

## La resistencia bacteriana: Nuevos conceptos para un buen manejo

María Virginia Villegas, M.D., MSc. – CIDEIM, Colombia

Objetivos de la charla:

- Revisar los mecanismos de resistencia bacteriana (especialmente en Gram-negativos)
- Descubrir los gérmenes hospitalarios que más frecuentemente presentan estos mecanismos.
- Plantear algunas estrategias terapéuticas que puedan implementarse para disminuir el impacto y diseminación de la resistencia.

### MECANISMOS DE RESISTENCIA

#### Intrínseco

Característica inherente de una especie. Pueden tener barreras naturales o carecer del blanco para prevenir la unión.

Ejemplo: Resistencia de los Gram-negativos a Vancomicina (no penetración por membrana externa).

Resistencia del enterococo a Cefalosporinas (unión a las PUP).

#### Adquirida

Cambio en la composición de la bacteria. Una droga que fue efectiva deja de serlo.

### MECANISMOS GENERALES DE RESISTENCIA BACTERIANA

#### Mecanismos

#### Ejemplo

1. Disminución de la concentración intracelular del antibiótico.

a) Disminución de la permeabilidad en la membrana externa.

{ \* B-lactámicos.  
\* Quinolonas

b) Efflux.

{ \* Quinolonas

- c) Disminución del transporte en la membrana citoplasmática.
- \*Tetraciclinas
- {\*Aminoglicósidos
2. Inactivación del antibiótico.
- {\* Cloranfenicol (enzs)  
\* B-Lactámicos (B-Lactamasas)  
\* Aminoglicósidos (enzs modificadoras)
3. Modificación del Blanco.
- {\* Quinolonas ( A grasa) ( $\Delta$  girasa)  
\* Rifampicina ( $\Delta$  DNA Polimerasa)  
\* B-Lactámicos ( $\Delta$  PUP)  
\* Macrólidos (metilación rRNA)
4. “Bypass” del Blanco.
- {\* Glycopéptidos (Van A, Van B)  
\* TMP (deftimidina)

## PUNTOS ESTRATÉGICOS EN LA RESISTENCIA BACTERIANA

### 1. Disminución, concentración intracelular del antibiótico.

#### a. Disminución, permeabilidad de la membrana externa (ME).

Sustancias hidrofílicas cruzan la ME a través de porinas: proteínas que forman canales llenos de agua.

Hay porinas inespecíficas que dejan pasar agentes hidrofílicos pequeños como tetraciclinas, aminoglicósidos y cloramfenicol, y otras son específicas como es la Omp D en *P. Aeruginosa* para el paso de Carbapenems.

Existe difusión de sustancias hidrofóbicas a través de la bicapa de la membrana externa como ocurre con las Quinolonas y Aminoglicósidos.

Sin embargo hay bacterias que producen ME con muy baja permeabilidad; por ejemplo la *P. Aeruginosa* tiene una ME dos veces menos permeable que el *E. Coli*.

Para la mayoría de antibióticos el factor decisivo no es la tasa absoluta de penetración a través de la ME sino el balance entre la penetración y la tasa de inactivación.

b. Efflux:

El mecanismo consiste en que proteínas de membrana citoplasmática bombean drogas a través de una bomba de protones. Usualmente utiliza sustratos hidrofóbicos y moléculas anfipáticas como son las Quinolonas y Tetraciclinas. En contraste los B-Lactámicos están cargados negativamente y son bastante hidrofóbicos, por lo cual es aún controvertido si son sacados por Efflux.

Sistemas de Efflux a múltiples drogas pueden asociarse a cambios en la permeabilidad de la membrana, lo que aumentaría el nivel expresado de resistencia.

## 2. Inactivación de la droga.

La producción de enzimas es el mecanismo más importante en bacterias gram-negativas y el más prevalente en B-Lactámicos. En los gram-positivos se producen externamente y en los gram-negativos hacia el espacio periplásmico; su función es hidrolizar el anillo B-Lactámico.

Algunas de estas enzimas o B-Lactamasas están codificadas por genes cromosómicos mientras otras lo son por plásmidos.

Las B-Lactamasas producidas por cromosomas no pueden diseminarse a otras especies, en cambio las de plásmidos pueden hacerlo (ejemplo: *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella* y *Shigella*, todas con ESBLs).

La mayoría de ESBLs se derivan de enzimas mediadas por plásmidos pertenecientes a dos grandes familias: TEM y SHV, las cuales tienen en común la capacidad de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos.

Existe otra clase de enzimas, amp C, mediada por plásmidos que también hidrolizan a todos los B-Lactámicos, excepto carbapenems. Inicialmente se encontraron en *Enterobacter* pero se han difundido a través de transposomas a otras bacterias como *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* y *Salmonella*.

Las Bactalamasas han tenido muchas clasificaciones, las cuales se resumen en la Tabla siguiente, tomada de "Pitout et al, Betalactam Resistance".

