

# MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS DE MICROORGANISMOS PATÓGENOS PRIORIDAD 1

ALEJANDRO MARTÍN DAZA

Trabajo Fin de Grado - Junio 2019. Facultad de Farmacia

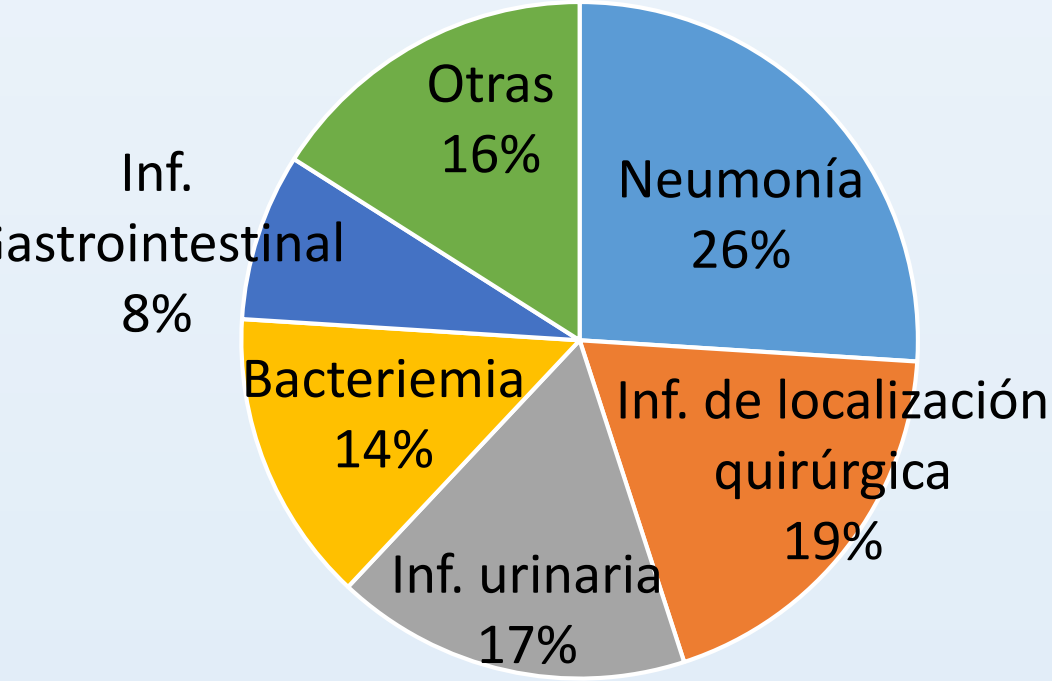
## INTRODUCCIÓN

❖ ↑ Incidencia de infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes en la última década

Gran amenaza de salud pública a nivel mundial

De la multiresistencia antibiótica en bacilos gramnegativos, especialmente en enterobacterias, relacionada con la presión selectiva que ocasiona el uso inadecuado de antibióticos de amplio espectro

