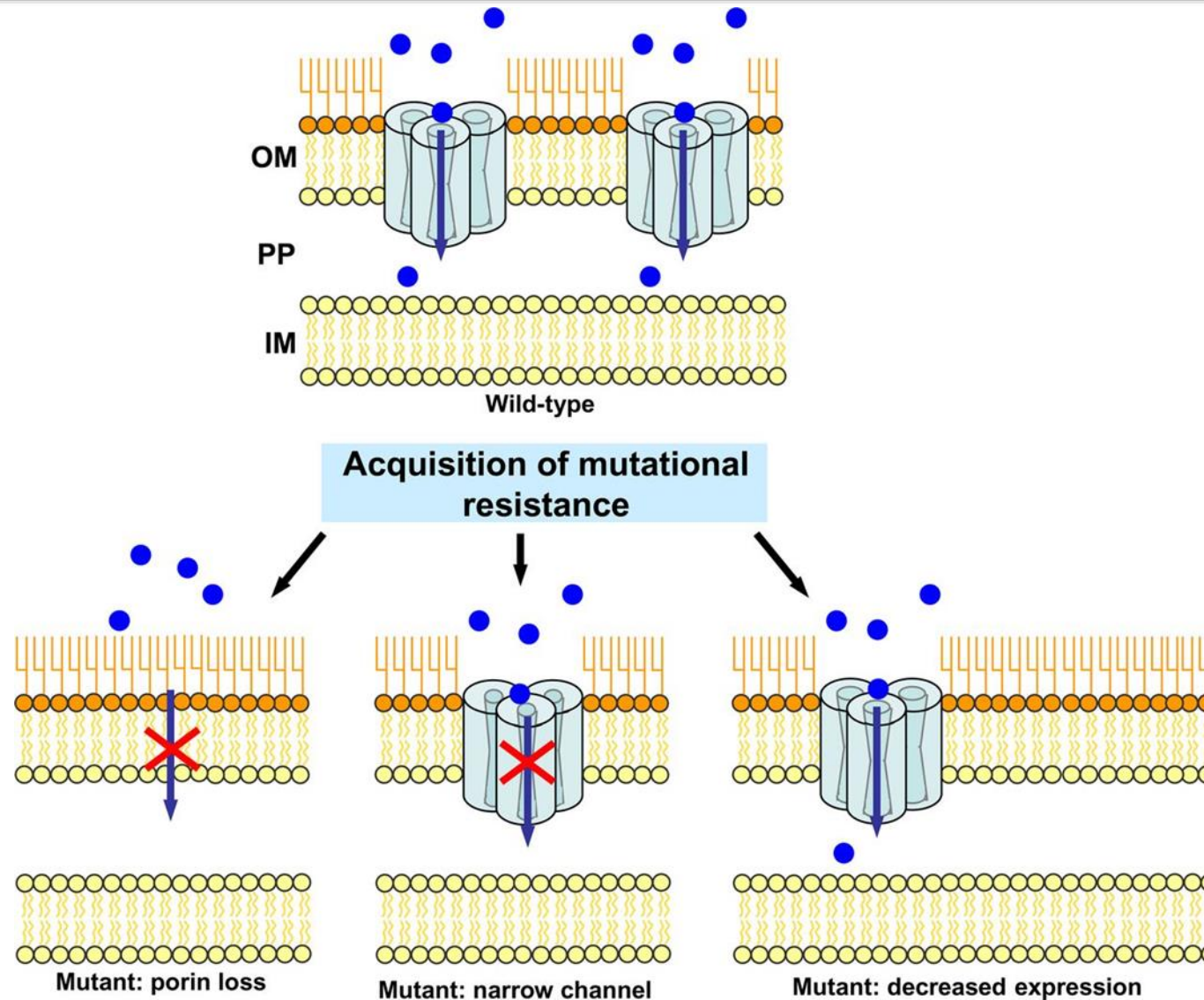


Enzima betalactamasa

✓ *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Providencia* spp. y *Morganella morganii* contienen enzimas AmpC icromosómicas nducibles.

