



CURSO :	MICROBIOLOGIA Y PARASITOLOGIA
UNIDAD :	PRIMERA
TEMAS :	MICROBIOLOGIA GENERAL, INMUNOLOGÍA Y BACTERIOLOGÍA MEDICA
	➤ Agentes físicos y químicos: desinfección y esterilización.
	➤ Antimicrobianos: quimioterápicos y antibióticos. Mecanismos de acción y resistencia bacteriana.
PROFESOR :	Mblgo. Luis Alberto Sánchez Angulo.

## AGENTES FISICOS Y QUIMICOS

### AGENTES QUÍMICOS: CONCEPTOS GENERALES

Existen ciertas sustancias químicas que influyen negativamente sobre las bacterias, pudiendo ejercer dos tipos de efectos diferentes:

- bacteriostáticos: cuando impiden el crecimiento bacteriano;
- bactericidas: cuando destruyen (matan) las bacterias.

En general, si no sólo nos referimos a las bacterias, sino a cualquier tipo de microorganismos, hablamos respectivamente de agentes microbiostáticos y microbicidas. Ahora bien, para una misma sustancia química, la línea de demarcación entre un efecto microbiostático y otro microbicida depende muchas veces de la concentración de dicha sustancia y del tiempo durante el que actúa.

¿Cómo podemos saber que un microorganismo está “muerto”? El único criterio válido es la pérdida irreversible de la capacidad de división celular, es decir, de la pérdida de viabilidad, y se suele comprobar empleando técnicas con placas de Petri (es decir, confirmando que no crecen en medios sólidos adecuados).

Antes de proceder al estudio de las diversas moléculas que pueden afectar el crecimiento o la viabilidad de los microorganismos, veamos unas cuantas definiciones básicas.

- Agentes esterilizantes son aquellos que producen la inactivación total de todas las formas de vida microbiana (o sea, su “muerte” o pérdida irreversible de su viabilidad). (También existen agentes físicos esterilizantes, como ya vimos en los dos capítulos anteriores).
- Agentes desinfectantes (o germicidas) son agentes (sobre todo químicos) antimicrobianos capaces de matar los microorganismos patógenos (infecciosos) de un material. Pueden (y en muchos casos suelen) presentar efectos tóxicos sobre tejidos vivos, por lo que se suelen emplear sólo sobre materiales inertes.
- Agentes antisépticos son sustancias químicas antimicrobianas que se oponen a la sepsis o putrefacción de materiales vivos. Se trata de desinfectantes con baja actividad tóxica hacia los tejidos vivos donde se aplican.

- Quimioterápicos son compuestos químicos con actividad microbicida o microbiostática, con una toxicidad suficientemente baja como para permitir su administración a un organismo superior, en cuyos fluidos corporales y tejidos permanece estable un cierto tiempo a concentraciones tales que los hace eficaces como antimicrobianos dentro del organismo.

Todos los días usamos agentes químicos para controlar el crecimiento microbiano: detergentes y jabones para el cuerpo y la ropa, cloración de las aguas potables, antisépticos para la piel y el tratamiento de heridas, desinfectantes para tratar superficies en la industria y en los laboratorios, quimioterápicos y antibióticos para tratar enfermedades bacterianas, etc.

## Factores que afectan la potencia de un desinfectante

1. Concentración del agente y tiempo de actuación .
2. pH: El pH afecta tanto a la carga superficial neta de la bacteria como al grado de ionización del agente. En general, las formas ionizadas de los agentes disociables pasan mejor a través de las membranas biológicas, y por lo tanto son más efectivos.
  - Los agentes aniónicos suelen ser más efectivos a pH ácidos.
  - Los agentes catiónicos muestran más eficacia a pH alcalinos.
3. Temperatura. Normalmente, al aumentar la temperatura aumenta la potencia de los desinfectantes. Para muchos agentes la subida de 10 grados su pone duplicar la tasa de muerte.
4. Naturaleza del microorganismo y otros factores asociados a la población microbiana :
  - según la especie empleada: p. ej., el bacilo tuberculoso resiste los hipocloritos mejor que otras bacterias;
  - según la fase de cultivo;
  - dependiendo de la presencia de cápsulas o de esporas (suelen conferir más resistencia);
  - dependiendo del número de microorganismos iniciales.
5. Presencia de materiales extraños: La existencia de materia orgánica en el material a tratar (p. ej., sangre, suero, pus) afecta negativamente a la potencia de los desinfectantes de tipo oxidante (como los hipocloritos) y de tipo desnaturizante de proteínas, hasta el punto que pueden llegar a hacerlos inactivos en cuanto a su poder desinfectante o esterilizante. Por lo tanto, para el empleo eficaz de muchos desinfectantes hay que contar con este factor, determinando previamente el gasto de materia orgánica inerte, o calculando la potencia neta del desinfectante en presencia de la materia orgánica.