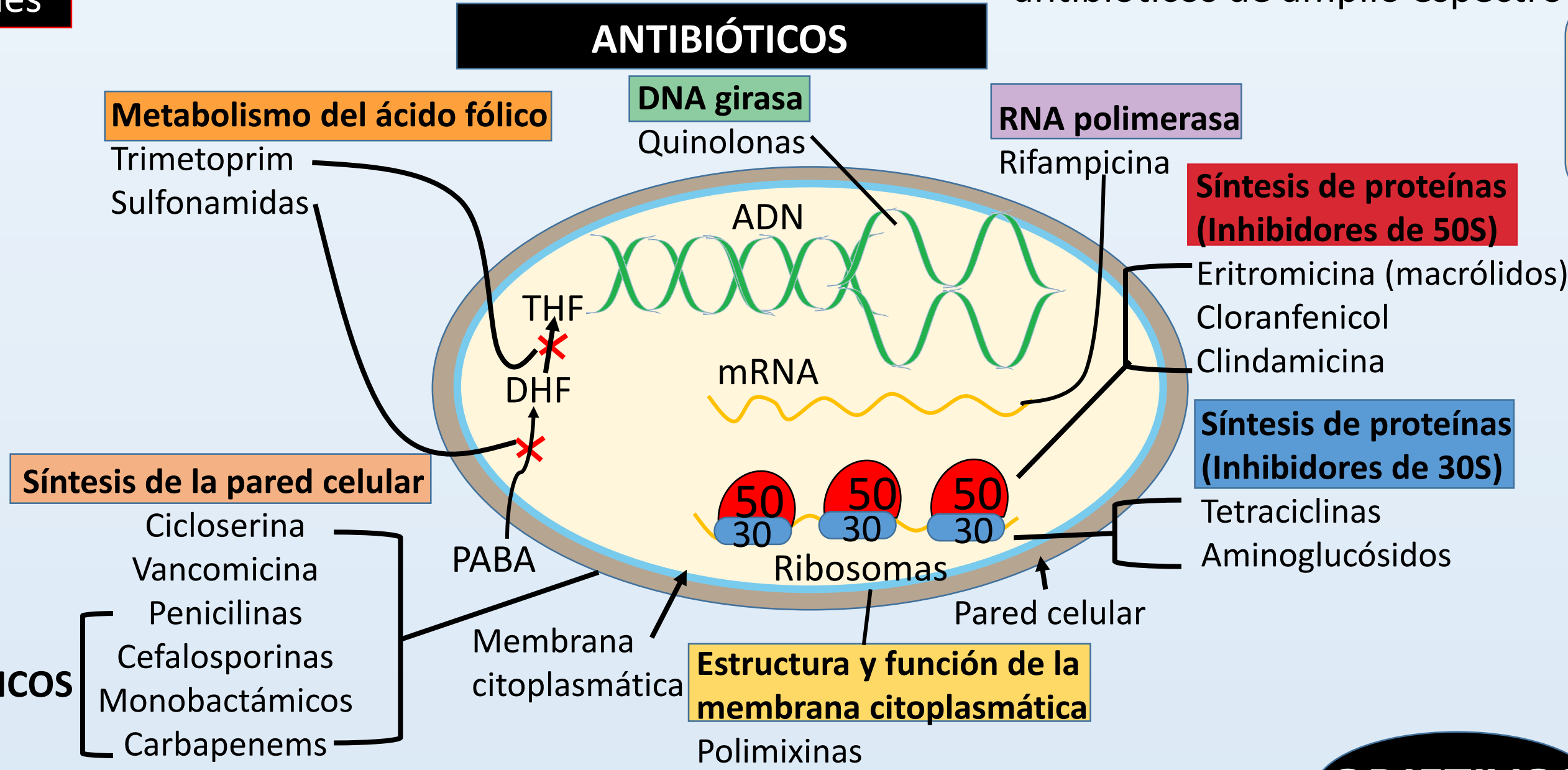
Infecciones nosocomiales más comunes



Los patógenos más prevalentes en las infecciones nosocomiales en 2016 según datos del EPINE:

*E. coli* 15,5%  
*P. aeruginosa* 10,5%  
*K. pneumoniae* 8,6%  
*A. baumannii* 1,6%

