

## CAPÍTULO I.

# Mecanismos de resistencia bacteriana





● **Maritza Angarita Merchán**

mangarita@uniboyaca.edu.co.  
<https://orcid.org/0000-0002-0220-2701>.

Magíster en Sistemas Integrados de Gestión.  
Universidad de Boyacá.

● **Diana Paola López Velandia**

dplopez@uniboyaca.edu.co.  
<https://orcid.org/0000-0002-5408-6140>.

Magíster en Ciencias Biológicas.  
Universidad de Boyacá.

## Introducción

Desde el desarrollo de los antibióticos se creía que esa era la solución a todos los problemas generados por bacterias resistentes, sin embargo, con el paso de los años se fueron generando avances tecnológicos y científicos que han permitido identificar nuevos patrones de resistencia. La preocupación inicialmente se centró en bacterias Gram positivas; no obstante, en las últimas décadas, una mayor aprehensión se ha desplazado hacia el patrón de susceptibilidad de las bacterias Gram negativas, dada la versatilidad y la facilidad que tienen para adquirir elementos genéticos (Silva *et al.*, 2011).

Los perfiles de susceptibilidad de las bacterias pueden variar entre ubicaciones geográficas y también entre diferentes hospitales en un mismo país, probablemente debido al uso de antimicrobianos y a la variabilidad genética natural. Por lo tanto, los informes periódicos de vigilancia local de los patrones de susceptibilidad son necesarios para orientar la elección de una terapia antimicrobiana eficaz (Cardona, 2018).

La resistencia bacteriana es considerada un grave problema de salud pública, teniendo en cuenta que cada vez se cuenta con menos alternativas para tratar a pacientes, esta es una de las mayores amenazas para los seres humanos. De acuerdo con el informe de Riesgos Globales del Foro Económico, se estima que en Europa mueren 25.000 personas cada año como resultado de infecciones bacterianas multirresistentes. Sumado a esto, los costos para tratar patologías de este tipo rondan, en la Unión Europea, un gasto anual

de más de 1.500 millones de euros aproximadamente. En Estados Unidos, anualmente más de 2 millones de sujetos padecen infecciones de origen bacteriano con resistencia a los antibióticos, lo que concluye en 23.000 muertes aproximadamente (Blair *et al.* 2015), esto genera gastos de más de 20 millones de dólares al año (Munita y Arias, 2001); ahora, se prevé que las muertes resultado de infecciones resistentes a los medicamentos aumenten de 700.000 a 10 millones al año, y el costo llegue hasta los 100 billones de dólares en todo el mundo para 2050 (Tanko *et al.*, 2020).

Los antibióticos fueron diseñados para actuar en diferentes componentes celulares, esto hace que existan varios mecanismos de resistencia relacionados entre sí, sin embargo, las bacterias pueden presentar mutaciones genotípicas que dan razón a cambios; estas modificaciones dificultan el control de la terapia antibiótica, lo que ocasiona impactos negativos. En tales circunstancias, la comprensión de cómo las bacterias se desarrollan o adquieren genes que codifican para la resistencia a los antibióticos tiene un papel fundamental en el desarrollo de propuestas para luchar contra estas superbacterias o bacterias multirresistentes. Identificar estos mecanismos mejora el pronóstico de los resultados de los pacientes, disminuye la mortalidad, genera una menor duración de la estancia hospitalaria, reduce tasas de superinfección y reacciones adversas a medicamentos y menores costos (Endimiani *et al.*, 2020).

Dichas bacterias han sido descritas como bacterias con resistencia a la acción de múltiples antibióticos, lo que significa una amenaza importante para la salud de las personas, pues estas bacterias tienen la capacidad para provocar una alta infecciosidad y mortalidad. Esta alta infecciosidad la logran las bacterias gracias a estas características, y en especial por la capacidad de liberación de gran cantidad de toxinas. Incluso, algunas de ellas son candidatas para su uso como armas biológicas mediante

exposición en aerosoles; ejemplos de este tipo de bacterias son *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y *Pseudomonas aeruginosa*, las cuales han sido catalogadas por la Organización Mundial de la Salud [OMS] como patógenos prioritarios (Cao *et al.*, 2022).