## Algunos ejemplos de desinfectantes y antisépticos y sus aplicaciones

Tanto en los laboratorios como en industrias alimentarias es necesario a menudo tratar superficies inertes (mesas, suelos, paredes, maquinaria) con desinfectantes, a ser posible con efecto microbicida. Por ejemplo :

- Se pueden usar sales cuaternarias de amonio como el cloruro de benzalconio.
- El formaldehído es un agente alquilante que en solución al 3 -8% sirve bien para tratar superficies.

Los materiales termosensibles que no se pueden esterilizar por calor se pueden esterilizar en frío mediante ciertos agentes:

- En los hospitales, para esterilizar termómetros, catéteres, instrumentos, etc., se suele recurrir a un tipo de autoclave que usa el gas óxido de etileno o formaldehído gaseoso (ambos son agentes alquilantes).
- Pequeños objetos se pueden esterilizar en peróxido de hidrógeno (agente oxidante).
- Las cámaras de cría de animales libres de gérmenes se esterilizan con ácido peracético, un fuerte agente oxidante.

Los halógenos son agentes oxidantes muy potentes, y que tienen usos muy importantes:

- El yodo es un magnífico antiséptico de la piel (el mejor que se conoce).
- El cloro se presenta como cloro gaseoso ( $\text{Cl}_2$ ), hipocloritos y cloraminas. El efecto desinfectante se debe a la liberación de cloro libre ( $\text{Cl}_2$ ); a su vez, el  $\text{Cl}_2$  reacciona con el agua para dar ácido hipocloroso ( $\text{ClOH}$ ), que a pH ácido o neutro es un oxidante fuerte.
  - Cloro gaseoso: a 1-3 ppm se usa en la cloración de aguas para bebida y de aguas de piscinas. Su actividad se ve muy influida (mermada) por la presencia de materia orgánica; por ello, se suele determinar la demanda de cloro del agua a tratar. Descontada dicha demanda, el cloro gaseoso mata rápidamente (15 -30 segundos) a sólo 1 ppm.
  - Soluciones de hipocloritos: hipocloritos de sodio, de calcio o de litio. A 200 ppm de cloro se usan ampliamente, ya como líquidos (lejías), o en polvo, en industrias alimentarias y lácteas (para desinfectar el equipamiento y maquinaria que ha de entrar en contacto con los alimentos a procesar), en restaurantes, hoteles, hospitales, etc.

Ciertos ácidos orgánicos se usan como conservantes de alimentos. Tal es el caso del ácido benzoico y del ácido sórbico. Por otro lado, los alimentos fermentados producen sus propios conservantes, como el ácido acético, láctico y propiónico.

## AGENTES FÍSICOS: CONCEPTOS GENERALES

Debido a su pequeño tamaño y a su estilo de vida individual, las células procarióticas sufren los cambios ambientales de un modo mucho más directo e inmediato que las células de los organismos pluricelulares. A lo largo de miles de millones de años, los procariotas han venido estando sometidas a diversas presiones ambientales, y han respondido evolutivamente creando numerosos mecanismos de adaptación. Actualmente, las únicas formas de vida existentes en determinados ambientes extremos son exclusivamente procarióticas. Desafiando a nuestras ideas preconcebidas de lo que es la vida "normal", encontramos extraordinarios seres vivos unicelulares viviendo "cómodamente" a pHs muy ácidos o muy alcalinos, sumergidos en salmueras y salinas, o reproduciéndose a temperaturas de más de  $100^\circ\text{C}$  y a grandes presiones. Este tipo de microorganismos que habitan medios que los humanos consideramos como "extremos" reciben el calificativo de extremófilos. En este capítulo veremos algunas de estas notables adaptaciones.

Hasta ahora se ha venido considerando el crecimiento de las bacterias en función de su fondo genético, en relación con los nutrientes, y en unas hipotéticas condiciones ideales (óptimas). Sin embargo, el trabajo experimental con microorganismos ha de tener en cuenta los factores ambientales, es decir, una serie de agentes físicos y químicos que :

1. Modifican la velocidad de crecimiento, provocando cambios que, a determinados valores de dichos factores pueden llegar a ocasionar la muerte de microorganismos;
2. Condicionan la distribución de los microorganismos en sus ecosistemas y hábitats naturales;
3. Permiten a los humanos controlar el crecimiento micro biano, por medio de la fijación de parámetros para:
  - a) la mutagénesis,
  - b) la esterilización y desinfección,
  - c) la quimioterapia.

No todos los microorganismos toleran del mismo modo un determinado factor ambiental. Así, unas determinadas condiciones pueden ser nocivas para una especie bacteriana, y en cambio ser neutras o beneficiosas para otra.

