



EN ESTA EDICIÓN:

**Resistencia
a Antimicrobianos**

Drepanocitosis

NotiLABIN

Resistencia a Antimicrobianos

*Dra. Mariamalia Cob Delgado
mcob@labinlab.com*



La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno natural por el cual los microorganismos se vuelven resistentes al efecto de los medicamentos que deberían combatirlos. Con el paso de las sucesivas generaciones, el microorganismo portador del gen de la resistencia se vuelve cada vez más dominante hasta que el medicamento resulta absolutamente ineficaz. Tarde o temprano las bacterias patógenas que atacan al ser humano adquieren resistencia a los antibióticos utilizados contra estas, demostrando que la efectividad de todo antibiótico es limitada.¹

Los mecanismos de resistencia podrían resumirse en cuatro categorías:

Modificación enzimática del antibiótico

Ocurre cuando las bacterias expresan enzimas capaces de crear cambios en la estructura del antibiótico haciendo que éste pierda su funcionalidad.

Las β -lactamasas son las más prevalentes. Son proteínas capaces de hidrolizar el anillo β -lactámico que poseen los antibióticos de esta familia.²

Bombas de expulsión

Los sistemas de expulsión (eflujo) están constituidos por proteínas parti-

culares que funcionan como bombas de expulsión, que utilizan una fuerza protón-motriz. El antibiótico es tomado del espacio periplásmico y posteriormente expulsado al exterior, con lo cual evitan que llegue a su sitio de acción. Este mecanismo es frecuentemente utilizado por las bacterias Gram negativas y suelen constituir sistemas de resistencia múltiple.¹

Cambios en la permeabilidad de la membrana externa

Las bacterias Gram negativas, pueden generar cambios en la bicapa lipídica afectando la permeabilidad de la membrana. Estos cambios por lo general corresponden a modificaciones en las porinas, proteínas que forman canales en la membrana externa de la bacteria y regulan la entrada de algunos elementos, entre ellos los antibióticos. Mediante diferentes mecanismos las porinas se obturan parcial o totalmente, e incluso desaparecen.¹

Alteraciones del sitio de acción

Las bacterias pueden alterar el sitio donde el antibiótico debe unirse a la bacteria para poder ejercer su efecto. En el caso de los β -lactámicos la resistencia se produce por la modificación de las proteínas de unión a penicilina (PBPs), que son el sitio blanco de estos antibióticos. Esta modificación se produce frecuentemente por mutación o adquisición de genes foráneos y también por hiperexpresión de PBPs normales.

En los aminoglicósidos la resistencia por modificación del sitio de acción afecta al ribosoma, ya sea en las proteínas ribosomales o a nivel del ARN 16S. En las quinolonas el defecto de afinidad en el sitio de acción se produce por mutaciones y cambio de aminoácidos en las topoisomerasas (ADN girasa y topoisomerasa IV).

Para los glicopéptidos el sitio de fijación normal en la bacteria es el D-Ala-D-Ala terminal del precursor del peptidoglicano.

En la resistencia a macrólidos se presenta una metilación específica del ARN ribosomal 23S de la subunidad 50S del ribosoma, que ocasiona la disminución de la afinidad de los antibióticos del grupo MLS por el ribosoma.^{1,2}

Problemática de la Resistencia

Es importante reconocer que el uso innecesario o inadecuado de los antibióticos a lo largo de décadas, en la salud humana, animal y en la producción de alimentos, ha favorecido la aparición y diseminación de estos mecanismos de resistencia, que hoy en día provocan que muchas infecciones sean difíciles o imposibles de tratar. Esto sumado a la falta de investigación en la producción de nuevos antibióticos y la falta de sistemas efectivos para el control de la expansión de infecciones ha generado una crisis reconocida internacionalmente.⁴

Esta crisis llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a publicar en el 2001 su estrategia global para contener la resistencia a antibióticos, y en el 2011, con motivo del Día Mundial de la Salud, la OMS hizo un llamado a la acción para detener la propagación de la resistencia a los antimicrobianos mediante la adopción por todos los países de una serie de medidas que los gobiernos y sus aliados nacionales deberían aplicar. Las recomendaciones de la OMS son las siguientes:

- Formular y poner en práctica un plan nacional integral y con financiación suficiente.
- Fortalecer la capacidad en materia de vigilancia de enfermedades y laboratorio clínico.
- Procurar el acceso constante a medicamentos esenciales de buena calidad.
- Regular y promover el uso correcto de los medicamentos.
- Mejorar las actividades de prevención y control de las infecciones.
- Fomentar la innovación y la investigación y el desarrollo de nuevas herramientas.⁴