Los mecanismos de expresión de resistencia bacteriana se caracterizan por diferentes procesos tales como evitar que la molécula llegue a su sitio blanco de acción por mecanismos de cierre de porinas, bombas de expulsión, mutaciones del sitio de anclaje y la producción de enzimas hidrolíticas. En el caso del mecanismo de tipo enzimático expuesto por el microorganismo, se generan enzimas capaces de hidrolizar antibióticos desde el rango reducido hasta amplio espectro (Bush, Jacoby, y Medeiros, 1995).

Actualmente, la farmacorresistencia ha generado diferentes definiciones debido a la contención de los patógenos, tal es el caso de los multidrogorresistentes (multi drug resistant [MDR]), en quienes la identificación fenotípica y genotípica son herramientas de interés para la vigilancia y control en el ámbito hospitalario (Angarita, *et al.*, 2019; Perrin *et al.*, 2017). Para acercar al lector a los conceptos claves de la resistencia a los antibióticos, se presenta un recorrido teórico de los mecanismos desarrollados por cepas bacterianas Gram positivas y Gram negativas:

## **Mecanismos de resistencia en bacterias Gram positivas**

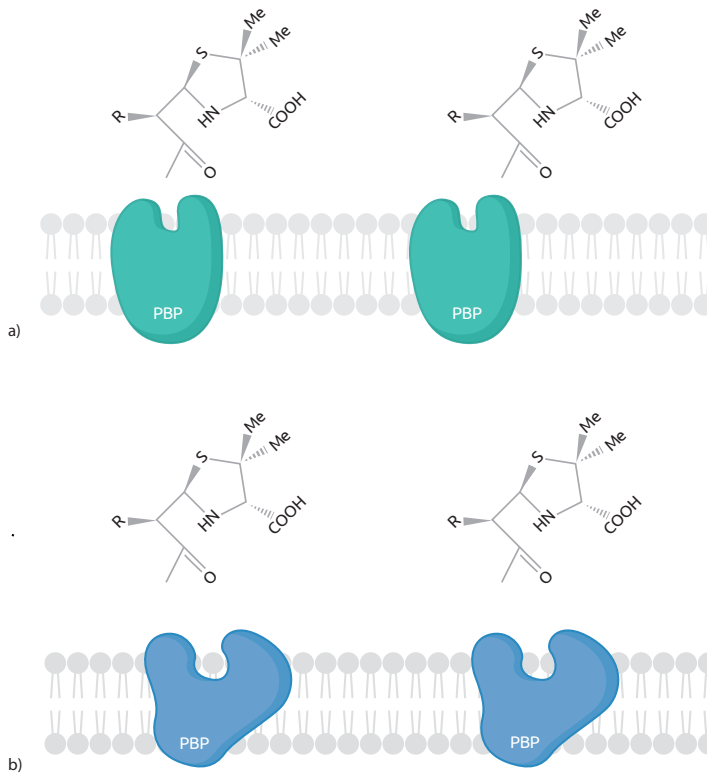
Las bacterias Gram positivas desarrollan distintas enfermedades infecciosas, son preocupantes por su fácil propagación, que las convierte en un problema creciente de salud pública. Normalmente, la problemática no radica en lo virulento que pueda llegar a ser el microorganismo, sino en el desarrollo de posibles mecanismos de resistencia

que desarrollan las bacterias. Hoy en día estos microorganismos presentan resistencia a muchos de los antibióticos empleados en la práctica clínica, presentando variación en la prevalencia del mecanismo de resistencia y la capacidad de diseminación, de acuerdo con el microorganismo (Lozano y Torres, 2017). A continuación, se describen los mecanismos más frecuentes en el área clínica:

### **Resistencia en *Staphylococcus aureus* [*S. aureus*]**

Este patógeno se encuentra asociado con infecciones cutáneas, neumonía, intoxicaciones alimentarias y bacteriemias; el tratamiento de elección ha sido la penicilina, aunque al poco tiempo de su introducción presentó resistencia a este antibiótico. En 1959 nació la primera penicilina sintética denominada metilicina, empleada para aquellas cepas que eran resistentes a la penicilinasas; sin embargo ese antibiótico en la actualidad ya no se emplea (Aguayo-Reyes *et al.*, 2018).