Antes de abordar el estudio de distintos agentes ambientales, conviene distinguir entre los efectos que un determinado agente puede tener sobre la viabilidad y los efectos que pueden simplemente afectar al crecimiento, a la capacidad de diferenciación (si la hubiera) o de reproducción.

Los principales tipos de factores físicos a considerar se pueden desglosar de la siguiente manera:

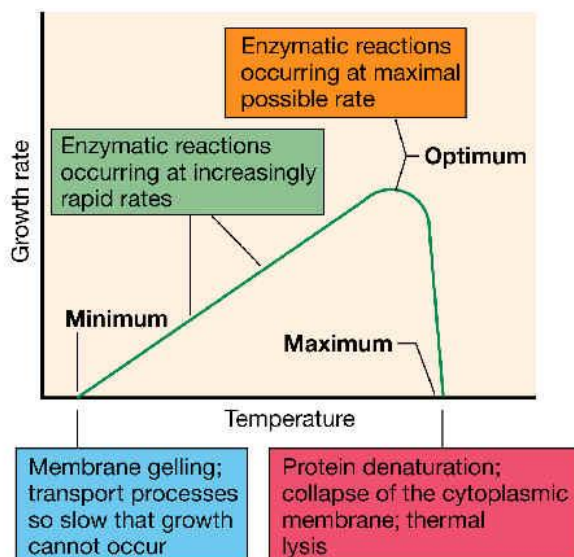
AGENTES FÍSICOS
Temperatura
Desecación
Radiaciones
Ondas sonoras
Presión hidrostática
Presión osmótica

## Efecto de la temperatura

La temperatura es uno de los parámetros ambientales más importantes que condicionan el crecimiento y la supervivencia de los microorganismos.

La temperatura afecta a la velocidad de crecimiento (y, por lo tanto al tiempo de generación, g). Cada bacteria (y suponiendo que el resto de condiciones ambientales se mantienen constantes) muestra una curva característica de tasa de crecimiento en función de la temperatura, donde se puede distinguir tres puntos característicos llamados temperaturas cardinales:

- Temperatura mínima: por debajo de ella no hay crecimiento;
- Temperatura máxima: por encima de ella tampoco existe crecimiento;
- Temperatura óptima: permite la máxima tasa de crecimiento (o sea, g mínimo).



El margen entre la temperatura mínima y la máxima se suele llamar margen de crecimiento, y en muchas bacterias suele comprender unos 40 grados.

La temperatura mínima se puede explicar en función de un descenso de la fluidez de la membrana, de modo que se detienen los procesos de transporte de nutrientes y el gradiente de protones.

Por encima de la temperatura mínima la tasa de crecimiento va aumentando proporcionalmente hasta alcanzar la temperatura óptima, debido a que las reacciones metabólicas catalizadas por enzimas se van aproximando a su óptimo. En dicha temperatura óptima las enzimas y reacciones se dan a su máxima tasa posible.

A partir de la temperatura óptima, si seguimos subiendo la temperatura se produce un descenso acusado de la tasa de crecimiento hasta alcanzar la temperatura máxima. Dicha temperatura refleja desnaturalización e inactivación de proteínas enzimáticas esenciales, colapsamiento de la membrana citoplásmica y a veces lisis térmica de la bacteria.

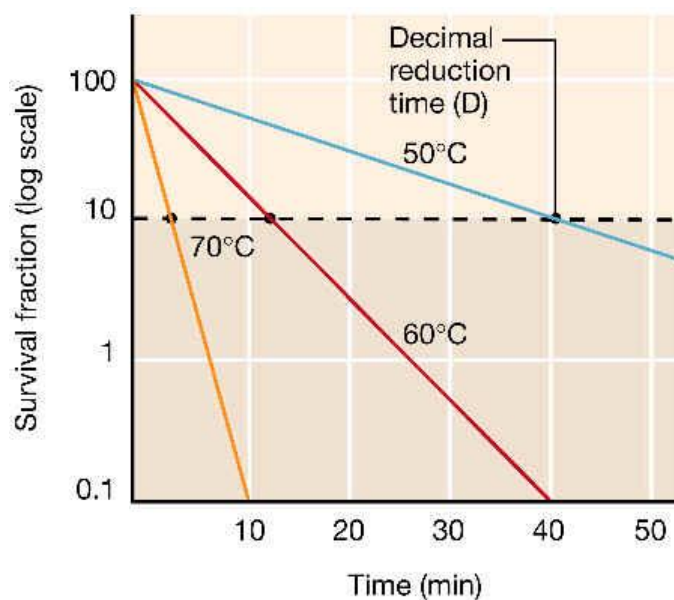
Obsérvese en el gráfico que la temperatura óptima está más cerca de la máxima que de la mínima.

