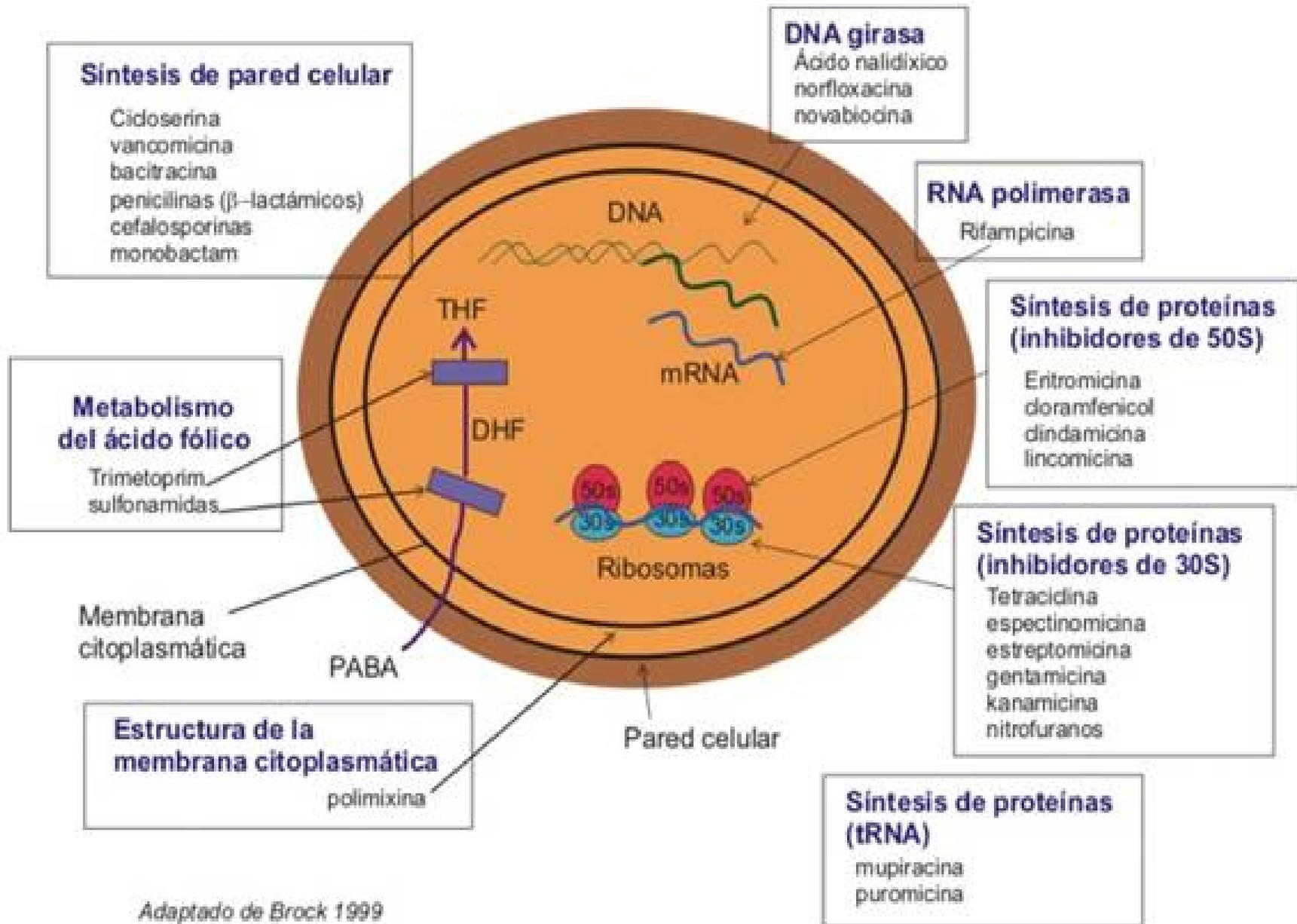


# Nuevos antibióticos para gérmenes resistentes



Elizabeth Bogdanowicz  
Médica Infectóloga Pediatra  
Hospital de Clínicas Ftad de Medicina UBA  
Comité Nacional de Infectología SAP