Este microorganismo presenta las proteínas de unión a la penicilina [PBP], las cuales participan en el proceso de transpeptidación y división de la membrana, que a su vez es un sitio diana, ya que varios antibióticos actúan sobre esta estructura. La mutación que puede llegar a presentar las PBP puede finalizar en una resistencia a antibióticos. Tal es el caso del *S. aureus* resistente a metilicina [SARM], que tiene el gen *mecA* que codifica la PBP2a, la cual confiere la resistencia a la metilicina de la que se hará mención posteriormente (Figura 3) (Morales, 2018). Gracias a esta resistencia se han documentado diferentes cepas emergentes de SARM que incluyen SARM asociado a la atención médica [HA-SARM] en Norteamérica y Europa, SARM asociado a la comunidad [CA-SARM] USA300 presente en Norteamérica, y SARM asociado al ganado, incluyendo ST398 y ST93, en Australia (Turner *et al.*, 2019).



a) Representación de PBP ubicada en la membrana citoplasmática en el que el antibiótico betalactámico tiene acción frente al microorganismo y genera lisis. b) Representación de PBP en el que se observa modificación en la PBP.

**Figura 3.** Representación de PBP en membrana citoplasmática  
Fuente: elaboración propia.

## Betalactámicos

Los betalactámicos son ese grupo de antibióticos mayormente usados en la práctica clínica diaria, los cuales inhiben la formación de la pared bacteriana en su última etapa. En el año 2017 se reportó que más del 90 % de los aislamientos clínicos de *S. aureus* han presentado resistencia a la penicilina, gracias a mecanismos desarrollados

por enzimas (betalactamasas) codificadas por el gen *blaZ* (Lozano y Torres, 2017).

En las últimas décadas, el SARM ha tenido cambios importantes en su presentación epidemiológica. Inicialmente, se identificaba solo en ambientes hospitalarios, (Lozano y Torres, 2017), pero con posterioridad se extendió a ambientes comunitarios, en población que no presenta factores de riesgo que se puedan asociar a infecciones por este tipo de microorganismos. Hasta hoy se han descrito diferentes tipos de cepas entre las que se han encontrado resistentes a distintos tipos de antibióticos, por ejemplo a tetraciclinas, ceftarolina y oxacilina (Aguayo-Reyes *et al.*, 2018). Esta resistencia se caracteriza por la modificación en PBP-2a, la cual desarrolla una baja afinidad por antibióticos betalactámicos y está dada por la presencia del gen *mecA*. Las cepas bacterianas son resistentes a casi todos los betalactámicos, excepto a las cefalosporinas de quinta generación (ceftarolina y ceftobiprole) (Lozano y Torres, 2017).

### **Resistencia en *Streptococcus* sp. a glucopéptidos y lipoglucopéptidos**

Las cepas de *S. aureus* que expresan una sensibilidad intermedia o también denominada heterorresistencia a los glucopéptidos están relacionadas con el incremento de pacientes con fracaso terapéutico y un mayor número de casos con bacteriemia. Este mecanismo inhibe la unión al dipéptido D-Ala-D-Ala, con lo que impide la transpeptidación y transglucosilación de los monómeros en la pared celular (estructura diana). Estas alteraciones metabólicas generan engrosamiento de la pared bacteriana y que el antibiótico quede atrapado en las capas externas sin afectar la síntesis activa de precursores (Rincón *et al.*, 2014).

*S. aureus* puede presentar una resistencia intermedia a la vancomicina y denominarse VISA, por las siglas en inglés [vancomycin intermediate *S. aureus*], u otras cepas denominadas VRSA [vancomycin resistant *S. aureus*] con alta resistencia al mismo antibiótico gracias a la adquisición del transposón Tn1546. Se ha documentado que cepas VISA pueden surgir durante el tratamiento antibiótico con vancomicina, sin embargo, los mecanismos de este tipo de resistencia no son claros aún, lo que sugiere la posibilidad de la existencia de mutaciones en moléculas controladoras de la síntesis de la pared celular bacteriana y/o en el gen *rpoB*, codificante de la subunidad  $\beta$  de la enzima ARN polimerasa bacteriana (Lozano y Torres, 2017). Existe una reciente preocupación debido a que se ha encontrado que la mayoría de las cepas VISA se han aislado de *S. aureus* resistente a la penicilina, pero se desconoce el mecanismo adicional que da origen a VISA a partir de cepas sensibles a la metilicina (Zhu *et al.*, 2021).

En lo relacionado con lipoglucopeptidos como la dalbavancina, telavancina y oritavacina, se ha encontrado alta eficiencia en SARM y cepas de *S. aureus* resistentes a otros antibióticos, incluidas las multirresistentes. Para la dalbavancina se han evidenciado cepas con Concentración Mínima Inhibitoria [MIC] levemente incrementadas para este antibiótico, pues oscilan entre 0,25 - 0,5  $\mu\text{g/mL}$  (Lozano y Torres, 2017).