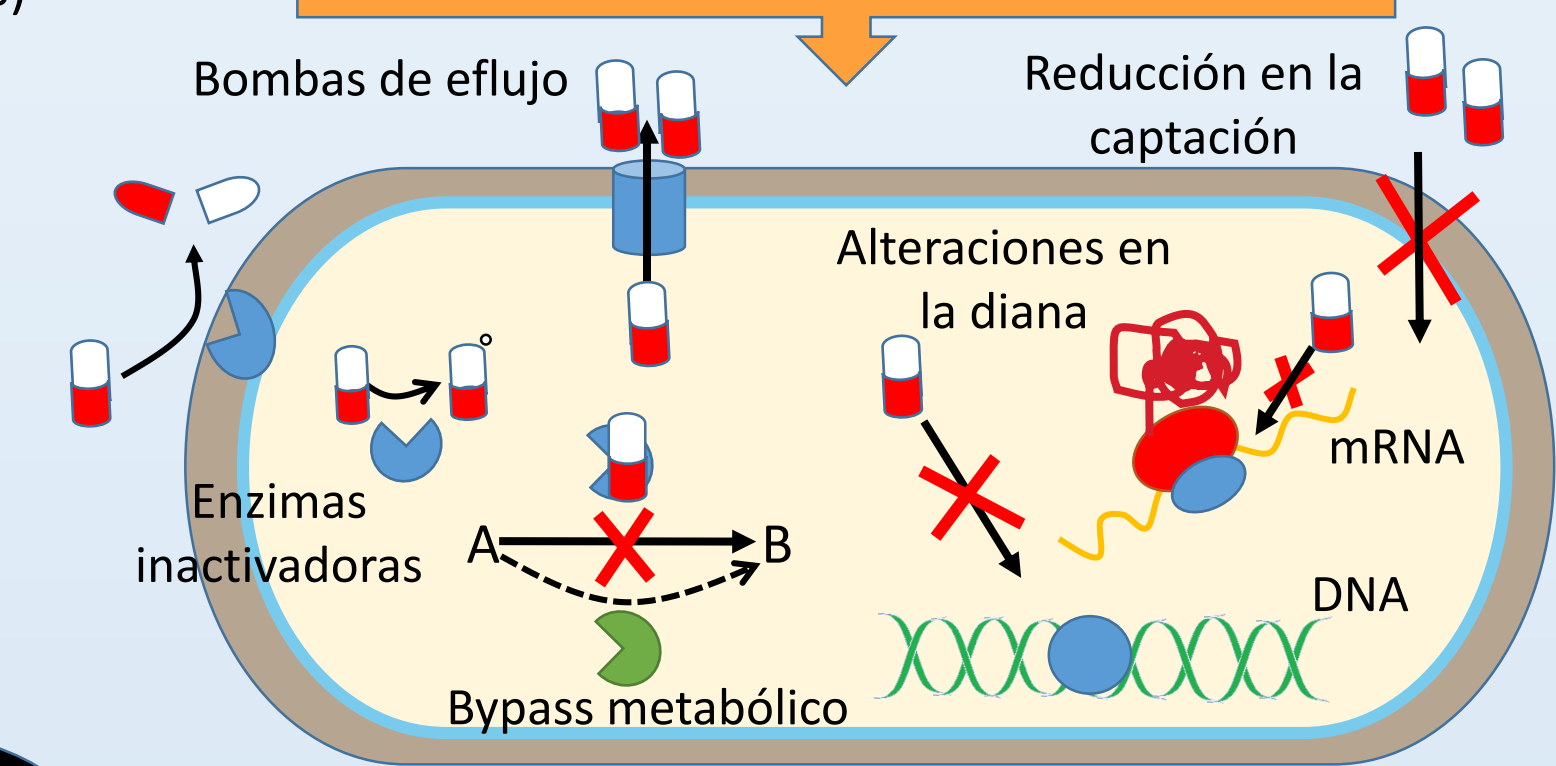
BETALACTÁMICOS



RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Capacidad que tiene un microorganismo para resistir los efectos de un antibiótico al que normalmente es susceptible

Principales mecanismos de resistencia



## OBJETIVOS

- ❖ Hacer una revisión bibliográfica detallada con el fin de conocer los mecanismos de resistencia que presentan los patógenos PRIORIDAD 1: CRÍTICA según la OMS, los cuales engloban a *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter sp* resistentes a los antibióticos carbapenémicos.
- ❖ Conocer los mecanismos de resistencia presentes en los microorganismos patógenos PRIORIDAD 1 a diversos antibióticos.

## METODOLOGÍA

- ❖ Revisión bibliográfica de artículos científicos de varias bases de datos, libros científicos de Microbiología y páginas web oficiales
- ❖ Las fuentes bibliográficas han sido:



Lista de la OMS de «PATÓGENOS PRIORITARIOS» resistentes a los antibióticos

### PRIORIDAD 1: CRÍTICA

*Acinetobacter baumannii*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
Enterobacteriaceae

### PRIORIDAD 2: ELEVADA

*Enterococcus faecium*  
*Staphylococcus aureus*  
*Helicobacter pylori*  
*Campylobacter*  
*Salmonellae*  
*Neisseria gonorrhoeae*

### PRIORIDAD 3: MEDIA

*Streptococcus pneumoniae*  
*Haemophilus influenzae*  
*Shigella*

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### *Acinetobacter baumannii*

Mecanismos de resistencias intrínsecos

- ❖ AmpC, resistencia a: ampicilina a nivel basal, cefalotina, piperacilina, cefotaxima, ceftazidima y aztreonam cuando está sobreexpresada
- ❖ Oxacilinas OXA-51 (hidroliza débilmente penicilinas y carbapenems)

