

CAPÍTULO 3

Resistencia Antimicrobiana Clasificación

Florencia Laura Pantozzi

Resistencia según Localización Célula Bacteriana

Resistencia extracelular	Formación de biopelículas o Biofilm
Resistencia intracelular	Envoltura bacteriana Membrana externa: Modificación sitio acción Pared Celular: Cambios en la Permeabilidad Alteración del Sistema de Expulsión Inactivación enzimática Modificación sitio acción Citoplasma: Inactivación enzimática Modificación sitio acción Inhibición de la Síntesis de Proteínas Alteración de las vías metabólicas

Mecanismo de Resistencia Bacteriana a Nivel Extracelular

Formación de Biopelículas o Biofilm

La RAM es mediada por factores estructurales y fisiológicos de las bacterias que actúan a diferentes niveles, tanto extracelular como intracelular. A nivel extracelular se destacan la capacidad de las poblaciones bacterianas en la formación de biopelículas o biofilm y la regulación de señales celulares, *quorum sensing* (QS), permitiendo la evasión de la acción ATM, entre otras cosas (Troncoso y col., 2017).

Las biopelículas son agregaciones estructuradas de células bacterianas encerradas en una matriz extracelular auto sintetizada conformada por diferentes macromoléculas, entre ellas, polisacáridos y proteínas y ADN de las bacterias residentes (Sager y col., 2015). Esta propiedad favorece el desarrollo de comunidades sésiles de microorganismos que se unen irreversiblemente a un sustrato o coagregado. El desarrollo de la biopelícula es un proceso complejo, que se inicia con la adherencia de bacterias planctónicas a una superficie con la consiguiente formación de microcolonias (Donné y Dewilde, 2015). Externamente a la biopelícula existe una matriz extracelular viscosa que la encapsula creando una barrera de difusión física. Esta barrera protege a la comunidad bacteriana de la respuesta inmune del hospedador como la fagocitosis, dificulta o impide la acción ATM y otorga alta adherencia del microorganismo a una determinada superficie (Sager y col., 2015), además, ofrece protección de las agresiones fisicoquímicas, luz ultravioleta, metales pesados, acidez del medio y cambios de hidratación y salinidad.

En relación con la acción sobre los ATM, la viscosidad de la matriz extracelular impide la difusión de los ATM a las capas más profundas de la biopelícula. Antimicrobianos como los aminoglucósidos, cargados positivamente, son repelidos por las cargas negativas de la matriz (Cos y col., 2010), además puede albergar enzimas tales como β -lactamasas, que degradan a los β -lactámicos.

Se ha demostrado que las biopelículas tienen una alta persistencia una vez que se establecen las infecciones y por lo tanto son responsables de muchos procesos infecciosos crónicos (Peyyala y Ebersole, 2013). La baja capacidad de penetración de los ATM en la biopelícula es el principal obstáculo para el tratamiento de las infecciones, generando un fenotipo con capacidad de resistencia a altas concentraciones de ATM, incluso cuando son totalmente sensibles a tales agentes en condiciones planctónicas (Peterson y col., 2015). Este mecanismo de resistencia se ha denominado "biofilm bacteriano recalcitrante a antibióticos", el cual es un proceso reversible y no heredado, y desaparece cuando se interrumpe la biopelícula y las bacterias vuelven a un estado planctónico (Lebeaux y col., 2014).

Este estilo de vida bacteriano es una adaptación particularmente importante para crecer como parte de una comunidad sésil, que imita a un organismo multicelular integrado con su propio ciclo de desarrollo, su comportamiento cooperativo entre las especies, y la gestión coordinada utilizando moléculas de detección de señal QS para comunicarse entre ellos. Este sistema QS de comunicación célula-célula es utilizado entre bacterias de una misma especie o especies distintas y es regulado por diferentes señales químicas que son sintetizadas y secretadas por las mismas. Muchas de estas señales se generan como respuesta al estrés ambiental incluido el provocado por ATM (Gill y col., 2015).

Mecanismos de Resistencia a Nivel Intracelular

Alteraciones en la Envoltura Celular Bacteriana

A nivel de la envoltura de la célula bacteriana se destaca el funcionamiento y comportamiento de la pared celular, membrana citoplasmática y membrana externa en bacterias Gram negativas.