### **Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas**

Este grupo de antibióticos es comúnmente empleado en el tratamiento de SARM, aunque en algunos centros hospitalarios lo emplean como tratamiento empírico contra infecciones de *S. aureus*. Este actúa gracias a la producción de metilasas que le otorgan resistencia a estreptograminas, macrólidos y lincosamidas, que impiden la unión de los fármacos a la región 50S ribosomal (Gastelo y Maguiña,

2018), cuyo sitio de unión es igual para diferentes antibióticos. Al actuar mediante uno de los mecanismos compartidos, la bacteria puede desarrollar resistencia cruzada a la estreptogramina B, macrólidos y lincosamida (Zelmer *et al.*, 2022). En relación con este mecanismo, se encuentran asociadas tres posibles formas de resistencia: la primera, dada por las bombas de expulsión codificadas por el gen *msr*; la segunda, generada por la inactivación del antibiótico producido por el gen *lun*; y la tercera alteración, producida por el sitio de unión ribosómica, generada por mutación y/o metilación del gen *23s rRNA* (Khodabandeh *et al.*, 2019).

## Fluoroquinolonas

Estructuralmente, las quinolonas tienen una estructura de anillo bicíclico y se pueden dividir en 2 y 4-quinolonas. Desde la introducción del ácido nalidíxico (la primera generación, el prototipo de antibióticos de 4-quinolonas) se han desarrollado dos clases principales de compuestos de la molécula básica: quinolonas y naftiridonas (Zhang *et al.*, 2018). Estas actúan uniéndose a las enzimas topoisomerasas bacterianas tipo II, al ADN girasa y a la topoisomerasa IV, inhibiendo la replicación y transcripción del ADN. De la mayoría de las bacterias Gram negativas, el ADN girasa es su enzima diana principal. Por su parte, la topoisomerasa IV es la de muchas de las bacterias Gram positivas. Las quinolonas son más selectivas para con la ligasa de topoisomerasa IV, por lo que tienen un espectro frente a varias bacterias Gram positivas (Morosini *et al.*, 2012).

El uso de este grupo de antibióticos empezó en la década de los 80. Ha sido identificada resistencia en bacterias sin pared como los *Mycoplasmas* spp. (Navarro *et al.*, 2011), *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. y *Streptococcus pneumoniae* (Castellano-González *et al.*, 2021).

## Aminoglucósidos

Este grupo de antibióticos tiene efecto bactericida que actúa en la subunidad 30S del ribosoma. Estructuralmente tiene uno o varios aminoazúcares y un aminociclitol unidos por un enlace glucosídico. La resistencia por *S. aureus* a este tipo de antibióticos es moderada y se presenta por la inactivación causada por el desarrollo de dos enzimas modificadoras de los aminoglucósidos: la enzima bifuncional AAC(6')-APH(2''), la cual combina la actividad acetiltransferasa con la fosfotransferasa y genera resistencia a gran parte de los aminoglucósidos, excepto a la estreptomicina; y la enzima ANT(4')(4''), la cual adenila grupos hidroxilos de este tipo de antibióticos. Se ha descrito que inactiva con mayor eficiencia a la tetramicina, siendo actualmente el mecanismo más frecuente en SARM (Morosini *et al.*, 2012).

## Tetraciclinas y glicilciclinas

En *S. aureus* es poco frecuente encontrar resistencia a las tetraciclinas, sin embargo, dicha resistencia se ha asociado a cepas de SARM-AG (asociado a ganado). Esta resistencia es debida al aumento del eflujo activo o protección ribosomal, gracias a la producción de proteínas citoplasmáticas que impiden la unión del antibiótico con el ribosoma (Gastelo y Maguiña, 2018; Lozano y Torres, 2017).

En relación con las glicilciclinas, la tigeciclina es un producto sintético de la minociclina, que no está afectada por mecanismos de resistencia a las tetraciclinas. Se cree que esto se debe a la presencia de bombas de expulsión o también conocidas como eflujo tipo MepA que confieren resistencia adicional a las fluoroquinolonas. Este tipo de antibiótico es contemplado dentro de los de mayor espectro, comúnmente empleados para el tratamiento de infecciones complicadas con microorganismos multirresistentes. Sin

embargo, debido a su toxicidad y elevada resistencia, su uso actualmente es muy escaso (Lozano y Torres, 2017).