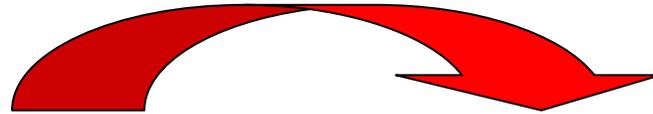
Adaptado de Brock 1999

# Principales consideraciones sobre los mecanismos de resistencia bacteriana

**Resistencia antibiótica natural (intrínseca) es propia de cada familia, especie o grupo bacteriano.**

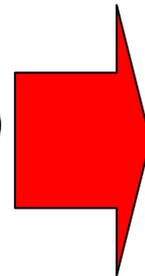
**La resistencia adquirida es variable y es adquirida por una cepa de una especie bacteriana.  
Se estudia con la realización del antibiograma**

# Principales consideraciones sobre los mecanismos de resistencia bacteriana



INACTIVACIÓN  
ENZIMÁTICA

**Principales mecanismos  
de resistencia**



MODIFICACIONES  
EN EL SITIO BLANCO



ALTERACIONES EN  
LA PERMEABILIDAD

# Principales consideraciones sobre los mecanismos de resistencia bacteriana

- Las bacterias son capaces de adquirir resistencia en función de su variabilidad genética.
- Nuevos mecanismos de resistencia pueden ser adquiridos mediante mutación o mediante transferencia de material genético entre células bacterianas de especies relacionadas o diferentes.
- Estos genes de resistencia pueden estar codificados en el material genético cromosómico o extracromosómico (plásmidos). Estos elementos tienen implicancias epidemiológicas e incluso en algunos casos terapéuticas

# LA PROBLEMATICA DE LA RESISTENCIA BACTERIANA

RESISTENCIA BACTERIANA

● Diseminación por elementos móviles

Plásmidos

Integriones

Transposomas

Psst! Hey kid! Wanna be a Superbug...?  
Stick some of this into your genome...  
Even penicillin won't be able to harm you...!



It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.

# COCOS GRAM POSITIVOS RESISTENTES

- *Streptococcus pneumoniae* resistente a pencilina
- *Staphylococcus aureus* meticilino resistente
- *Staphylococcus coagulasa negativo* meticilino resistente
- *Staphylococcus* con resistencia intermedia a vancomicina (GISA)
- *Enterococcus* con alto nivel de resistencia a aminoglucósidos
- *Enterococcus* resistente a vancomicina

# PROBLEMATICA DE LA TERAPEUTICA EN INFECCIONES POR COCOS GRAM POSITIVOS

## MECANISMOS DE RESISTENCIA EN COCOS GRAM POSITIVOS

- Producción de beta lactamasas
- Cambio en las proteínas ligadoras de Penicilinas
- Cambio en la estructura del sitio blanco de la acción del ATB
- Eflujo activo

# Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

- El *S. aureus meticilino-resistente* (SAMR) ha emergido hace aproximadamente 40 años y continua hoy siendo un germen problema a nivel nosocomial
- Es un patógeno de alto impacto en la producción de infecciones nosocomiales, especialmente vinculadas a diferentes dispositivos
- Se caracteriza por expresarse como un patógeno multiresistente

# Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

- En los últimos años hemos asistido además a la aparición de un patógeno emergente en la comunidad que es el *S. aureus meticilino resistente de la comunidad (SAMR CO)* prevalente en pacientes pediátricos
- Produce infecciones de distinta gravedad de piel, partes blandas, sepsis y neumonía con clara tendencia a la cavitación.
- Estas cepas se reconocen por la producción de una exotoxina que es un efectivo factor de virulencia llamado Leucocidina de Pantón Valentine (LPV).
- Esta bacteria se diferencia de las cepas nosocomiales por su sensibilidad a eritromicina, clindamicina, trimetoprima –sulfametoxazol y linezolid.

# Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

A mediados de los 90 comenzaron a detectarse cepas de *S. aureus* y *S. epidermidis* que presentan sensibilidad reducida a la vancomicina (cepas intermedias frente a vancomicina denominadas VISA o VISE)

A principios del siglo XXI aparecieron cepas resistentes a vancomicina .

Estas últimas han adquirido el gen *van A* por transferencia genética de los enterococos.

# Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

- El mecanismo de resistencia a macrólidos descrito en *S. pyogenes* es el de eflujo activo, por el cual las moléculas de macrólidos de 14 y 15 miembros en el anillo macrolactona son expulsadas activamente del interior de las bacterias.
- El gen involucrado en *S. pyogenes* ha sido denominado *mefA*
- Recientemente se describieron mutaciones en la proteína L4 y en la subunidad 23S ribosomal como responsables de resistencia a eritromicina en *Streptococcus beta-hemolítico del grupo A*.

# Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

- El mecanismo de resistencia adquirido por *S. pneumoniae* depende de una alteración de la proteína ligadora de la penicilina (PLP) que disminuye su afinidad por ella y otras drogas.
- Los genes que codifican esta alteración están formados por DNA propio del *S. pneumoniae* intercalado con DNA "extranjero", presumiblemente de organismos resistentes a la penicilina como *Streptococcus viridans* que han sido tomados por el *S. pneumoniae* e incorporados a su cromosoma.
- Aunque esta alteración en la PLP disminuye la afinidad por los beta-lactámicos, las cefalosporinas de 3ª generación y el carbapenem son efectivos contra estas cepas resistentes.

# Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

- En *Enterococcus* la resistencia a penicilina aparece por la modificación o la hiperproducción de ciertas proteínas ligadoras de penicilinas (PLP) con muy baja afinidad por los antibióticos  $\beta$  lactámicos.
- Los *Enterococcus* pueden desarrollar resistencia adquirida por la síntesis de  $\beta$  lactamasas , aunque este mecanismo de resistencia es muy poco frecuente.
- En relación con los aminoglucósidos los *Enterococcus* tienen bajos niveles de permeabilidad a los aminoglucósidos
- Es frecuente que aparezcan altos niveles de resistencia a aminoglucósidos relacionados con la presencia de enzimas inactivantes para gentamicina y nucleotidiladeniltransferasa para estreptomicina.
- En *Enterococcus* ocurre la aparición de alteraciones en el sitio blanco (proteína S12 del ribosoma) para estreptomicina

# Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

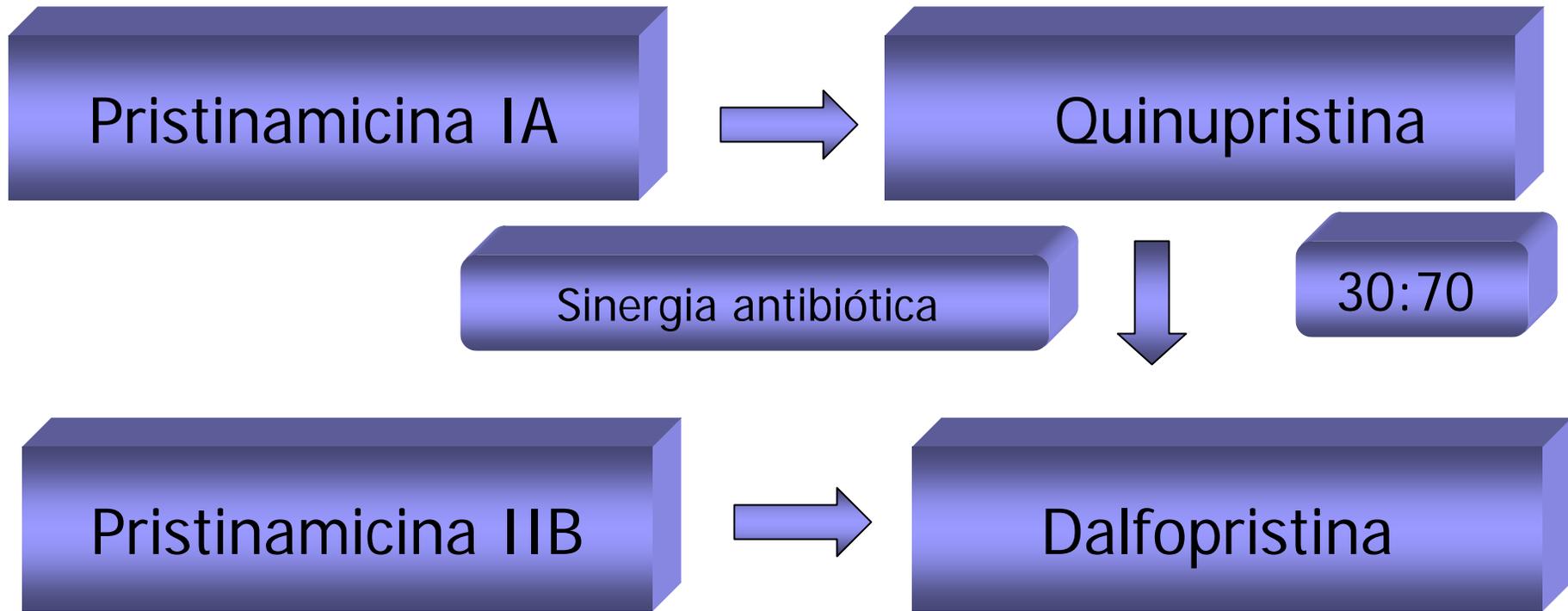
- La resistencia adquirida a los glicopéptidos se produce por modificaciones en el sitio blanco mediadas por la presencia de los genes *van A* y en menor medida *van B* que se acompañan de otros genes accesorios que codifican la síntesis de un dipéptido d-Ala-d-lactato que no puede ser reconocido por los glicopéptidos y así este se incorpora en la pared bacteriana evitando la alteración de la misma
- Existen otros genes que codifican resistencia a glicopéptidos, tales como *van G* , *van D* y *van E* mucho menos frecuentes en nuestro medio donde predomina la presencia del gen *van A*.
- Este último confiere resistencia tanto a vancomicina como a teicoplanina y aparece habitualmente en cepas de *E. faecium*.



# Nuevos antibióticos dirigidos contra cocos Gram positivos resistentes

- Streptograminas
- Oxazolidinonas
- Daptomicina
- Tigeciclina

# ESTREPTOGRAMINAS : PRINCIPALES CARACTERISTICAS



# ESTREPTOGRAMINAS :

## PRINCIPALES CARACTERISTICAS

- Q y D tiene en su estructura un anillo macrolactona por lo que forman parte de la familia de ATB  $MLS_B$
- Q-D se une a la subunidad 50S formando un complejo estable Q-R-D
- Q interfiere en la elongación de la cadena peptídica
- D interfiere con la peptidil-transferasa

# ESTREPTOGRAMINAS : MECANISMOS DE RESISTENCIA

- Mediada por plásmidos que confieren la resistencia a  $MLS_B$
- La metilación mediada a nivel del sitio de unión que ocurre en variantes  $MLS_B +$  confiere resistencia contra Q pero no afecta la efectividad de D
- Modificaciones enzimáticas

Al ocurrir resistencia contra uno de los componentes de esta combinación , las bacterias pueden ser inhibidas pero no ocurre bactericidia



LINEZOLIDE

OXAZOLIDINONAS

EPEREZOLIDE

# OXAZOLIDINONAS : LINEZOLIDE

## PRINCIPALES CARACTERISTICAS

- Inhibe la síntesis proteica uniéndose a la subunidad 50 S ribosomal . Compite en este sitio de unión con el cloranfenicol y con lincosamidas
- No interfiere con la elongación de la cadena peptídica y con la traslación
- El sitio de unión ribosomal está cercano a la interfase de la porción 30S por lo que logra inhibir el complejo de iniciación

# Daptomicina

- Es un lipopéptido cíclico natural activo exclusivamente frente a bacterias Grampositivas.
- No está relacionado ni química ni farmacológicamente con otros antibióticos, por lo que puede considerarse el cabeza de serie de una nueva clase de antibióticos, los **lipopéptidos macrocíclicos**.
- Presenta un mecanismo de acción peculiar, diferente al de otros antibióticos.
- Se une a la membrana citoplasmática bacteriana a través de un proceso que es dependiente de la concentración de  $Ca^{2+}$ . Como consecuencia, se produce la despolarización de la membrana bacteriana, lo que da lugar a una rápida inhibición de la síntesis de proteínas, DNA y RNA que provoca la muerte de la bacteria.