## Efecto letal del calor

Al subir la temperatura por encima de la temperatura máxima de crecimiento, se dejan sentir los efectos sobre la viabilidad: la pérdida de viabilidad significa que las bacterias dejan de ser capaces de crecer y dividirse, aun cuando las transfiramos a un medio idóneo.

¿Cómo podemos caracterizar o medir en la práctica la inactivación por calor de una suspensión bacteriana? He aquí algunos parámetros utilizados:

- Tiempo térmico mortal: es el tiempo mínimo requerido para que mueran todas las bacterias de una determinada suspensión a una determinada temperatura;
- Tiempo de reducción decimal: es el tiempo requerido para reducir al 10% la densidad de la suspensión, a una determinada temperatura (también llamado valor D);
- Punto térmico mortal: es la temperatura mínima que mata a todas las bacterias en un tiempo determinado (normalmente el tiempo de referencia empleado es de 10 min).



Antes de seguir adelante, es importante tener claro que, dependiendo de la temperatura y el tiempo a que sometamos un material a tratamiento térmico, lograremos inactivación parcial de la población microbiana (es decir, queda una fracción de células viables) o bien esterilización (=inactivación total).

En general, entendemos por ESTERILIZACIÓN todo tratamiento de un material con un agente físico (como el calor, que nos ocupa en este momento) o químico que acarrea la eliminación de toda forma de vida en él. Una vez estéril, el material sigue estéril indefinidamente con tal de que esté encerrado en un compartimento estanco, sellado y libre del contacto con microorganismos del ambiente exterior.

## Calor húmedo

La inactivación por calor húmedo requiere menores temperaturas que la que se realiza en ausencia de agua. Veamos el ejemplo más común de condiciones de inactivación total por calor húmedo:

- Autoclave (introducido por Chamberland en 1884): Es un aparato que permite calentar muestras por calor húmedo a temperaturas superiores a las de ebullición del agua (sin que ésta hierva), debido a que el tratamiento se efectúa en un compartimento estanco saturado con vapor de agua y a presiones superiores a la atmosférica. (El funcionamiento del autoclave será oportunamente explicado en clases prácticas). Los parámetros de esterilización suelen ser: temperatura 121°C y 10-15 min. Como se puede deducir, estos parámetros vienen fijados por la resistencia de las esporas de especies saprofitas (ver última línea de la tabla anterior), que son las formas de vida que más aguantan el calor sin perder viabilidad.

## Liofilización

La liofilización es la desecación al vacío de una muestra previamente congelada. Aplicada a bacterias, es uno de los métodos que mantiene por más tiempo la viabilidad bacteriana (varios años). Para obtenerla, el cultivo bacteriano se adiciona de leche o suero (véase epígrafe anterior), se congela sobre nieve carbónica (-78°C), y se conecta a una bomba de vacío, que provoca la desecación. La eliminación de toda el agua sobre la muestra congelada aumenta la

viabilidad de ésta, que se guarda en ampollas cerradas de vidrio a temperatura ambiente, hasta su uso, que como vemos, puede ser incluso muchos años después.

## Radiaciones

Su acción depende de:

- Tipo de radiación.
- Tiempo de exposición.
- Dosis.

### Ionizantes

Producen iones y radicales libres que alteran las bases de los ácidos nucleicos, estructuras proteicas y lipídicas, y componentes esenciales para la viabilidad de los microorganismos.

Tienen gran penetrabilidad y se las utiliza para esterilizar materiales termolábiles (termosensibles) como jeringas descartables, sondas, etc. Se utilizan a escala industrial por sus costos.

No se utilizan para medios de cultivo o soluciones proteicas porque producen alteraciones de los componentes.

### Ultravioletas

Afectan a las moléculas de DNA de los microorganismos debido a que forman dímeros de pirimidinas adyacentes que inducen errores en la duplicación y por lo tanto la pérdida de la viabilidad de las células.

Son escasamente penetrantes y se utilizan para superficies.