Si bien son los gobiernos quienes deben asumir la dirección y formular políticas nacionales para combatir la farmacoresistencia, los profesionales de la salud, la sociedad civil y otros grupos también pueden contribuir de manera destacada. Médicos y farmacéuticos pueden prescribir y dispensar únicamente los medicamentos

necesarios para tratar a un paciente, en vez de darle automáticamente los medicamentos más novedosos o más conocidos. Por su parte, los pacientes pueden abstenerse de exigir a los médicos que les den antibióticos cuando estos no sean apropiados. Los laboratorios clínicos deben mantener una vigilancia activa para lograr aislar e identificar oportunamente los microorganismos resistentes y ser capaces de brindar con claridad esta información a médicos y pacientes.⁴

En LABIN Laboratorios se ha asumido la responsabilidad de colaborar en el control del fenómeno de la resistencia en diferentes formas; nuestro laboratorio pertenece la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica y como tal se mantiene un estricto control sobre el trabajo que en este se realiza con cada una de las muestras que llegan al departamento de Bacteriología. Los especialistas de la sección participan constantemente de programas de actualización y capacitación en resistencia a antimicrobianos. Además el departamento trabaja con los mejores equipos y materiales disponibles en el mercado. Los microorganismos de las muestras recibidas son aislados en medios de cultivo importados y certificados de la casa Biomerieux y con el sistema Vitek 2 Compact se obtiene en horas su identificación y la sensibilidad respectiva, ya que a todos los aislamientos clínicamente relevantes se les monta un perfil de antibió-

ticos que incluye de 15 a 20 antimicrobianos pertenecientes a diferentes familias. Este perfil le da al médico la posibilidad de disponer de diversas herramientas terapéuticas que le permiten abordar a los pacientes de una manera precisa y oportuna. La calidad de todos los procedimientos es garantizada por controles de calidad internos y un control externo del Colegio Americano de Patólogos, en el cual LABIN Laboratorios participa desde hace muchos años con resultados sobresalientes.

Referencias

1. Gervás J. **La resistencia a antibióticos un problema de salud pública.** Rev. Atención Primaria. 25, 528-596.2000
2. Mattar S., Martínez P. **Emergencia de la resistencia antibiótica debida a las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE): detección, impacto clínico y epidemiología.** Infection. 11(1), 25-35. 2007
3. Tafur J. D., Torres J. A., Villegas M.V. **Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas.** Rev. Asociación Colombiana de Infectología. 12, 217-226. 2008
4. World Health Organization. **The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action.** 2012. Genova, Suiza.

Dra. Mariamalia Cob Delgado

Microbióloga química clínica graduada de la Universidad de Costa Rica. Departamento de Bacteriología, localizado en la sucursal de La Paulina.



Drepanocitosis

Dr. Luis Mauricio Rubí Adanis
lrubi@labinlab.com

La drepanocitosis es una anemia hereditaria de carácter dominante, caracterizada por la presencia de eritrocitos en forma de semiluna o falciformes. Esta forma es causada por la sustitución de un ácido glutámico por valina en el codón 6 del gen de la globina, lo cual da lugar a una nueva forma de la Hemoglobina, denominada Hemoglobina S (HbS). Los individuos heterocigóticos para este carácter ("AS") están más expuestos a accidentes oclusivos vasculares, crisis hemolíticas y a infecciones. Los individuos homocigóticos ("SS") tienen un pronóstico grave.

La HbS desoxigenada polimeriza, lo que provoca la deformación del eritrocito, la disminución de su sobrevivencia, y, en determinadas circunstancias, la oclusión de la microcirculación, causando crisis vasooclusivas dolorosas y la anemia hemolítica, que marcan el cuadro clínico de la enfermedad.¹ La transición de sol a gel de la HbS es la causa del aumento de la viscosidad de la sangre, de la distorsión del glóbulo rojo, del enlentecimiento del flujo circulatorio y oclusión vascular, y por consiguiente del infarto de los órganos que es característico en la enfermedad.¹

Deformación del glóbulo rojo

La desoxigenación y consecuente polimerización de la HbS provoca alteraciones en la estructura y función de la membrana y la deformación del eritrocito. Si esta desoxigenación es muy rápida, se formará el eritrocito granular, si es menos rápida, el eritrocito en hojas de acebo o equinocito, y si es lenta, el drepanocito reversible o irreversible el cual se observa en la lámina de sangre periférica; éste tiene un daño irreversible de la membrana, pero la Hb en su interior no está polimerizada. El número de drepanocitos irreversibles se correlaciona con la magnitud de la hemólisis, pero no con la frecuencia de las crisis vasooclusivas.¹

Interacción de la HbS con la HbA y la HbF

Las concentraciones dentro del eritrocito de la Hemoglobina A (HbA) y de la Hemoglobina F (HbF) provocan una demora en el proceso de polimerización de la HbS y la magnitud de este efecto depende de su concentración dentro del eritrocito. El efecto de los tetrámeros de HbF y de sus híbridos asimétricos es mucho mayor que el de la HbA. En determinadas condiciones, la HbA puede formar parte del polímero de HbS, pero la HbF es siempre excluida. En la actualidad es posible aumentar farmacológicamente el nivel de HbF y por lo tanto, aumentar el tiempo de demora y disminuir la polimerización de la HbS.²

