

Diagnóstico infeccioso, relevancia, prevalencia y mecanismos de resistencia microbiana

En la actualidad existe una **necesidad imperiosa de hacer frente al problema de la resistencia microbiana**. Para abordar este problema son necesarias medidas que fomenten:

- El correcto uso de los antibióticos.
- El desarrollo de nuevos antibióticos capaces de hacer frente a microorganismos resistentes.
- El mantenimiento de una metodología rápida y efectiva para la detección temprana de la resistencia.

De esta manera se podrán llevar a cabo medidas de contención que eviten una mayor dispersión de la resistencia microbiana y los pacientes se podrán beneficiar del tratamiento más adecuado.

Un microorganismo puede manifestar diferentes **tipos de resistencia a antibióticos**:

- **Resistencia natural.** Cuando el microorganismo es insensible a la acción del antibiótico por no disponer de la diana de acción.
- **Resistencia intrínseca.** Debida a que todas o la mayor parte de las cepas de una especie bacteriana son insensibles al efecto inhibidor o bactericida de un antibiótico. Esto puede deberse a las características particulares del antibiótico o de la bacteria que impiden el acceso del fármaco al lugar específico de acción, o a modificaciones naturales en la diana de actuación, y en general, a la presencia característica y propia de un mecanismo de resistencia en toda la población.
- **Resistencia adquirida.** Se debe a mutaciones en genes cromo-

sómicos relacionados con la resistencia o a la adquisición de elementos genéticos de resistencia (plásmidos, transposones, integrones, secuencias de inserción) por transmisión horizontal.

Los **mecanismos de resistencia bacterianos** pueden estructurarse en cinco categorías. Cada uno puede afectar de manera diferente a las distintas clases de antimicrobianos y tener una importancia epidemiológica distinta. Además, es habitual que en un mismo microorganismo coexistan más de uno de estos mecanismos, con lo que aumenta el número de antimicrobianos a los que el microorganismo es resistente.

- **Alteración de la permeabilidad**
La pared bacteriana representa una barrera para la entrada del antimicrobiano. Dicha pared tiene una estructura diferente en los microorganismos Gram positivos y Gram negativos. En ambos casos, la entrada del antibiótico puede producirse por difusión pasiva, por transporte específico, por transporte activo dependiente de energía o, exclusivamente en las bacterias Gram negativas, por canales específicos denominados porinas.

- **Expulsión del antimicrobiano**
Los microorganismos poseen bombas (proteínas) de expulsión que, mediante consumo de energía, eliminan al medio externo los antimicrobianos que han penetrado en su interior. Se han descrito varios sistemas de expulsión o bombeo cuya hiperexpresión puede conferir resistencia a distintos antimicrobia-

nos (betalactámicos, quinolonas, tetraciclinas, macrólidos y compuestos relacionados, así como el cloranfenicol). Estos mismos sistemas también pueden afectar a antisépticos con amonios cuaternarios y a algunos desinfectantes.

- Inactivación y modificación enzimática

Hay múltiples tipos de enzimas modificantes de la estructura de los antimicrobianos, capaces de hidrolizar o modificar la estructura química de una sola familia de antibióticos o incluso de un único antibiótico:

- **Hidrolasas.** Ejemplos: betalactamasas, que hidrolizan el enlace amida del anillo betalactámico y las esterasas que abren el anillo lactónico de la eritromicina o las que afectan a la estreptogramina B.
- **Fosfotransferasas.** Participan en la transferencia de grupos fosfatos desde el ATP bacteriano a los radicales hidroxilos de los aminoglucósidos. También afectan a los macrólidos y a la rifampicina.
- **Adeniltransferasas.** Transfieren grupos adenilo desde el ATP a los radicales hidroxilos de los aminoglucósidos y de la clindamicina.
- **Acetilasas.** Transfieren grupos acetilo del acetil CoA sobre grupos amino en los aminoglucósidos o grupos hidroxilo en el cloranfenicol. También afectan a la estreptogramina A.
- **Modificación o hiperproducción de la diana de actuación**
Dependiendo del tipo de proteína afectada podemos diferenciar entre:
 - **Resistencia por modificación de los ribosomas.** Ejemplos: resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a estreptomicina,

de *Helicobacter pylori* a claritromicina, de los enterococos y estafilococos a linezolid.