## ANTIMICROBIANOS

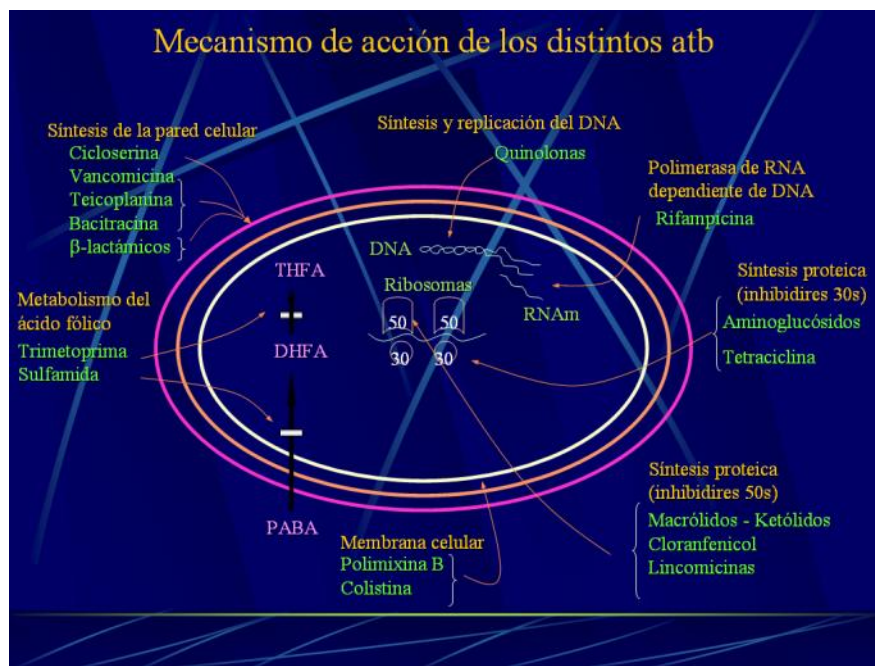
### QUIMIOTERAPICOS

Los quimioterápicos son sustancias con actividad antimicrobiana (microbicida o microbiostática) con toxicidad suficientemente baja como para poder ser administrados a un organismo por la vía adecuada, hasta alcanzar y mantener concentraciones eficaces en los tejidos.

Las propiedades deseables de un quimioterápico ideal serían las siguientes:

- Que tenga toxicidad selectiva, es decir, actuar según el principio de "bala mágica" que daña al microorganismo respetando al hospedador.
- Que sea microbicida, es decir, que mate o inactive irreversiblemente el microorganismo, provocando la pérdida total de viabilidad. En el mundo real, sin embargo, hay muchos quimioterápicos microbiostáticos. En estos casos, los sistemas de defensa natural del hospedador (mecanismos de inmunidad) hacen el resto, eliminando el agente microbiano previamente inhibido por el quimioterápico.
- Los microorganismos susceptibles no deberían desarrollar resistencias al quimioterápico. Pero desgraciadamente, en muchos casos, al cabo de un tiempo de uso del antimicrobiano comienzan a surgir cepas microbianas resistentes al mismo. La quimioterapia es una auténtica escalada de armamentos entre los microorganismos y los humanos, en los que ante una nueva arma de estos últimos los microbios pueden responder al cabo del tiempo con estrategias de resistencia, lo que obliga a un uso racional de los quimioterápicos, y a una búsqueda continua de nuevos agentes.

- Que el quimioterápico sea efectivo contra un amplio espectro de microorganismos. Pero no existe (ni existirá) un solo agente capaz de inhibir a todos los microorganismos. Algunos antibióticos son de amplio espectro, pero no son eficaces contra todos los microorganismos. Por otro lado, existen quimioterápicos de espectro estrecho, pero muy selectivos contra ciertas bacterias que son patógenas importantes.



- Que no sea alergénico, y que no tenga efectos secundarios.
- Que permanezca de forma activa en plasma, tejidos, etc. durante el tiempo necesario. A ser posible, que sea soluble en agua y que alcance pronto la concentración terapéutica en los tejidos.

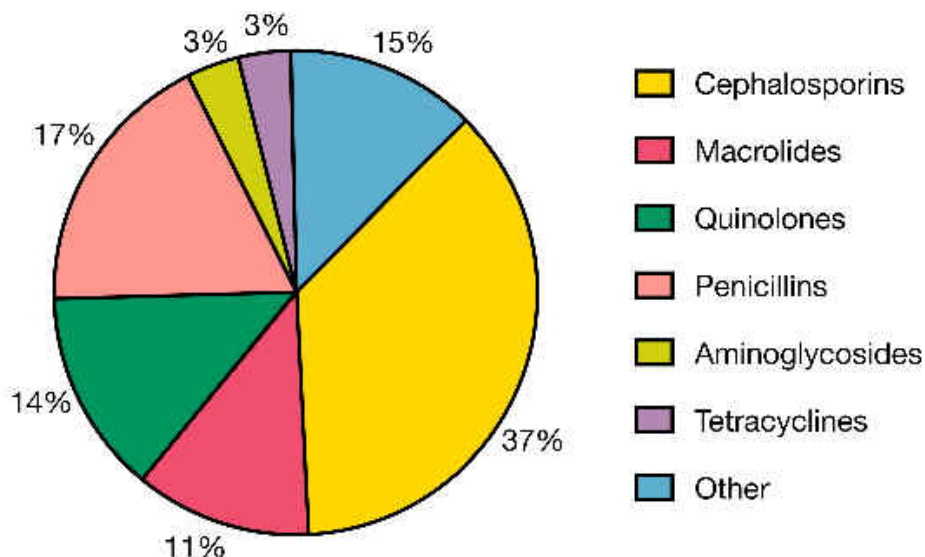
## ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos son sustancias normalmente de bajo peso molecular producidas por seres vivos (antibióticos naturales) o modificadas artificialmente a partir de ellas (antibióticos semisintéticos), que a pequeñas concentraciones tienen efectos antimicrobianos (microbicidas o microbiostáticos), tras ser administrados por vía adecuada a un organismo receptor.