A nivel de la membrana externa de bacterias Gram negativas, puede ocurrir, debido a mutaciones, la modificación en el sitio de acción del ATM, disminuyendo o anulando la interacción entre la polimixina B y polimixina E o colistina y el lípido A del lipopolisacárido, y de esta forma, la bacteria queda protegida de la acción bactericida de los mismos.

A nivel de la pared celular esto se lleva a cabo principalmente por medio de la regulación de canales de entrada o porinas y/ o bombas de expulsión que impiden el acceso o inducen la salida de los ATM y otros mecanismos que modifican la actividad ATM por medio de la hidrólisis o modificación del sitio de acción del ATM. Actúan diferentes grupos de ATM que incluyen a β -lactámicos, glicopéptidos, fosfomicina, daptomicina, polimixinas e ionóforos. Esta estructura puede sufrir diferentes alteraciones que inactiven al ATM, entre ellas, modificación del sitio de acción del fármaco, como es el caso del cambio del extremo terminal D-alanina-D-alanina del peptidoglicano, que impide la unión del glicopéptido vancomicina al sitio diana, o la alteración de las *Penicillin Binding Proteins* (PBP) o Proteínas Ligando de Penicilinas (PBP), transpeptidasas involucradas en la construcción de peptidoglicano y que a su vez son el sitio de acción de β -lactámicos o la degradación de β -lactámicos por enzimas inactivantes que inutiliza el fármaco, inhibiendo la síntesis de la pared celular. Todos estos mecanismos participan en la selección de cepas resistentes a los ATM.

A continuación, se detallan brevemente como ocurren estos procesos. Los principales mecanismos de RAM en bacterias incluyen las siguientes categorías:

Cambios en la Permeabilidad

Este mecanismo de resistencia produce impermeabilidad o limitación de la absorción del ATM. Está dado por modificaciones en las porinas o los canales de porinas, ubicados en la membrana externa de bacterias Gram negativas, que son la vía de entrada de los ATM hidrófilos como β -lactámicos, fluoroquinolonas y otros compuestos. Las porinas son estructuras proteicas que determinan la permeabilidad de la membrana externa por medio de canales abiertos al tránsito de agua, facilitando el transporte pasivo de moléculas hidrofílicas. Las dos formas principales en que las porinas pueden limitar la absorción del ATM es disminuyendo el número presente, como en el caso de las enterobacterias a carbapenemes y mutaciones que cambian la selectividad de las porinas, como *Enterobacter aerogenes*, que adquieren resistencia a imipenem y ciertas cefalosporinas. La adaptación bacteriana en el cambio en el transporte de moléculas hacia el interior de la célula a través de porinas e incluso activando los sistemas de expulsión o bombas de eflujo, generan un efecto sinérgico entre estos mecanismos, y como consecuencia resistencia a múltiples ATM (Santajit & Indrawattana, 2016).

Alteración del Sistema o Bombas de Expulsión o de Eflujo o Salida Activa del ATM

Además de las porinas, existe otro mecanismo presente a nivel de la envoltura celular que permite remover desde el compartimiento intracelular hacia el exterior una amplia variedad de sustancias tóxicas de la bacteria, incluyendo ATM, denominados bombas de expulsión o de eflujo. Éstas son proteínas de membrana, codificadas cromosómicamente, ubicadas en la membrana citoplasmática de bacterias Gram positivos y en el espacio periplásmico de Gram negativas (Beceiro y col., 2013; Santajit y Indrawattana, 2016).

La expulsión de ATM de la célula a través de las bombas impide obtener concentraciones óptimas, antes que éste alcance el blanco de acción generando RAM. Algunas resistencias se expresan constitutivamente y otras se inducen o sobreexpresan por mutaciones que modifican el canal de transporte. Pueden otorgar selectividad específica a un tipo de sustancias y otras a varias simultáneamente. Producen resistencia a alto nivel. La expulsión se realiza por mecanismos activos.