Causas de la oclusión vascular

La oclusión vascular es un proceso complejo en el que participan muchos factores, entre los que sobresalen:

- La deshidratación del glóbulo rojo
- Alteraciones de su membrana
- Aumento de su adhesión al endotelio
- Alteraciones intrínsecas de las células endoteliales.¹

Disfunción de la bicapa lipídica

En la drepanocitosis hay una pérdida de la asimetría de los fosfolípidos de la membrana, con exposición en la superficie de la fosfatidilserina (que usualmente está presente en la capa interna), lo que aumenta la adhesión de los glóbulos rojos entre sí y a las células endoteliales, y condiciona un fenotipo procoagulante del eritrocito.



Esta bicapa lipídica disfuncional contribuye en gran medida a la fisiopatología de la enfermedad. La HbF protege contra el movimiento de la fosfatidilserina hacia la superficie de la membrana.³

Adicionalmente, la HbS tiene tendencia a autooxidarse, forma metahemoglobina y se generan potentes oxidantes como superóxido, peróxido y radicales hidroxilo, que incrementan el daño de la membrana.¹

Reacciones de adhesión

Desde hace muchos años se conoce que los glóbulos rojos "SS" se adhieren al endotelio in vivo, y que esta adhesión se correlaciona con la severidad de la enfermedad. La adhesión ocurre entre los eritrocitos y la matriz subendotelial que se expone por lesión de las células endoteliales o por retracción inducida por trombina, y en determinadas condiciones, entre los eritrocitos entre sí. Los reticulocitos y glóbulos rojos jóvenes son los que se adhieren primero porque tienen más receptores que involucran moléculas de adhesión en su superficie; estos disminuyen a medida que la célula envejece e incrementa su densidad. Posteriormente, la adhesión de agregados heterocelulares de células densas, drepanocitos irreversibles y leucocitos, aumenta la oclusión vascular, lo que da como resultado hipoxia local, acidosis, aumento de la polimerización de la HbS y propagación de la oclusión a los vasos adyacentes.¹

Prevención y manejo del dolor

Factores precipitantes como deshi-

dratación, infecciones, altitud, acidosis, diuréticos, hipoxia deben ser evitados; la educación para el paciente y su entorno es fundamental. Es básico asegurar la estricta adherencia a las terapias prescritas por el hematólogo, como el uso de hidroxiurea.⁴

El tratamiento no farmacológico puede ser considerado como adyuvante. La piedra angular del manejo del dolor es el reconocimiento y la evaluación de la severidad. El reporte por parte del paciente es la única fuente actualmente validada.⁵

El tratamiento se basa en reposo, hidratación, oxigenoterapia si fuera necesaria y la administración de analgésicos de acuerdo al dolor. El manejo médico inicial debe enfocarse en la detección de complicaciones que requieran de terapia específica como la infección, la deshidratación, el síndrome torácico agudo (fiebre, taquipnea, dolor torácico, hipoxia, signos torácicos), anemia severa, colecistitis, esplenomegalia, crisis abdominales, eventos neurológicos y priapismo.⁵

El tratamiento farmacológico del dolor busca proporcionar alivio rápido y persistente. El dolor leve a moderado puede ser manejado con antiinflamatorios no esteroideos, acetaminofén y opioides débiles como el tramadol y la codeína, a menos de que se documente una contraindicación para los AINES, como alergia, falla renal o úlcera péptica. El tratamiento del dolor severo se basa en el uso de opioides y coadyuvantes.⁵

Exámenes de laboratorio

En LABIN Laboratorios tenemos a disposición una serie de análisis útiles para diagnosticar y dar seguimiento

al paciente con drepanocitosis tales como Hemograma completo con índices eritrocíticos, número de reticulocitos, electroforesis de hemoglobina con cuantificación de los diferentes tipos de hemoglobina y estudios de función hepática. Se deben efectuar valoraciones de laboratorio con intervalos regulares en todos los pacientes drepanocíticos para corroborar posibles descensos en los niveles de hemoglobina que pudieran asociarse con crisis cercanas, además de estar evaluando el funcionamiento del hígado, órgano que se encuentra comprometido en el paciente drepanocítico. No se requiere preparación especial de parte del paciente para realizar estos estudios.²

Referencias

1. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter v.25 n.1 Ciudad de la Habana ene.-abr. 2009
2. Saenz Renauld, G. *Hematología Analítica*. 2008. 208-218
3. Saenz Renauld, G. *Hemoglobinas Anormales en Costa Rica*. Acta Médica Cost 2005; 47(4): 171-179.
4. Stallworth J, Jerrell J, Tripathi A. *Cost-effectiveness of hydroxyurea in reducing the frequency of pain episodes and hospitalization in pediatric sickle cell disease*. Am J Hematol. 2010;85(10):795-7
5. Carvajal Valdy, G. et al. *Manejo del dolor en la drepanocitosis*. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2011 LXVIII (597) 229-234.