La mayor parte de los antibióticos proceden del metabolismo secundario de microorganismos procariontes (actinomicetos, Bacillus, etc.) o eucariotas (hongos de los géneros Penicillium, Cephalosporium, etc.).

Se conocen unos 5.000 antibióticos distintos, y cada año se descubre unos 300 nuevos, pero en clínica solo se usa un 1% de los descubiertos. Su importancia económica se pone de manifiesto al pensar en las 100.000 Tm. de antibióticos producidas al año, por un valor equivalente a 3.000 millones de euros, lo cual representa una de las industrias biotecnológicas más importantes.





Porcentajes de producción de diversas familias de quimioterápicos

La mayor parte de los antibióticos comerciales se emplea para tratar enfermedades de etiología bacteriana, aunque algunos se usan contra hongos y levaduras, y unos pocos presentan actividad antitumoral.

Desde el punto de vista químico, se clasifican en grandes familias:

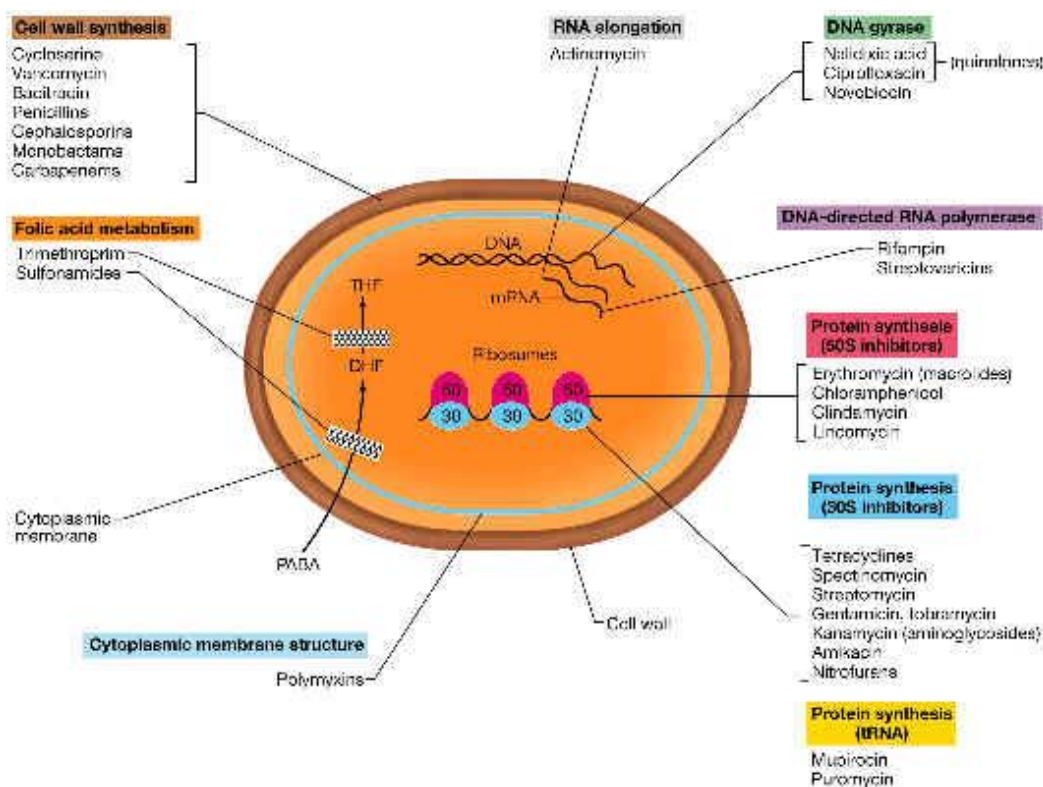
- antibióticos que contienen carbohidratos;
- lactonas macrocíclicas;
- quinonas y compuestos relacionados;
- antibióticos peptídicos y con aminoácidos;
- heterociclos del N;
- heterociclos del O;
- aromáticos;
- alifáticos, etc.