Mecanismos enzimáticos de resistencias a betalactámicos		
Betalactamasa	Variantes	Perfil de resistencia
Clase A	Betalactamasas de amplio espectro: TEM-1, TEM 2, CARB-5, VEB-1, PER-1, PER-2, TEM-92, TEM-116, SHV-5, SHV-12, CTX-M-2, CTX-M-43 Carbapenemasas KPC	Penicilinas, cefalosporinas de espectro extendido, aztreonam
Clase B	Carbapenemasas IMP, VIM, SPM, SIM y NDM	Carbapenémicos, penicilinas, cefalosporinas, NO aztreonam
Clase C	Carbapenemasas OXA-23, OXA-24, OXA-58, OXA-51	Carbapenémicos, penicilinas, cefalosporinas (3G y 4G débilmente)

### Mecanismos de resistencias adquiridos

Mecanismos NO enzimáticos de resistencias a betalactámicos		
Alteración de OMPs	Bombas de eflujo	Alteración de PBPs
❖ Proteína CarO: Meropenem e imipenem ❖ Proteína OmpW: disminuye entrada de colistina y betalactámicos	AdeABC: expulsa betalactámicos, carbapenems incluidos, aminoglucósidos, macrólidos, cloranfenicol, tigeciclina, tetraciclinas, fluoroquinolonas y trimetoprim	Ausencia de PBP2a y 2b con alta resistencia carbapenems

### Mecanismos de resistencia de *A. baumannii* a antibióticos diferentes de los betalactámicos

Grupo de antibióticos	Mecanismo de resistencia	Variantes	Perfil de resistencia
Aminoglucósidos	Enzimas modificadoras de aminoglucósidos Metilación 16S RNA Bombas de expulsión	AAC, ANT, APH armA AdeABC AdeM	Variable Todos los aminoglucósidos Todos los aminoglucósidos Gentamicina, kanamicina
Quinolonas	Mutación genética Bombas de expulsión	gyrA, parC AdeABC AdeM	Variable Todas las quinolonas Variable
Tetraciclinas, gliciliclinas	Bombas de expulsión Protección ribosomal	Tet (A) Tet (B) AdeABC tet(M)	Tetraciclina, no minociclina Tetraciclina, minociclina Tetraciclinas, gliciliclinas Tetraciclinas
Polimixinas	Modificación lípido A Modificación porinas	pmrA, pmrB OmpW	Colistina Colistina
Trimetoprim, sulfonamidas, Cloranfenicol	Alteración de la diana Bombas de expulsión	sul dnfr CraA AdeABC	Sulfonamidas Trimetoprim Cloranfenicol Trimetoprim, cloranfenicol

### *Pseudomonas aeruginosa*

Betalactamasas

- ❖ Amp-C, codificada cromosómicamente, inducida por los propios betalactámicos, especialmente cefalotina y ampicilina
- ❖ Betalactamasas de espectro extendido, codificadas por plásmidos:
  - PSE-1 y PSE-4
  - TEM, SHV y OXA → monobactámicos, penicilinas y cefalosporinas
  - IMP y VIM → no aztreonam, si penicilinas, cefalosporinas y carbapenems
  - KPC y NDM-1 → alta resistencia a carbapenems

### Bombas de eflujo

INDUCIBLES

- ❖ MexAB-OprM, mecanismo de resistencia intrínseco, expulsa: betalactámicos, cloranfenicol, quinolonas, macrólidos, sulfonamidas, tetraciclinas y trimetoprim
- ❖ Pérdida de porina OprD + sobreexpresión de MexEF-OprN, confiere resistencia a carbapenems y fluoroquinolonas
- ❖ Sobreexpresión de MexCD-OprJ → fluoroquinolonas y betalactámicos
- ❖ Sobreexpresión de Mex-XY-OprM → betalactámicos, quinolonas, meropenem y aminoglucósidos