Dr. Luis Mauricio Rubi Adanis

Microbiólogo Químico Clínico con más de 6 años de laborar como regente de LABIN San José. Encargado del departamento de Química Clínica.

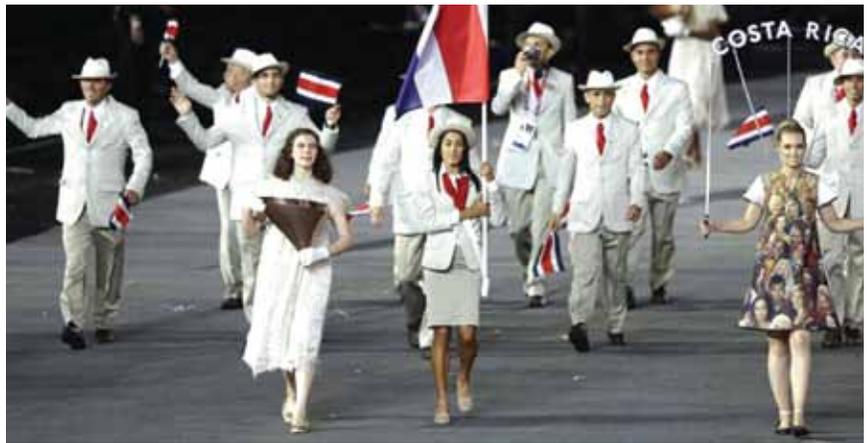


InfoENLINEA

Recomendaciones de la U.S. Preventive Service Task Force generan polémica sobre el adecuado tamizaje del cáncer de próstata, mediante la determinación de Antígeno Prostático específico.

Lea el artículo completo en:

- <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/prostatecancerscreening.htm>
- <http://www.mayoclinic.org/news/2012-rst/6935.html>



NotiLABIN

Ruth Coto Grijalba
rcoto@labinlab.com

LABIN participa en el proceso de preparación de atletas olímpicos

Como parte de la preparación a los Juegos Olímpicos Londres 2012, LABIN fue el laboratorio seleccionado para realizar las pruebas de laboratorio previas a la participación de los atletas ticos en el evento deportivo mundial.

Los atletas se sometieron a diversas pruebas y controles para asegurar llegar en buenas condiciones a la justa de Londres. Parte de esas pruebas correspondieron a exámenes de Laboratorio realizados con la más alta tecnología y calidad que solo LABIN ofrece en el mercado.

El perfil y calidad de las pruebas realizadas por LABIN se ajustaron a los parámetros establecidos por los códigos olímpicos. En total 11 atletas ticos participaron en los juegos. La

delegación estuvo compuesta por el ciclista Montoya, los maratonistas Gabriela Traña y César Lizano, el velocista Nery Brenes, la vallista Sharyl Scott, los nadadores Mario Montoya y Mary Laura Meza, el judoca Osman Murillo y el taekwondista Heiner Oviedo, el ciclista Andrey Amador y el triatlónista Leonardo Chacón.

Uno de los grandes adelantos adoptados en los últimos años por la dirigencia deportiva mundial para "atacar" el dopaje es la utilización del llamado "pasaporte biológico", que es un documento individual que recoge el conjunto de resultados de los análisis efectuados a cada competidor durante su paso por diferentes competencias y que entrega parámetros hematológicos y el perfil esteroide urinario. En estas Olimpiadas 6 federaciones utilizaron este instrumento para atletismo, natación, pentatlón, ciclismo y triatlón.

Ruth Coto: Colaboradora de LABIN a cargo del Departamento de Comunicación y Relaciones Públicas.



Equipo Editor: Dra. Viviana Sánchez Bontempo, Edwin de la Cruz Redmond, Dr. Alberto Bonilla Sequiera y Ruth Coto Grijalba.

Suscríbase a este boletín

enviándonos un correo a la dirección: correo@labinlab.com.

Además recibirá información de nuevas pruebas técnicas y servicios para sus pacientes.

Central: 2273-5400
Servicio a domicilio: 8925-0000

Alajuela • Heredia • San Pablo de Heredia • San Francisco de Heredia
Cariari • Momentum Lindora • Lindora II • Santa Ana • Guachipelín • San Miguel de Escazú • Sabana
San José • Guadalupe • Barrio Dent • La Paulina • Sabanilla • José María Zeledón • Curridabat • Tres Ríos