# Daptomicina : Resistencia

- La resistencia cruzada con otros antibióticos no parece probable, debido a su mecanismo de acción único.
- Se han descrito cepas con sensibilidad disminuida a daptomicina durante el tratamiento de pacientes con infecciones difíciles de tratar y/o tras la administración durante periodos prolongados.
- Todavía no se ha identificado completamente el mecanismo de resistencia a daptomicina

# Tigeciclina

- La tigeciclina es el primer antibiótico disponible del grupo de las glicilciclinas.
- Se trata de derivados de la tetraciclina modificados químicamente de tal forma que también son eficaces contra cepas resistentes a las tetraciclinas.

# Tigeciclina : Espectro antimicrobiano

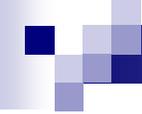
- Tigeciclina es eficaz frente a un amplio espectro de gérmenes grampositivos y gramnegativos. El principal efecto es bacteriostático, aunque en algunos gérmenes, como por ejemplo *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, también se observan efectos bactericidas.
- Se ha podido demostrar un efecto postantibiótico de alrededor de 3 horas.
- En el espectro hay estafilococos resistentes a la oxacilina o a la meticilina (SAMR). La concentración inhibitoria mínima frente a estos gérmenes fue de 0,25 a 0,5 mg/l (valor CMI90).
- También se observa una elevada actividad frente a cepas de *E. faecalis* resistentes a la vancomicina (ERV).

# Bacilos Gram Negativos Resistentes

- Enterobacterias BLEA
- Enterobacterias BLEE
- Cepas KPC

# Mecanismos de resistencia en Bacilos Gram Negativos

- Alteración de las porinas lo que cambia la capacidad de entrada del antibiótico dentro de las células
- Alteraciones del funcionamiento de las bombas que eliminan el antibiótico de su interior por mecanismos de eflujo .
- Cambios en sus proteínas ligadoras de penicilina (PLP) como mecanismo de resistencia a los antibióticos  $\beta$  lactámicos, aunque esto es muy poco relevante y no tiene la magnitud que demuestra en los cocos Gram positivos
- El mecanismo más importante por el cual adquieren resistencia a los antibióticos  $\beta$  lactámicos es por la síntesis de diferentes tipo de  $\beta$  lactamasas.



# Mecanismos de resistencia en Bacilos Gram Negativos No Fermentadores

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter*
- *Burkholderia cepacia*

# Mecanismos de resistencia en Bacilos Gram Negativos No Fermentadores

- Resistencia por producción de  $\beta$  lactamasas
- La adquisición de  $\beta$  -lactamasas secundarias plasmídicas
- Resistencia por baja permeabilidad de la membrana externa: la OprD es una proteína que funciona a manera de canal de entrada de los aminoácidos básicos y de los carbapenem , conocida con el nombre de porina
- Resistencia medida por las bombas de eflujo activo del antibiótico hacia el exterior: este es un mecanismo descrito más recientemente y el cual se evidenció cuando toda la resistencia a los  $\beta$  lactámicos diferentes a los carbapenem no pudo ser atribuida completamente a la baja permeabilidad de la membrana externa.
- Resistencia por alteración del sitio blanco: este mecanismo de resistencia no es frecuentemente encontrado en *P. aeruginosa* pero cuando aparece condiciona resistencia a los  $\beta$  -lactámicos .