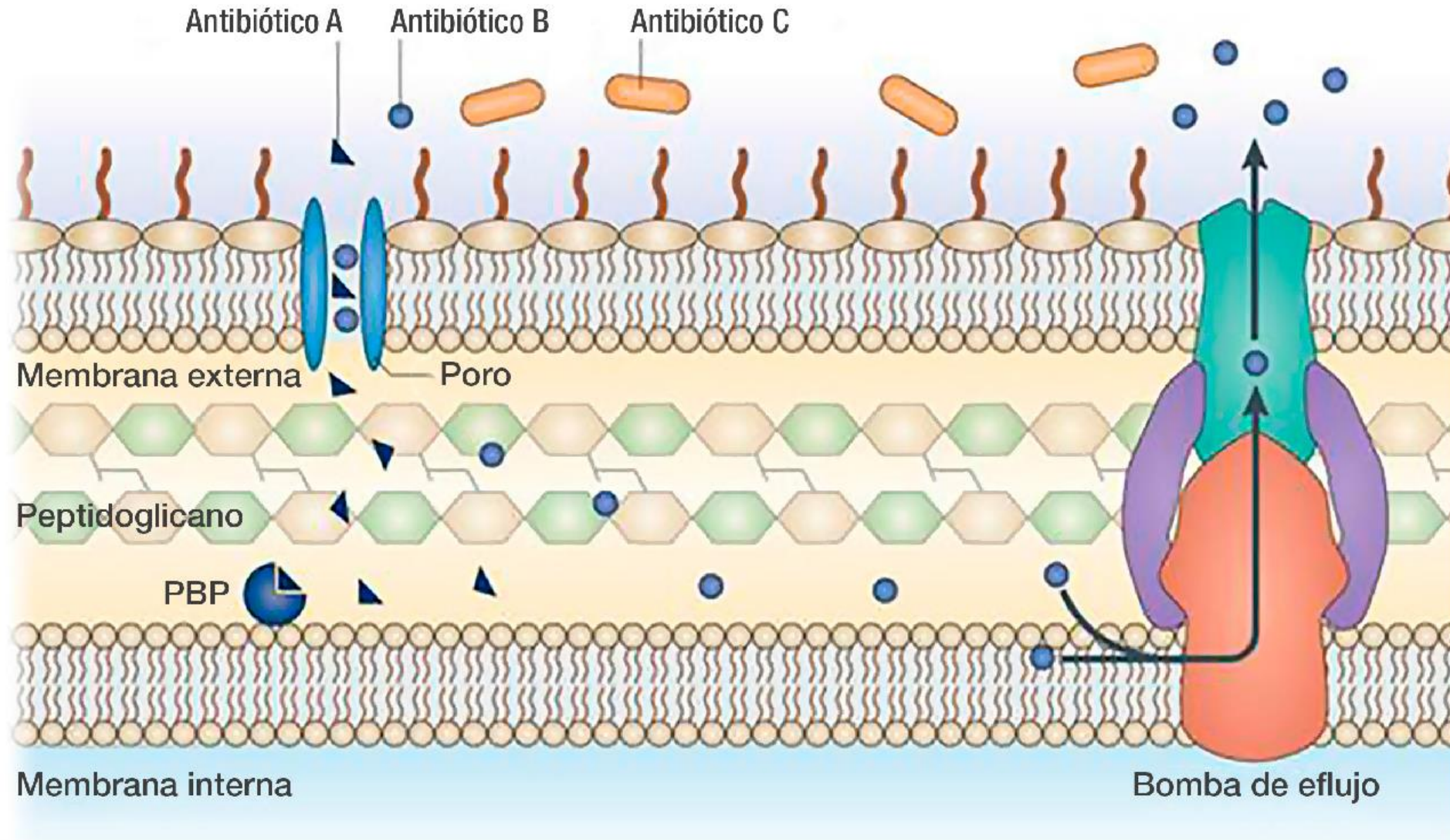
✓ Aumento de AmpC mediado por plásmidos en *E. coli*, *Klebsiella* spp.

# Impermeabilidad: alteración en porinas





# Expulsión del antibiótico





Organización  
Mundial de la Salud



Temas de salud ▾

Países ▾

Centro de prensa ▾

Emergencias ▾

[Acceso](#) / [Centro de prensa](#) / [Detalle](#)

## La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos

## Lista OMS de patógenos prioritarios para la I+D de nuevos antibióticos

### Prioridad 1: CRÍTICA

- *Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos
- *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos
- Enterobacteriaceae, resistentes a los carbapenémicos, productoras de ESBL