La mayoría de los antibióticos son moléculas relativamente pequeñas pero complejas, con regiones hidrofóbicas que facilitan el transporte al interior celular. Muchos poseen varios anillos, algunos de los cuales mejoran la interacción de la molécula con su diana macromolecular.

Para estudiarlos es más útil agrupar a los antibióticos no por clases según su naturaleza química, sino en función de las "dianas" sobre las que actúan y con las que interfieren:

- A) antibióticos que interfieren con la biosíntesis de la pared celular
- B) antibióticos que actúan sobre la membrana celular
- C) antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas
- D) antibióticos que actúan sobre la síntesis de ácidos nucleicos.

Los antibióticos más abundantes, y los mejor estudiados, son los que interfieren con enzimas de la biosíntesis del peptidoglucano de las eubacterias, y los que interfieren con la función del ribosoma eubacteriano (obviamente, esto cumple el requerimiento de "balas mágicas"). A continuación estudiaremos algunos grupos importantes de antibióticos, dando importancia a sus mecanismos de acción.



*Modo de acción de los principales quimioterápicos de síntesis y antibióticos*

## RESISTENCIA BACTERIANA

Desde el punto de vista médico, la resistencia de los antibióticos, se define como la falta de respuesta clínica a su administración. A pesar de los recursos con los que se cuenta en la actualidad, aún resultan muy difíciles simular las situaciones dinámicas presentes en el hospedero, como son el entorno bioquímico, las concentraciones fluctuantes del fármaco y la falta de penetración de éste a los espacios anatómicos o fisiológicos que se encuentran infectados.

Existe una gran variedad de compuestos químicos capaces de impedir el crecimiento de las bacterias. A estos compuestos se les ha denominado antibióticos o antimicrobianos. En la naturaleza se encuentran bacterias que son, por sí mismas, resistentes a los antibióticos, y bacterias que pueden llegar ser resistentes debido a mutaciones. Los genes involucrados en la resistencia se localizan en el cromosoma y en elementos genéticos móviles, como son los plásmidos y los transposones.

La resistencia bacteriana es un fenómeno intrínseco y por lo tanto antiguo, que se evidenció desde la incorporación de los primeros antimicrobianos. Afecta a microorganismos tanto de la comunidad como del ambiente hospitalario, aunque por sus repercusiones en multiresistencia llama más la atención a nivel del hospital. Este fenómeno se ha profundizado por la presión selectiva del uso intensivo de antimicrobianos y se focaliza particularmente en algunas bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. La resistencia bacteriana se produce por mecanismos como la producción de enzimas inactivantes, alteración del sitio de unión en la bacteria y por disminución de la permeabilidad celular.

La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente caracterizado por una refractariedad parcial o total de los microorganismos al efecto del antibiótico generado principalmente por el uso indiscriminado e irracional de éstos y no sólo por la presión evolutiva que se ejerce en el uso terapéutico.

Desde el principio de la era antibiótica los fenómenos de resistencia a estas sustancias han sido descritos. Cabe destacar la importancia inicial de cepas de *Staphylococcus aureus* capaces de degradar la penicilina y la posterior aparición de esta misma bacteria con resistencia a la meticilina. Inicialmente el problema fue resuelto con el descubrimiento o síntesis de nuevas sustancias que eran capaces de controlar las bacterias con este fenómeno, y aparecen medicamentos como los aminoglucósidos, macrólidos, glicopéptidos, entre otros. Sin embargo, esto no es suficiente y cada vez aparecen nuevos mecanismos que son difíciles de controlar por estos medicamentos. Se ha encontrado que la prevalencia de organismos patógenos humanos resistentes a los antibióticos es cada vez mayor, pero el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos que controlen éstos es mucho más lento.

Desde el inicio mismo de la era antibiótica (aparición de la penicilina) se ha descrito el fenómeno de la resistencia, se destaca en los años sesenta la aparición de la resistencia a la meticilina y posteriormente diversos mecanismos de resistencia a los betalactámicos (betalactamasas de espectro extendido, neumococo resistente a la penicilina) y a vancomicina (*Enterococcus vancomicina* resistente, *Staphylococcus aureus* con sensibilidad disminuida a la vancomicina).

Entre los diversos factores que han contribuido al incremento significativo de la expectativa de vida durante el siglo pasado se encuentra sin duda el control de numerosas enfermedades infecciosas gracias a intervenciones como vacunas y antibióticos específicamente. La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente con implicaciones sociales y económicas enormes dadas por el incremento de morbilidad y mortalidad, aumento de los costos de los tratamientos y de las largas estancias hospitalarias generadas.

Varios son los factores que han contribuido a su aparición:

- La presión selectiva ejercida al prescribir formal o libremente medicamentos para uso terapéutico en humanos o animales.
- La utilización generalizada de antimicrobianos en pacientes inmunocomprometidos y en la unidad de cuidados intensivos.
- El uso de dosis o duración inadecuada de la terapia antimicrobiana.
- El desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los diferentes gérmenes teniendo en cuenta la flora local de cada institución o comunidad.