- **Alteración de precursores de la pared.** Ejemplo: enterococo y la resistencia a los glucopéptidos.

En estos casos, se produce la síntesis anormal de depsipeptídos, proteínas con un residuo terminal D-alanina-D-lactato, en lugar de los péptidos habituales terminados en D-alanina-D-alanina. Con ello se afecta la unión de la vancomicina y de la teicoplanina con estos precursores de pared.

- **Modificación de enzimas esenciales.** Afecta a diferentes grupos de antimicrobianos.

Ejemplos:

- La alteración de las proteínas que catalizan la síntesis del peptidoglucano determina resistencia a los betalactámicos.
- Las mutaciones en los genes responsables de la síntesis de las topoisomerasas afectan a la afinidad de estas dianas por las quinolonas.
- La resistencia a la rifampicina en *M. tuberculosis* se debe a mutaciones en el gen *rpoB*, responsable de la síntesis de la ARN-polimerasa.

- **Desarrollo de vías metabólicas alternativas**

Este mecanismo de resistencia se produce en mutantes que dependen del aporte de sustratos para la síntesis de productos que normalmente se obtienen a través de vías metabólicas en las que participan las enzimas que inhiben los antibióticos. Ejemplo: la resistencia al trimetoprim en bacterias dependientes de timidina.

Desde un punto de vista genético, la resistencia a los antimicrobianos puede producirse por:

- **Transferencia de genes de resistencia.** Los mecanismos implicados pueden ser:

- **Mecanismos de transformación** con recombinación posterior del material genético exógeno. Ejemplo: resistencia a los antibióticos betalactámicos en *Neisseria meningitidis* o en *S. pneumoniae*.

• **Mecanismos de transducción** o transferencia asociada a bacteriófagos. Ejemplo: resistencia a los aminoglucósidos en *S. aureus*.

• **Mecanismos de conjugación** o transferencia de material genético asociado a plásmidos.

Es el mecanismo más importante por su frecuencia y consecuencias epidemiológicas. Ejemplos: resistencia a la ampicilina en las enterobacterias, resistencia a las tetraciclinas y a los glucopéptidos en el enterococo.

– **Procesos de mutación e hipermutación.**

• **Mutación.** El proceso tiene lugar durante la replicación del ADN bacteriano, como consecuencia de la introducción de errores en la secuencia genética de sus bases por parte de la polimerasa. Algunos mutantes pueden ser resistentes a los antimicrobianos.

• **Hipermutación.** Bajo situaciones de estrés medioambiental, algunas poblaciones pueden incrementar de manera importante el número de mutantes resistentes que integran la población bacteriana. Ejemplo: microorganismos que producen infecciones crónicas, como *P. aeruginosa* en los pacientes con fibrosis quística o con exacerbación de la bronquitis crónica.

La detección de microorganismos resistentes es una labor fundamental en los laboratorios de microbiología. Se puede llevar a cabo mediante la **vigilancia activa del estado de portador de bacterias resistentes** en los pacientes que acuden a los hospitales y centros de salud. Los **métodos con los que se cuenta para la detección de portadores** son:

– **Medios de cultivo.** Selectivos y cromogénicos. Estos últimos son los más empleados actualmente ya que ofrecen una respuesta rápida, sensible y no requieren de la confirmación de la especie bacteriana.

– **Métodos moleculares.** Se basan en la detección de los determinantes genéticos de la re-

sistencia mediante amplificación del ADN total. Tienen mejores características de sensibilidad y especificidad y se producen menores errores asociados a falsos positivos o negativos.