## NUEVOS CARBAPENEMES :

- Recientemente han aparecido nuevos compuestos dentro de este grupo
- Tienen menos actividad antipseudomónica
- Tienen actividad limitada sobre bacterias BLEE (Efecto inóculo)
- Pueden ser utilizadas en dosis diarias únicas y por vía IM
- No hay experiencia pediátrica en el uso de estos compuestos

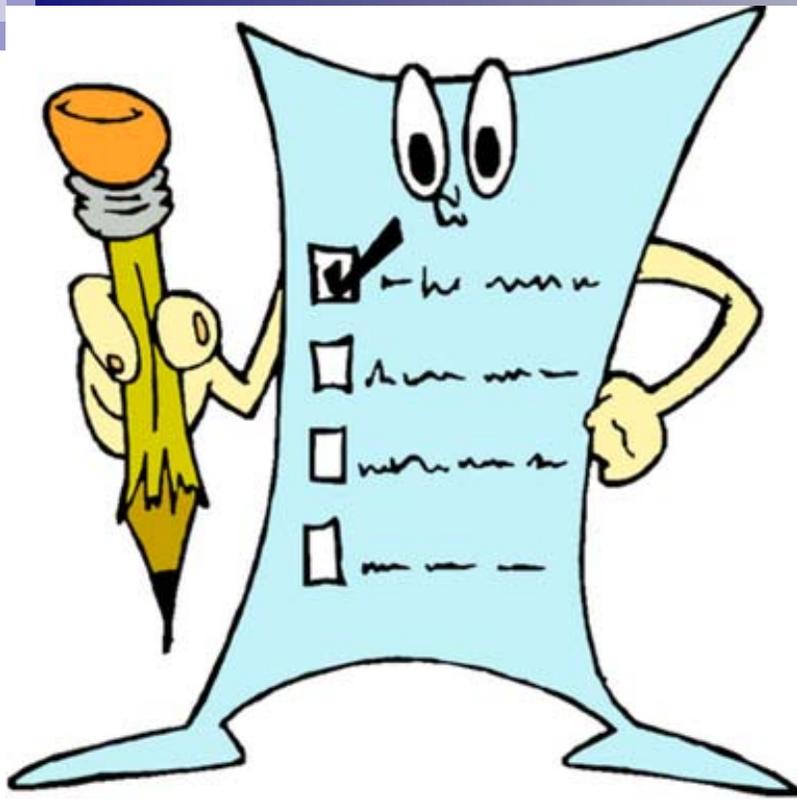
**DORIPENEM**  
**ERTAPENEM**

# NUEVOS CARBAPENEMES :

Grupo 1	Actividad limitada contra BGN no fermentadores Util en infecciones severas de la comunidad	Ertapenem
Grupo 2	Actividad de muy amplio espectro Activos contra BGN no fermentadores Util en infecciones nosocomiales severas	Imipenem Meropenem
Grupo 3	Incluye carbapenemes con actividad contra SAMR – SCNMR	Compuestos en desarrollo

# Tigeciclina

- Se han determinado valores CIM de 0,5 mg/l o inferiores en cepas de *E. coli*. Se registraron independientemente de si los gérmenes formaban  $\beta$ -lactamasas (los denominados ESBL, *extended spectrum  $\beta$ -lactamases*) o no las formaban.
- No tiene actividad contra *Pseudomonas* spp. o *Proteus* spp
- El antibiótico también es activo frente a especies de *Acinetobacter* (CIM90: 2 mg/l)
- Las bacterias gramnegativas que sobreexpresan sistemas de eflujo (Mex-XY, AcrAB) presentan una sensibilidad reducida o son resistentes.



Es de vital trascendencia reconocer que cada vez que se prescribe un antibiótico se ejerce una acción de alto impacto biológico sobre el huésped y sobre el medio ambiente

# **LA PROBLEMÁTICA DE LA MULTIRRESISTENCIA BACTERIANA**

**EL USO DE ATB ESPECIALES Y DE ALTO COSTO  
DEBERIA SER RESORTE DEL INFECTOLOGO  
U OTRO MEDICO ESPECIALMENTE ENTRENADO ,  
ASI COMO UN PROCEDIMIENTO INVASIVO  
ES REALIZADO POR QUIEN  
ESTA CAPACITADO PARA ELLO**

**Kunin C.M.**

**¡¡GRACIAS!!**