## Mecanismos de resistencia

El fenómeno de resistencia tiene un sustrato genético intrínseco o adquirido que se expresa fenotípicamente por mecanismos bioquímicos. De esta manera puede observarse la resistencia desde el ambiente biológico y otro el bioquímico.

- LA RESISTENCIA NATURAL a los mecanismos permanentes determinados genéticamente, no correlacionables con el incremento de dosis del antibiótico. Un ejemplo de esto es la resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa* a las bencilpenicilinas y al trimetoprim sulfametoxazol; bacilos gram negativos aeróbicos a clindamicina.

- LA RESISTENCIA ADQUIRIDA aparece por cambios puntuales en el DNA (mutación) o por la adquisición de éste (plásmidos, trasposones, integrones).

En el primero se dan casos tales como la transformación de una Betalactamasa en una Betalactamasa de espectro extendido o como en el caso de mutaciones de los genes que codifican las porinas con el consecuente bloqueo del ingreso del antibiótico al interior del microorganismo.

Existen otras denominaciones de resistencia como son:

- RESISTENCIA RELATIVA O INTERMEDIA: ocurre un incremento gradual de la MIC (concentración inhibitoria mínima) a través del tiempo. Para obtener un efecto terapéutico es necesario alcanzar niveles séricos y tisulares adecuados. La susceptibilidad o resistencia del germen es en este caso dependiente de concentración.
- RESISTENCIA ABSOLUTA: sucede un incremento súbito en la MIC de un cultivo durante o después de la terapia. Es inefectivo el incremento de la dosis clínica usual. Ejemplo de ello es la *Pseudomonas* spp. resistente a gentamicina y el *Streptococcus pneumoniae* altamente resistente a penicilina y uso de levofloxacina.
- SEUDORRESISTENCIA: ocurre una resistencia in vitro pero una gran efectividad in vivo.

Se denomina tolerancia antibiótica al fenómeno en el cual la diferencia entre la MBC (concentración bactericida mínima) y la MIC es muy grande lo cual ocurre con relaciones MBC / MIC mayores de 8 lo que permite la persistencia del microorganismo.

## Elementos móviles de resistencia adquirida

El fenómeno biológico de la resistencia depende de la aparición y conservación de los genes de resistencia, como elementos génicos cromosómicos y extracromosómicos. En pocas palabras es la modificación en el genoma lo que determina la aparición de dichos genes; estos cambios se clasifican en microevolutivos y macroevolutivos. Los primeros son el resultado de mutaciones únicas que comprometen nucleótidos pareados, mientras las macroevolutivas afectan segmentos de ADN.

Los plásmidos y trasposones son elementos genéticos móviles donde se transportan los genes de resistencia. Los plásmidos son fragmentos de DNA bacteriano con longitud variable, algunos con capacidad para replicarse independiente de la maquinaria genética que dispone la célula, lo que les da el apelativo de conjugativos y no conjugativos según esta capacidad.

Por otro lado los trasposones son secuencias de DNA (doble cadena) que pueden ser trasladados entre cromosomas o de un cromosoma a un plásmido o entre plásmidos, gracias a un sistema de recombinación propio; esto sumado a la capacidad de los plásmidos de trasladarse de una célula a otra, durante la conjugación, permite la adquisición de genes de resistencia entre bacterias de la misma especie o especies distintas lo que facilita la expansión epidémica de la resistencia.

Algunos plásmidos y trasposones poseen elementos génicos denominados integrones que les permite capturar varios genes exógenos determinando la aparición de una resistencia a varios antibióticos (resistencia múltiple).

## Mecanismos de resistencia

Desde el punto de vista molecular y bioquímico existen básicamente tres mecanismos por medio de los cuales una bacteria puede hacerse resistente al efecto del antibiótico, a saber:

- Inactivación del antibiótico.
- Alteración del sitio blanco del antibiótico.
- Barreras de permeabilidad.

Cabe resaltar que los tres mecanismos pueden ocurrir simultáneamente.

## Referencias bibliográficas

1. Enrique Iañez Pareja. 2006. Curso de Microbiología General. Departamento de Microbiología. Facultad de Ciencias. Universidad de Granada – España.
2. Jawetz, E., J. Melnick y E. Adelberg. 2001. Microbiología Médica. 17ava edición. Editorial El Manual Moderno, S.A., México D.F.
3. Murray, P.; Rosenthal, K.; Kobayashi, G. y M. Pfaller. 2002. Microbiología Médica. 4ta. Edición. Editorial Elsevier Science. Barcelona – España.