En condiciones habituales (dosis adecuada, pauta, tiempo de tratamiento) los procesos de selección de bacterias resistentes no se manifiestan o tienen escasa trascendencia clínica. Sin embargo, el abuso en el empleo de los agentes antimicrobianos y su mala utilización durante años ha favorecido el **incremento de las poblaciones resistentes**.

La **selección de bacterias resistentes** tiene lugar en ambientes con presión antibiótica, fundamentalmente en el medio hospitalario, pero cada vez con más presencia en el entorno comunitario, en el entorno animal y en el entorno medioambiental. Los compartimentos donde se produce la selección de microorganismos resistentes no son independientes. Existe una gran interrelación entre personas colonizadas fuera y dentro de los hospitales, animales, cadena alimentaria y medio ambiente, lo que aumenta las posibilidades de colonización por bacterias resistentes.

Entre las bacterias multirresistentes de mayor interés se encuentran:

- *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)
- *Enterococcus* spp. resistente a glucopéptidos (ERG)
- Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y de carbapenemas (EPC)
- *Acinetobacter baumannii* multirresistente (ABMDR)
- *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente (PAMDR)

En las últimas décadas **ha aumentado la aparición y dispersión de bacterias resistentes** y han ido apareciendo **nuevos mecanismos de resistencia** que han ido limitando cada vez más el arsenal terapéutico; sin embargo, en los últimos años han ido apa-

reiendo medidas en diferentes ámbitos para abordar el problema de la resistencia así como nuevos antimicrobianos y combinaciones frente a microorganismos multi-

rresistentes. **El correcto uso de estos nuevos antibióticos** que se incorporan, en cuanto a indicación, dosis y duración de tratamiento, será clave en el mante-

nimiento íntegro de su espectro de acción, evitando en la medida de lo posible la aparición y dispersión de nuevos mecanismos de resistencia.

INFORMACIÓN DE INTERÉS

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES (CENTRO DE ATENCIÓN TELEFÓNICA)		
cac@redfarma.org	902 460 902 / 91 431 26 89	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30
LÍNEA DIRECTA DEL PNFC ⁽¹⁾ :		
pnfc@redfarma.org / tutoriafc@redfarma.org	91 432 81 02	9:00 a 14:30 h, de lunes a viernes
SECRETARÍA TÉCNICA ADMINISTRATIVA ⁽²⁾ :		
secretariatecnica@cgcof@redfarma.org	91 432 41 00 / Fax 91 432 81 00	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30

⁽¹⁾ Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

⁽²⁾ Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

DIRECCIONES DE INTERÉS

CUESTIONARIOS / SUGERENCIAS	CGCOF / PNFC: C/ Villanueva, 11, 7. ^º - 28001 Madrid
SECCIÓN DE FORMACIÓN EN PORTALFARMA	http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada
PLATAFORMA DE FORMACIÓN ON LINE	http://formacion.portalfarma.com

CURSOS

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS			
Curso	Plazos de Inscripción	Inicio	Cierre
Fundamentos del Medicamento (2º edición)	Cerrado	25/7/16	25/1/17
Trastornos infecciosos y parasitarios	Cerrado	10/2016	4/2017
Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos y Principios Activos (2ª Edición)	Cerrado	17/10/16	19/12/16
Farmacia Asistencial a Pacientes con Diabetes tipo 2 y síndrome metabólico	Cerrado	28/11/16	30/1/17

ACREDITACIÓN DE LOS CURSOS DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA	Créditos asignados (*)
Fundamentos del Medicamento	13,7
Buenas Prácticas de Distribución de Medicamentos y Principios Activos	8
Farmacia Asistencial a Pacientes con Diabetes tipo 2 y síndrome metabólico	Pendiente
Trastornos infecciosos y parasitarios	12,5

(*) Acreditados por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.