**TABLE I**

**Bush-Jacoby-Medeiros Classification of  $\beta$  -Lactamase**

Group	Characteristics	Representive Enzymes
1	Cephalosporinases not inhibited by clavulanic acid	AmpC
2a	Penicillinases inhibited by clavulanic acid	PC1 ( <i>S. aureus</i> )
2b	Broad-spectrum enzymes inhibited by clavulanic acid	TEM-1, TEM-2, SHV1
2be	Extended broad-spectrum enzymes inhibited by clavulanic acid (ESBLs)	TEM-3 to 28, SHV2 to 6
2br	Broad-spectrum enzymes with reduced binding to clavulanic acid (IRTs)	TEM-30 to 36, TRC-1
2c	Carbenicillin-hydrolyzing enzymes inhibited by clavulanic acid	PSE-1, CARB-3
2d	Cloxacillin-hydrolyzing enzymes inhibited by clavulanic acid	OXA-1, PSE-2
2e	Cephalosporinases inhibited by clavulanic acid	<i>P. vulgaris</i>
2f	Carbapenem-hydrolyzing nonmetallo- $\beta$ -lactamases	IMI-1, NMC-A, Sme-1
3	Metallo- $\beta$ -lactamases	L1 ( <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> )
4	Penicillinases not inhibited by clavulanic acid	<i>P. cepacia</i>

### 3. Modificaciones del Blanco.

Alteran la afinidad del antibiótico por el sitio donde debe ejercer su acción.

Algunas requieren de una sola mutación para generar esta alteración; ejemplo: Cambios en la DNA polimerasa del Estafilococo, Estreptococo resistente a Rifampicina, o en los ribosomas para resistencia a la Streptomycina. También ocurre modificación en las proteínas unidoras de Penicilina (PUP) que llevan a resistencia del *S. Pneumoniae*, *N. Meningitidis* y *E. Faecium* por Penicilina o del Estafilococo por Meticilina.

### 4. “Bypass” del Blanco.

Es un mecanismo creado por la bacteria para evitar el daño letal que produce el antibiótico al unirse al blanco.

Ejemplo: Enterococos resistentes Glycopéptidos hacen un bypass a la D-Alanina – D-Alanina donde entra la Vancomicina para interrumpir la formación de la pared; el otro mecanismo es la resistencia a los antagonistas de Folatos.

## **ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA DISMINUIR EL IMPACTO DE LA DISEMINACIÓN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA.**

<b>Vía</b>	<b>Riesgo de diseminación</b>
<b>1. Introducción</b> de algunas bacterias resistentes en una población donde no existía tal resistencia.	Paciente remitido de otra institución Paciente de la Comunidad.
<b>2. Adquisición</b> de resistencia en algunas cepas previamente sensibles a través de mutación genética.	Reservorio con concentración alta de organismos (mutación al azar o transferencia).
<b>3. Adquisición</b> de resistencia por transferencia de material genético.	Presión selectiva por uso de Antimicrobiano (apropiado o no).
<b>4. Surgimiento</b> de una subpoblación de organismos resistentes con diseminación en un área o en la institución.	Barreras de aislamiento inadecuado. Atención a fuentes comunes de diseminación.

### **MEDIDAS TERAPÉUTICAS A SEGUIR**

1. Tamizaje y aislamiento empírico.  
Búsqueda de bacterias resistentes que viven de reservorios conocidos.  
Implementar barreras de aislamiento según el sitio de remisión del paciente (retirar precauciones con cultivos negativos).
2. Disminuir reservorios de organismos a través del manejo adecuado de instrumental, líquidos, y medio ambiente.
3. Disminuir la presión selectiva de los antibióticos.  
Menor espectro con mayor potencia = utilizar el antibiótico correcto.  
Conocer la flora hospitalaria.  
Implementar un diagnóstico más preciso de los mecanismos de resistencia bacteriana (PFGR, IEF).

4. Evitar la diseminación en las áreas o institución, optimizando las precauciones estándares, y considerar nuevas alternativas (ejemplo: lavado de manos con alcohol + glicerina).

## CONCLUSIONES

1. Tener conocimiento de la resistencia bacteriana permite una mayor relacionalidad en el uso de antimicrobianos y medidas a implementar por el comité de infección hospitalaria.
2. La utilización selectiva de antibióticos generará una menor presión selectiva sobre las bacterias.
3. Sólo a través de un manejo en equipo entre las diferentes unidades de atención hospitalaria, el laboratorio de microbiología, el comité de infección hospitalaria y el infectólogo se podrá lograr un impacto en la infección nosocomial y en el desarrollo de gérmenes multirresistentes.

## REFERENCIAS

1. **Nikaido H.** 1989. Outer membrane barriers as a mechanism of antimicrobial resistance. *Antimicrob. Agents Chemother*; 33: 1831 – 1836.
2. **Nikaido H.** 1994. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science*; 264: 382 – 387.
3. **Hancock R.** 1998. Resistance mechanisms in *Pseudomonas Aeruginosa* and other nonfermentative Gram-negative bacteria. *Clin. Infect. Dis*; 27 (Suppl 1): 593-99.
4. **Kaye D.** 2000. Antibacterial Therapy: Pharmacodynamics, Pharmacology, Newer Agents. *Infect. Dis Clinics of North Am*; 14: 293-320.
5. **McGowan J. and Tenover F.** 1997. Control of Antimicrobial Resistance in the Health Care System. *Infect. Dis Clinics of North Am*: 11: 297-311.