Según la fuente de energía y sus usos, se consideran dos grandes grupos de sistemas de expulsión, el primero utiliza la energía del ATP y expulsión por hidrólisis, el cual incluye a la super familia ABC; el otro grupo utiliza la fuerza móvil de protones y la energía del potencial electroquímico de la membrana potencia el flujo de salida de sustancia tóxicas, (Li y col., 2015; Zhou y col., 2015) en el que se incluyen las demás familias; la familia de eliminación de compuestos tóxicos y multifármacos (MATE), la familia de pequeñas resistencias a múltiples fármacos (SMR), la principal superfamilia facilitadora (MFS) y la familia de división celular de nodulación de resistencia (RND). La mayoría de estas familias son bombas de un solo componente que transportan sustratos a través de la membrana citoplasmática. La familia RND son bombas multicomponente, que se encuentran casi exclusivamente en bacterias Gram negativas, que funcionan en asociación con una proteína de fusión de membrana periplásmica (MFP) y una proteína de membrana externa (OMP-porina) para expulsar el sustrato a través de toda la envoltura celular.

Las bombas de eflujo encontradas en bacterias Gram negativas están ampliamente distribuidas y pueden provenir de las cinco familias, siendo las de mayor importancia clínica las pertenecientes a la familia RND. Las bombas de eflujo que se encuentran en las bacterias Gram positivas pueden conferir resistencia intrínseca al estar codificadas en el cromosoma. Estas bombas incluyen miembros de las familias MATE y MFS y la bomba de eflujo tipo QepA de fluoroquinolonas de salida, que confiere resistencia a quinolonas hidrofílicas como norfloxacina, ciprofloxacina y enrofloxacina, es similar a la superfamilia MFS y esta codificada por el gen quepa. Actualmente, las bombas caracterizadas en bacterias Gram positivas son de la familia MFS.

Familia de Transportadores ABC

La familia de eflujo ABC contiene sistemas de transporte tanto de captación como de eflujo. Los miembros de esta familia son los únicos que utilizan energía derivada de la hidrólisis de ATP.

Estas bombas transportan aminoácidos, fármacos, iones, polisacáridos, proteínas y azúcares. Tienen sustratos bastante específicos y se encuentran muy poco en bacterias clínicamente significativas. Una bomba ABC se encuentra en *Vibrio cholerae* (VcaM), y es capaz de transportar fluoroquinolonas y tetraciclinas.

Familia de Transportadores MATE

La familia de eflujo MATE usa un gradiente de Na^+ como fuente de energía, colorantes catiónicos de eflujo y la mayoría de las fluoroquinolonas de eflujo. También se ha demostrado que algunas bombas MATE expulsan algunos aminoglucósidos.

Familia de Transportadores SMR

La familia de eflujo SMR está energizada por la fuerza motriz del protón H^+ , es hidrófoba y expulsa principalmente cationes lipofílicos, por lo que puede tener un rango de sustrato muy estrecho. Los genes de estas bombas se han encontrado en el ADN cromosómico, en plásmidos y elementos transponibles. La salida de ATM sólo se ha observado en algunas de estas bombas y, por lo general, confieren resistencia a los β -lactámicos y algunos aminoglucósidos. Se observan ejemplos de bombas SMR en *Staphylococcus epidermidis* que transporta ampicilina, eritromicina y tetraciclina y la bomba EmeR en *Escherichia coli* que transporta vancomicina, eritromicina y tetraciclina (Bay y col., 2008, Blair y col, 2014; Kumar y Schweizar, 2005).

Familia de Transportadores MFS

La familia de eflujo de MFS cataliza el transporte activo de sustancias mediante una membrana biológica a través de un simporte de soluto / catión (H^+ o Na^+), en donde las dos moléculas transportadas se mueven en el mismo sentido, o un antiporte de soluto / H^+ , en donde las dos moléculas transportadas se mueven en sentido opuesto, una hacia fuera de la célula y otra hacia dentro. Participan en el transporte de aniones, ATM como macrólidos y tetraciclina, metabolitos como sales biliares y azúcares. Las bombas MFS tienen la mayor diversidad de sustratos como grupo, pero individualmente tienden a ser específicas de sustrato. Ejemplos de esta especificidad de sustrato incluyen *Escherichia coli* que tiene bombas MFS separadas para macrólidos (MefB), fluoroquinolonas (QepA) y trimetoprima (Fsr), la bomba NorA en *Staphylococcus aureus* que transporta fluoroquinolonas y cloranfenicol, la bomba de *Staphylococcus aureus*, LmrS que transporta linezolid, eritromicina, cloranfenicol y trimetoprima. La mayoría de las bombas MFS se han encontrado en cromosomas bacterianos y comprenden casi el 50% de las bombas de salida en *Escherichia coli* (Blair y col, 2014; Collu y Cascella, 2013; Kumar y col., 2013).