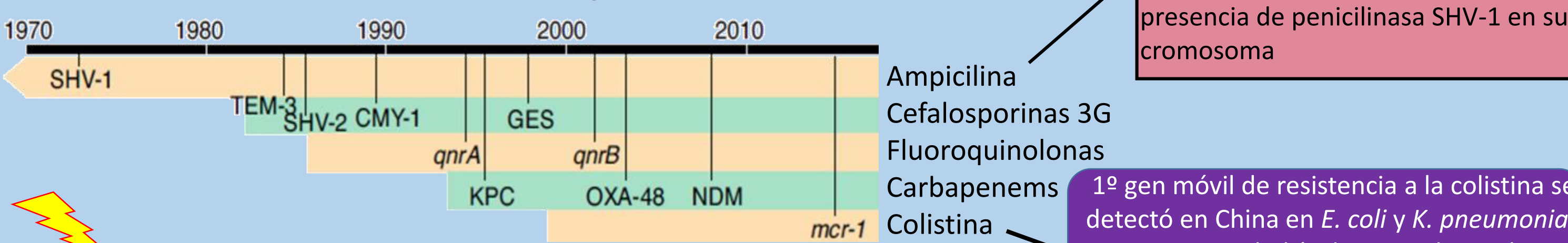
### Mutaciones en porinas

- ❖ Mutaciones en OprD → imipenem y ↓ susceptibilidad a meropenem
- ❖ Pérdida de OprD junto bomba MexEF-OprN → meropenem

### *Escherichia coli*

Familia de antibióticos	Mecanismos de resistencia	Genes implicados
Betalactámicos	Betalactamasas: enzimas que hidrolizan el enlace amida del núcleo betalactámico, inactivando así el antibiótico	Genes que codifican betalactamasas: blaTEM, blaSHV, blaCARB, blaOXA, blaCTX-M, blaGES y blaNDM-1. blaCTX-M-15 (cefalosporinas 3ª y 4ª generación) y blaOXA-48 (carbapenems)
Quinolonas	Mutaciones puntuales que generan el cambio de aminoácidos en la enzima blanco del antibiótico	Mutaciones a nivel de gyrA (gen que codifica una subunidad de la ADN girasa) y parC (gen que codifica una subunidad de la topoisomerasa IV)
	Sistemas de expulsión	AcrAB-like (sistemas presentes en diferentes enterobacterias)
	Presencia de genes plasmídicos de resistencia antibiótica	Familia de genes qnr (A, B, C, D, S) que codifican proteínas Qnr que impiden estéricamente la unión del antibiótico con su diana
Tetraciclinas	Presencia de bombas de eflujo específicas para tetraciclinas	Genes tetA, tetB, tetC, tetD, tetE tetI y tetY que codifican sistemas de eflujo

### *Klebsiella pneumoniae*



Intrínsecamente resistente debido a la presencia de penicilinas SHV-1 en su cromosoma

1º gen móvil de resistencia a la colistina se detectó en China en *E. coli* y *K. pneumoniae* en 2015 y se había diseminado por los 5 continentes solo un año después

Importante la adquisición de los genes blaKPC y blaNDM-1 los cuales codifican para dos betalactamasas de espectro extendido que confieren alta resistencia a los antibióticos carbapenémicos como son KPC y NDM-1, causantes de múltiples epidemias y capaces de diseminarse a otras especies bacterianas, ya que blaNDM-1 puede asociarse con diferentes tipos de secuencias de inserción.

DATOS en EUROPA (EARS-Net)  
+ de 1/3 de los aislamientos de *K. pneumoniae* fueron resistentes a al menos uno de los siguientes grupos de antibióticos bajo vigilancia: fluoroquinolonas, cefalosporinas 3G, aminoglucósidos y carbapenems. También fue común la resistencia combinada.

## CONCLUSIONES

- ❖ La presión selectiva debida entre otros factores a un mal uso de los antibióticos → Transmisión de genes de resistencia entre bacterias mediante plásmidos → Diseminación a nivel global
- ❖ Los microorganismos presentan un gran arsenal de mecanismos de resistencias, desde la expresión de enzimas que inactivan a los antibióticos, la presencia de bombas de eflujo que expulsan a los antibióticos fuera de la bacteria hasta la presencia de porinas que no permiten la entrada de los antibióticos.
- ❖ Los microorganismos patógenos PRIORIDAD 1 constituyen un problema muy importante a nivel sanitario en todo el mundo debido a la capacidad que tienen para transferir y desarrollar resistencias a los antibióticos disponibles. El papel clave lo llevan a cabo una serie de betalactamasas de espectro ampliado o extendido, principalmente carbapenemasas que originan muchas complicaciones a la hora de tratar las infecciones causadas por estos microorganismos ya que los antibióticos carbapenémicos son uno de los últimos recursos para tratar infecciones de gramnegativas.
- ❖ Concienciar más y mejor a la población de esta gran amenaza, realizando un uso racional, óptimo y prudente de los antibióticos; y a los profesionales sanitarios que lleven a cabo tratamientos empíricos para evitar que sigan aumentando los porcentajes de cepas resistentes.

## BIBLIOGRAFÍA