### **Oxazolidinonas (linezolid)**

El antibiótico sintético bacteriostático denominado linezolid tiene su sitio diana en la subunidad 50S, en la que inhibe la síntesis de proteínas. Su acción se presenta gracias a la unión en el centro peptidil-transferasa [CPT] con el N-formil-metionil-ARN de transferencia [ARN<sub>t</sub>]. Este antibiótico de amplio espectro se usa para tratar infecciones dermatológicas, pues su espectro de actividad va dirigido fundamentalmente contra los microorganismos Gram positivos y neumonías bacterianas de tipo Gram positivas, incluidos los grupos de SARM, enterococos y estreptococos. Adicionalmente, este antibiótico hidroliza eficazmente al *Enterococcus faecium* [*E. faecium*], resistente a la vancomicina (Rincón *et al.*, 2014).

### **Resistencia en enterococos**

Este género bacteriano presenta resistencia intrínseca a las penicilinas semisintéticas, lincosamidas, vancomicina, aminoglucósidos, polimixinas y estreptograminas (Lozano y Torres, 2017).

### **Betalactámicos**

Los reportes de los últimos años muestran un aumento de cepas de enterococos resistentes a betalactámicos, especialmente de *E. faecium*, de las que el 90 % son resistentes a penicilinas en Hospitales Europeos. Lo anterior obedece a un aumento exagerado en la producción de PBP (en *Enterococcus faecalis* [*E. faecalis*] PBP-4 o en *E. faecium* la PBP-5) o a la presencia de cambios a nivel genético (mutación) que provocan alteraciones de los aminoácidos

en su sitio activo. Las más comunes son las modificaciones en PBP-5. Estos cambios se detectan en mayor proporción en cepas bacterianas de *E. faecium*, lo que les confiere un nivel alto de resistencia a la ampicilina. Algunas cepas de enterococos tienen la capacidad de producir betalactamasas parecidas a las de tipo A originadas por los estafilococos, pero es un mecanismo poco frecuente (Seguel *et al.*, 2020).

## **Glucopeptidos y lipoglucopeptidos**

Los enterococos resistentes a glucopeptidos han despertado una alerta a nivel mundial, pues presentan prevalencias de resistencia a la vancomicina entre 0 y 25 %, particularmente en cepas de *E. faecium*. Esta resistencia se debe a la síntesis de precursores modificados en su pared celular, con baja afinidad por este tipo de antibióticos y los cuales se han asociado a diversos genes (Manassero *et al.*, 2016).

En relación con los lipoglucopeptidos, este tipo de antibióticos tiene actividad frente a las bacterias Gram positivas, especialmente a las que tienen el operón *vanA*, el cual ha sido identificado en cepas del linaje genético CC5, CC8 y CC30 (Lozano y Torres, 2017).

## **Lipopeptidos**

Los lipopeptidos, como la daptomicina, son antibióticos cíclicos con principio activo para la mayoría de los microorganismos Gram positivos, incluyendo a los enterococos resistentes a la vancomicina. Este tipo de fármacos forma un complejo catiónico que se introduce en la membrana celular de la bacteria y despolariza su potencial, lo que permite la salida de iones de potasio. Esto genera que no se desarrolle la síntesis de las proteínas y ácidos nucleicos, lo que provoca la muerte celular por autólisis (Gastelo y Maguiña, 2018).

La resistencia está dada por el aumento en la célula bacteriana de carga neta positiva en la membrana celular, que rechaza el complejo daptomicina- $\text{Ca}^{++}$ . Así mismo, se ha descrito que los enterococos redistribuyen los fosfolípidos de tipo aniónico (cardiolipinas), que es el primer sitio de acción de este tipo de antibióticos, lo que impide su acción sobre la membrana celular (Pigrau y Almirante, 2009).

### **Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas**

Son un grupo de tres familias de antibióticos naturales y semisintéticos cuya acción consiste en la inhibición de la síntesis de proteínas, esta se genera a partir del paso de elongación en donde la cadena polipeptídica se une a la subunidad ribosomal 50S. La resistencia de los enterococos a estos antibióticos es de tipo intrínseco. La resistencia a las estreptograminas se atribuye a modificaciones en la diana y a la inactivación del antibiótico o bombas de eflujo (Lozano y Torres, 2017).