Familia de Transportadores RND

En las bacterias Gram negativas, el sistema de flujo de transporte RND, está conformado por una estructura triple para prevenir el reflujo hacia el interior de la célula, posee una proteína transportadora ubicada en la parte más interna de la membrana citoplasmática, ABC, MFS o

RND, una proteína de fusión presente en el espacio periplásmico, MFP, y la porina de membrana externa, OMF. (Li y col., 2015). Este complejo funciona como antiportador mediante el transporte activo secundario o cotransporte. Utiliza la energía electroquímica, de un gradiente principal, generalmente de sodio, desarrollado por un transportador consumidor de ATP, usualmente ATPasa de sodio, para mantener los gradientes transmembránicos de protón/droga, catalizando el flujo de salida de una amplia variedad de sustratos, incluyendo ATM, pigmentos, sales biliares, detergentes y biocinas (Li y Nikaido, 2009; Li y col., 2015; Santajit y Indrawattana, 2016). Estos transportadores secuestran drogas desde el citoplasma o desde el interior de la membrana citoplasmática y lo trasladan al espacio periplásmico. Mientras el acceso de la droga a la estructura tripartita, ABC y MFS, es desde el citoplasma hacia la membrana citoplasmática, el sistema RND lo hace o desde el espacio periplásmico a la membrana externa a través de una conexión a la misma o por expulsión desde el citoplasma por medio de transportadores de la membrana citoplasmática. Probablemente, la bomba RND más estudiada es la bomba AcrAB-TolC en *Escherichia coli*, que confiere resistencia a penicilinas, cloranfenicol, macrólidos, fluoroquinolonas y tetraciclina (Masi y col., 2017).

Producción de Enzimas Inactivantes del ATM

Existen dos formas principales en las que las bacterias inactivan los ATM, por medio de producción de enzimas inactivantes o por transferencia de un grupo químico a la molécula ATM. En el primer caso, tenemos como ejemplo a las enzimas β -lactamasas, que destruyen o degradan al ATM antes que este alcance su diana, blanco o sitio de acción, o modifica el ATM de tal forma que ya no puede ser reconocido por su blanco. En este caso la enzima, elaborada por la bacteria, inactiva a la molécula de la ATM volviéndola incapaz de actuar. Este es el único mecanismo capaz de inactivar a la molécula de ATM.

La inactivación del ATM por transferencia de un grupo químico al mismo, utiliza más comúnmente la transferencia de grupos acetilo, fosforilo y adenilo. Hay un gran número de transferasas identificadas denominadas acetilasas, fosforilasas y adenilasas. El mecanismo más utilizado es el de la acetilación produciendo resistencia en, cloranfenicol, estreptograminas, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. En este último grupo también se utilizan la fosforilación y la adenilación.

β -lactamasas

Teniendo en cuenta que el grupo de ATM más utilizado en la clínica tanto humana como veterinaria es el de los β -lactámicos, y el mecanismo de resistencia más frecuente en bacterias Gram negativas es debido a la producción de enzimas inactivantes transferidas horizontalmente, explicaremos brevemente este mecanismo.

Los β -lactámicos, reúnen cinco grandes grupos, penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, monobactames y carbapenemes, todos poseen una estructura común, el anillo β -lactámico, que

puede ser hidrolizado por las enzimas β -lactamasas. Estas enzimas, originalmente llamadas penicilinasas y cefalosporinasas, inactivan los β -lactámicos al hidrolizar un sitio específico en la estructura del anillo β -lactámico, lo que hace que el anillo se abra y no puedan unirse a su sitio diana, las proteínas PBP. Las β -lactamasas conocidas están muy extendidas y el grupo contiene enzimas que pueden inactivar cualquiera de los β -lactámicos actuales.

Las enzimas β -lactamasas se clasifican en función de su estructura molecular y / o características funcionales. Estructuralmente se clasifican en cuatro categorías principales; A, B, C o D. Hay tres agrupaciones basadas en la especificidad del sustrato: las cefalosporinasas, las serina- β -lactamasas y las metalo- β -lactamasas o MBL, dependientes de zinc. Las enzimas de clase A son del tipo penicilinasas y carbapenemasas, las de clase B metalo- β -lactamasas, las de clase C corresponden a AmpC o cefalosporinasas y las de clase D son oxacilinasas.