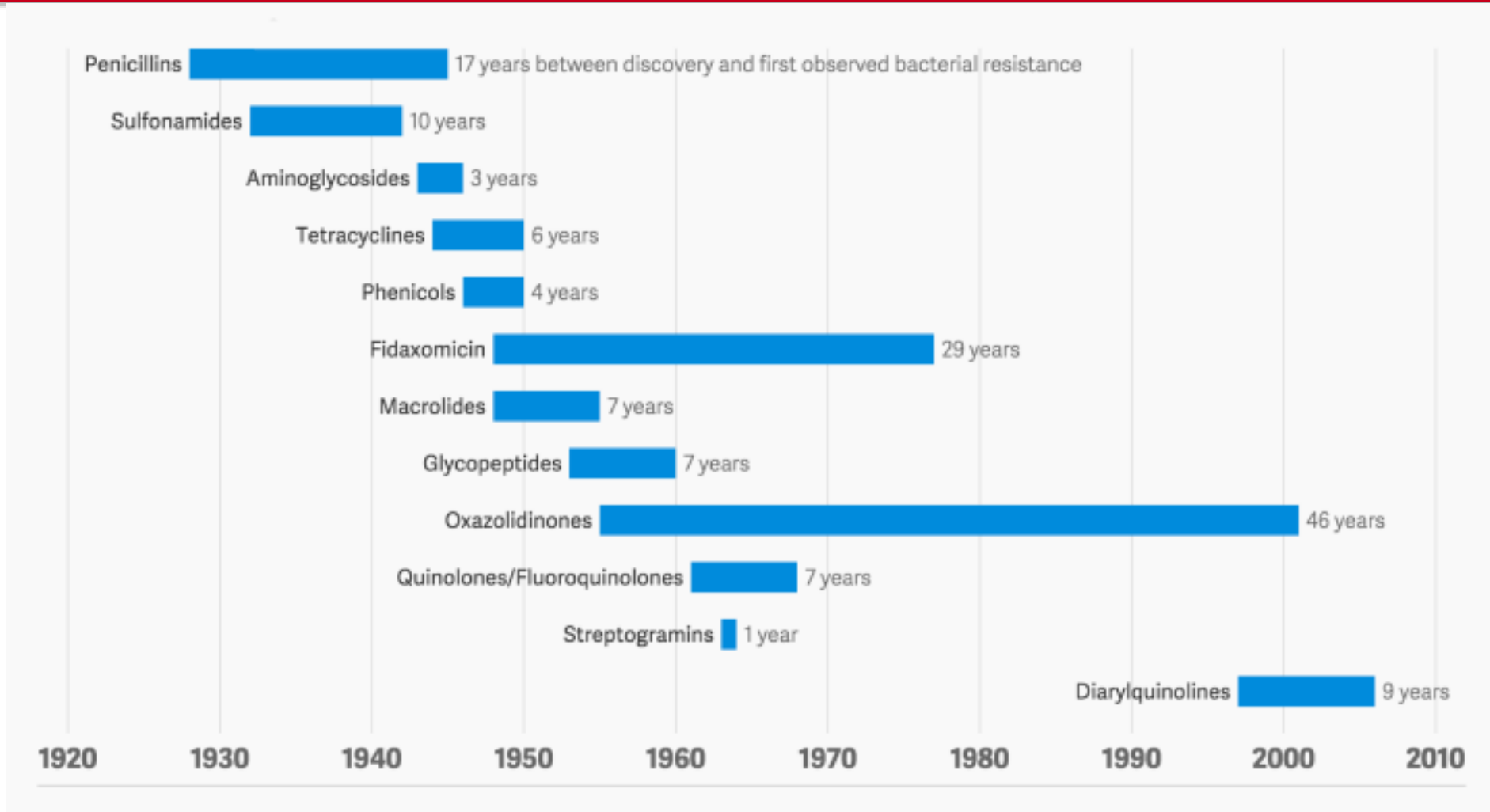
### Prioridad 2: ELEVADA

- *Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina
- *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina
- *Helicobacter pylori*, resistente a la claritromicina
- *Campylobacter* spp., resistente a las fluoroquinolonas
- *Salmonellae*, resistentes a las fluoroquinolonas
- *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas

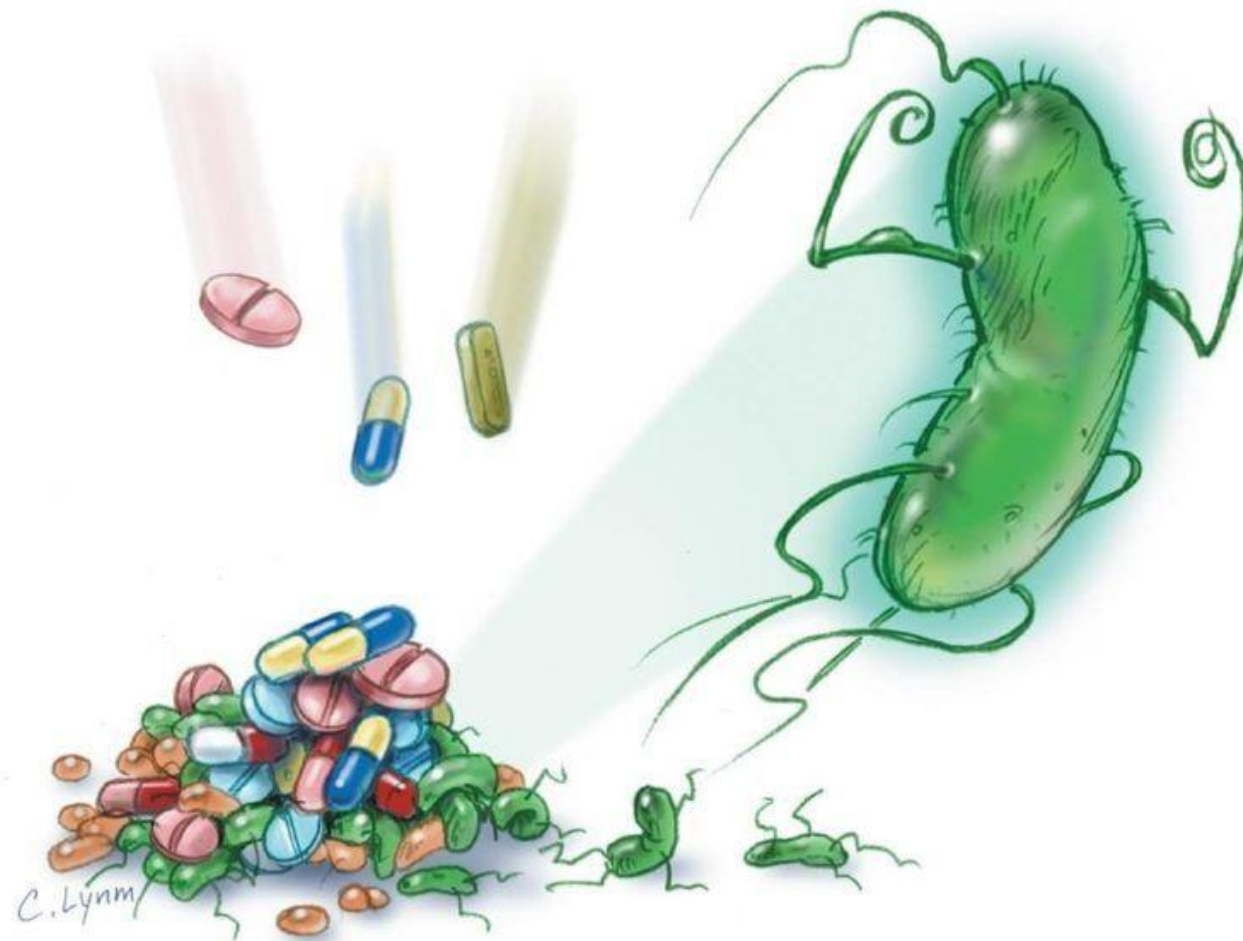
### Prioridad 3: MEDIA

- *Streptococcus pneumoniae*, sin sensibilidad a la penicilina
- *Haemophilus influenzae*, resistente a la ampicilina
- *Shigella* spp., resistente a las fluoroquinolonas





Ya vamos a volver después con este  
tema



# Resistencia a los antimicrobianos

- ✓ Problema universal
- ✓ Dificultad o imposibilidad de tratar las complicaciones infecciosas
- ✓ Incremento de costos médico - Peor pronóstico
- ✓ Sostenibilidad de la producción de alimentos
- ✓ Incorrecta prescripción
- ✓ Auto administración
- ✓ Falta de producción de nuevas fórmulas





Localización de la  
infección

Susceptibilidad de los  
microorganismos

TRATAMIENTO  
EFECTIVO

Implementación  
oportuna del  
tratamiento

Dosis correcta





# Uso racional de ANTIBIÓTICOS



*¡Que los antibióticos sigan curando, depende de ti!*

**SIN TU AYUDA  
PUEDEN PERDER SU EFICACIA**

**ÚNETE**

**A LA CAMPAÑA MUNDIAL  
PARA DISMINUIR LA RESISTENCIA BACTERIANA**

**18 DE NOVIEMBRE**  
**DÍA DEL USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS**

**SI NO ACTUAMOS HOY, NO HABRÁ CURA MAÑANA**







**GRACIAS**  
**!**