Estas enzimas también se conocen comúnmente por su familia de enzimas; la familia TEM, que lleva el nombre del primer paciente, la familia SHV, variable sulfhidrilo y la familia CTX, por hidrolizar preferentemente cefotaxima. La primera β -lactamasa caracterizada fue de *Escherichia coli* y está codificada cromosómicamente por el gen ampC, llamado así por la resistencia a ampicilina. Este gen se expresa constitutivamente en un nivel bajo, pero las mutaciones pueden resultar en una sobreexpresión del gen. Las β -lactamasas AmpC son más eficaces contra las penicilinas y algunas cefalosporinas de primera generación. También hay muchas β -lactamasas transmitidas por plásmidos que portan una variedad de genes bla, genes de β -lactamasas. Si estas β -lactamasas confieren resistencia a las cefalosporinas de generación posterior, se denominaron BLEE o β -lactamasas de Espectro Extendido, e incluyen miembros de las familias de enzimas TEM, SHV, CTX-M y OXA. El grupo más grande son los CTX-M, que se encuentran con mayor frecuencia en *Escherichia coli*. Los productores de BLEE con capacidad de resistencia a todas las penicilinas, monobactámicos y cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación, sólo permite el uso de los β -lactámicos cefamicinas y carbapenemes. Actualmente el principal problema a nivel mundial es precisamente la diseminación incontrolada de genes que codifican la resistencia a carbapenemes, hasta ahora la línea terapéutica frente a bacilos Gram negativos multirresistentes. Hay dos tipos de carbapenemasas; las carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae* o KPC, y aquellas designadas como enzimas Enterobacteriaceae Resistentes a Carbapenémicos o CRE. Las KPC son resistentes a todos los β -lactámicos. En las bacterias que son cepas CRE, las carbapenemasas son todas metalo- β -lactamasas y son capaces de hidrolizar todos los fármacos β -lactámicos, pero no son inactivadas por los inhibidores de β -lactamasas. Las CRE más ampliamente distribuidos son los tipos IMP-1 para resistencia al imipenem y VIM-1, que es un MBL codificado en el integrón de Verona. En el año 2009 se identificó una nueva MBL, principalmente en cepas de *Escherichia coli* que ha sido designado como Nueva Delhi MBL1 o NDM1.

Mecanismos de Resistencia a Nivel Citoplasmático

A nivel del citoplasma, algunas bacterias pueden: a) utilizar el potencial de óxido-reducción, como mecanismo de evasión del efecto ATM, como ocurre con la oxidación de la tetraciclina por la enzima TetX presente en *Streptomyces virginiae*, agente productor de ATB estreptogramina y virginiamicina, b) modificar los sitios de acción o diana del ATM, c) inactivar los grupos transfer, y d) modificar las subunidades ribosomales afectando la acción de los ATM que inhiben la síntesis de proteínas (Dzdic et al., 2008).

Modificación del sitio de acción, sitio diana o sitio blanco del ATM

En este caso se produce una reducción de la afinidad del receptor por la molécula del ATM. Esto puede deberse a mutaciones, como en el caso de las quinolonas sobre la girasa de ADN (*gyrA*) en bacterias Gram negativas o topoisomerasa IV (*grlA*) en bacterias Gram positivas, que disminuyen o eliminan la capacidad del ATM para unirse al sitio de acción o por adquisición de nuevos genes, como es el caso de alteraciones en la estructura y / o número de PBP o PLP (transpeptidasas de unión a penicilina), produciendo resistencia a los fármacos β -lactámicos, utilizados casi exclusivamente por bacterias Gram positivas. Las PBP son transpeptidasas involucradas en la construcción de peptidoglicano en la pared celular. Pueden provocar un aumento en el número de PBP, con una disminución en la capacidad de unión al ATM o disminución de PBP con unión normal al β -lactámico, que afecta la cantidad de ATM que puede unirse al sitio de acción o puede producir un cambio en la estructura, como la PBP2a en *Staphylococcus aureus* mediante la adquisición del gen *mecA*, disminuyendo o inhibiendo totalmente unión del ATM (Reygaert, 2009).

Producción Enzimas Inactivantes por Transferencia de un grupo químico

La resistencia a los ATM, que están dirigidas a las subunidades ribosómicas, dificultan la acción de ATM que actúan a nivel de la inhibición de la síntesis de proteínas. Puede ocurrir mediante una mutación que produce la metilación de la subunidad ribosómica como en aminoglucósidos y macrólidos, genes *erm* en bacterias Gram positivas o protección ribosómica en tetraciclinas. Estos mecanismos interfieren con la capacidad del ATM para unirse al ribosoma.

Alteración de las vías metabólicas o metabolitos

Esta forma de resistencia se basa en la capacidad de las bacterias para generar sustancias metabólicas que compiten con el sitio activo del ATM, como sucede con la resistencia a sulfonamidas y trimetoprima. *Staphylococcus aureus* desarrolla resistencia a sulfonamidas por medio de un compuesto similar al ácido para-amino benzoico (PABA), que es un precursor del ácido fólico bacteriano. Las bacterias deben sintetizar su propio ácido fólico y las sulfonamidas compiten con el PABA, inhibiendo a la enzima dihidrofolato reductasa necesaria para el paso de dihidrofolato a tetrahidrofolato, cofactor indispensable en la síntesis de DNA y proteínas. En el caso de la trimetoprima la enzima involucrada es la dihidroopteroato sintetasa. La resistencia

bacteriana se presenta por mutación espontánea o transferencia de la misma a través de plásmidos, generando mutación de la DHFR o DHPS, creando una vía metabólica alterna para la síntesis del ácido fólico, generando aumento en la capacidad de inactivar la droga y producción de un antagonista de la misma. Se destaca, igualmente, la alteración enzimática del sitio de acción del ATM, reduciendo la afinidad droga (Thiede y col., 2016).

Mecanismos de Acción según Grupo de Antimicrobianos

Mecanismos de acción	Grupos de ATM
Inhibición de la síntesis de la pared celular	β-Lactámicos Carbapenemes Cefalosporinas Monobactames Penicilinas Glucopéptidos
Despolarización de la membrana celular	Lipopéptidos
Inhibición de la síntesis de proteínas	Unión a la subunidad ribosómica 30S Aminoglucósidos Tetraciclinas Unión a la subunidad ribosómica 50S Cloranfenicol Estreptograminas Lincosamidas Macrólidos Oxazolidinonas
Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos	Quinolonas Fluoroquinolonas
Inhibición de las vías metabólicas	Sulfonamidas Trimetoprima

Mecanismos de Resistencia frente a algunos ATM

Drogas	Impermeabilidad	Modificación sitio diana ATM	Inactivación del ATM	Bombas de eflujo
β-lactámicos	Disminución del número de porinas Modificación selectiva de porinas	Gram positivos: alteraciones en las PBP	Gram positivos y Gram negativos: Enzimas inactivantes β-lactamasas	RND
Glucopéptidos	Engrosamiento de Pared Celular	Modificación del peptidoglicano		
Lipopéptidos		Aumento de las cargas positivas en la membrana que causan rechazo del ATM		
Aminoglucósidos	Polaridad de la pared celular Cambios porinas de membrana externa. Falla gradiente de protones	Mutación ribosómica, metilación	Enzimas inactivantes modificadoras de aminoglucósidos, acetilación, fosforilación, adenilación	RND
Tetraciclinas	Disminución del número de porinas	Protección ribosomal	Modificación de ATM, oxidación.	MFS, RND
Cloranfenicol		Metilación ribosomal	Acetilación del ATM	MFS, RND
Lincosamidas		Gram positivos: metilación ribosómica		ABC, RND
Macrólidos		Mutación ribosómica, Metilación		ABC, MFS, RND
Fluroquinolonas		Gram negativos: modificación de la ADN girasa Gram positivos: topoisomerasa IV	Acetilación de la droga	MATE, MFS, RND
Sulfonamidas		Unión reducida de DHPS, sobreproducción		RND

		de DHPS resistente		
Trimetoprima		Unión reducida de DHFR, sobreproducción de DHFR		RND

ABC: familia de casetes de unión a ATP, DHFR: dihidrofolato reductasa, DHPS: dihidropteroato sintetasa, MATE: familia de extrusión de compuestos tóxicos y multifármacos, MFS: superfamilia de facilitadores principales, PBP: proteína de unión a penicilina, RND: familia de división celular de nodulación de resistencia.

Referencias

- Bay DC, Rommens KL, Turner RJ. 2008. Small multidrug resistance proteins: a multidrug transporter family that continues to grow. *BBA-Biomembranes* 1778: 1814–1838. doi: 10.1016/j.bbamem.2007.08.015
- Blair JM, Richmond GE, Piddock LJ. 2014. Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance. *Future Microbiol* 9: 1165–1177. doi: 10.2217/fmb.14.66
- Beceiro A, Tomás M, Bou G. 2013. Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? *Clin. Microbiol. Rev.* 26(2):185-230. doi: 10.1128/CMR.00059-12
- Collu F, Cascella M. 2013. Multidrug resistance and efflux pumps: insights from molecular dynamics simulations. *Curr Top Med Chem* 13: 3165–3183. doi: 10.2174/15680266113136660224
- Cos P, Toté K, Horemans T, Maes L. 2010. Biofilms: an extra hurdle for effective antimicrobial therapy. *Curr. Pharm. Des.* 16(20):2279-95. doi: 10.2174/138161210791792868
- Dzdic S, Suskovic J, Kos B. 2008. Antibiotic resistance in bacteria. *Food Technol. Biotechnol.* 46(1):11-21.
- Donné, J, Dewilde S. 2015. The challenging world of biofilm physiology. *Adv. Microb. Physiol.* 67:235-92. doi: 10.1016/bs.ampbs.2015.09.003
- Gill EE, Franco OL, Hancock RE. 2015. Antibiotic adjuvants: diverse strategies for controlling drug-resistant pathogens. *Chem. Biol. Drug Des.* 85(1):56-78. doi: 10.1111/cbdd.12478
- Kumar A, Schweizer HP. 2005. Bacterial resistance to antibiotics: active efflux and reduced uptake. *Adv Drug Deliver Rev* 57: 1486–1513. doi: 10.1016/j.addr.2005.04.004

- Kumar S, Mukherjee MM, Varela MF. 2013. Modulation of bacterial multidrug resistance efflux pumps of the major facilitator superfamily. *Int J Bacteriol.* doi: 10.1155/2013/204141
- Lebeaux D, Ghigo JM, y Beloin C. 2014. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 78(3):510- 43. doi: 10.1128/MMBR.00013-14
- Li XZ, Nikaido H. 2009. Efflux-mediated drug resistance in bacteria: an update. *Drugs*, 69(12):1555-623. doi: 10.2165/11317030-000000000-00000
- Li XZ, Plésiat P, Nikaido H. 2015. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clin. Microbiol. Rev.*, 28(2):337- 418. doi: 10.1128/CMR.00117-14
- Masi M, Réfregiers M, Poss KM y Pagès JM. 2017. Mechanisms of envelope permeability and antibiotic influx and efflux in Gram-negative bacteria. *Nat. Microbiol.*, 2:17001. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.1
- Peterson BW, He Y, Ren Y, Zerdoum A, Libera MR, Sharma PK, van Winkelhoff AJ, Neut D, Stoodley P, van der Mei HC, Busscher HJ. 2015. Viscoelasticity of biofilms and their recalcitrance to mechanical and chemical challenges. *FEMS Microbiol. Rev.* 39(2):234-45. doi: 10.1093/femsre/fuu008
- Peyyala R y Ebersole JL. 2013. Multispecies biofilms and host responses: "discriminating the trees from the forest". *Cytokine*, 61(1):15-25. doi: 10.1016/j.cyto.2012.10.006
- Reygaert WC. 2009. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): molecular aspects of antimicrobial resistance and virulence. *Clin Lab Sci* 22: 115–119.
- Sager M, Benten, WP, Engelhardt E, Gougoula C, Benga, L. 2015. Characterization of Biofilm Formation in *Pasteurella pneumotropica* and *Actinobacillus muris* Isolates of Mouse Origin. *PLoS One*, 10(10): e0138778, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0138778
- Santajit S, Indrawattana N. 2016. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *BioMed Res. Int.*, 2016:2475067. doi: 10.1155/2016/2475067
- Thiede JM, Kordus SL, Turman BJ, Buonomo JA, Aldrich CC, Minato Y, Baughn AD. 2016. Targeting intracellular p-aminobenzoic acid production potentiates the anti-tubercular action of antifolates. *Sci. Rep.*, 6:38083. doi: 10.1038/srep38083
- Troncoso C, Pavez M, Santos A, Salazar R, Barrientos L. 2017. Structural and Physiological Implications of Bacterial Cell in Antibiotic Resistance Mechanisms. *Int. J. Morphol.*, 35(4):1214-1223. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022017000401214>