### **Fluoroquinolonas**

Las quinolonas son un grupo amplio de antibióticos sintéticos cuya acción está dada sobre la síntesis del ADN, pues inhibe la función del ADN girasa y topoisomerasa IV, las cuales se encargan del empaquetamiento de este ácido nucleico en la célula bacteriana, por lo que finaliza con la muerte bacteriana de manera rápida (Durán, 2018).

Este tipo de resistencia es frecuente en la clínica y se presenta gracias a cambios en los aminoácidos en las proteínas GrlA y GyrA, es decir, modificaciones en las dos moléculas proteicas, siendo la más común la que se genera en la posición S83 de GyrA S80 de GrlA (Lozano y Torres, 2017); otro mecanismo de resistencia se debe a mutaciones espontáneas de genes cromosómicos con capacidad de

alterar el ADN girasa y topoisomerasa IV, lo que altera la permeabilidad de la membrana externa de la pared celular. Así mismo, se ha descrito la posibilidad de adquisición de genes por transferencia horizontal que, aunque no son suficientes para hacer que estas cepas adquieran resistencia a las fluoroquinolonas, facilitan la selección y las mutaciones a nivel cromosómico (Singh y Jain, 2019).

Por otro lado, la resistencia a quinolonas se da debido a la modificación de una enzima encargada de acetilar los aminoglucósidos, la cual está en plásmidos presentes en la variante acetiltransferasa modificadora de aminoglucósidos [AAC] (6')-Ib-cr. Esta genera la acetilación en la posición 7 del radical piperazinilo de la norfloxacin y ciprofloxacina. Así mismo, se ha descrito la existencia de plásmidos con capacidad de codificar para bombas de eflujo, aunque son poco frecuentes (Hooper y Jacoby, 2016).

## **Tetraciclinas**

Son un grupo de antibióticos que penetran al interior de la célula bacteriana a través de difusión pasiva, haciendo uso de las porinas presentes en la membrana externa de la pared celular. Su mecanismo de acción consiste en impedir que se lleve a cabo la síntesis de proteínas en la fase de traducción. Para ello, se une a la subunidad 30S del ribosoma e impide la unión del aminoacil-ARNt, con lo que interrumpe la incorporación de aminoácidos del nuevo péptido (Lopardo, 2020).

La resistencia está dada al impedir la unión del antibiótico al sitio de acción, que genera una expulsión a través de bombas de eflujo, por ende, protección ribosomal. Igualmente se ha descrito el desarrollo de enzimas que inactivan la acción de la tetraciclina. Este mecanismo de resistencia es frecuente encontrarlo en bacterias Gram

negativas, especialmente en *Acinetobacter baumannii*, codificadas por los genes *tet(A)* a *tet(E)* y *tet(K)* encontrado en *S. aureus* (Fang *et al.*, 2020; Kurnia *et al.*, 2018).

### **Oxazolidinonas (Linezolid)**

Estos son antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas al interactuar con el ARNr en su subunidad 23S, con lo que impiden la unión del aminoacil-ARNt en el centro de la peptidiltransferasa [CPT]. Igualmente, tiene actividad bacteriostática (Saavedra *et al.*, 2020).

La resistencia de enterococos al Linezolid está mediada por la aglomeración secuencial de mutaciones en el ARNr 23S y mutaciones en genes *rplC* y *rplD*, los cuáles codifican para la generación de las proteínas ribosomales L3 y L4 respectivamente. Otros mecanismos descritos incluyen adquisición de un gen plasmídico denominado *cfr* que implica la metilación postranscripcional de la adenosina (Silva y Aquino, 2018).

### **Resistencia en *Streptococcus pneumoniae* [*S. pneumoniae*]**

El *S. pneumoniae* es un patógeno común del ámbito comunitario, principalmente en niños. Por lo general, causa neumonía, meningitis, septicemia y otitis media, así como sinusitis y bronquitis. La mortalidad por *S. pneumoniae* en niños menores de 5 años este alrededor de 5,2 % (Wang *et al.*, 2019). Se ha considerado que el aumento de la resistencia a los antibióticos se debe a la selección de antibióticos para el tratamiento empírico. El estudio de mecanismos en bacterias Gram positivas requiere una investigación detallada y exhaustiva, de tal manera que pueda realizarse un tratamiento adecuado, así como el seguimiento y control epidemiológico de las infecciones (Morosini *et al.*, 2012).

## Resistencia en *Streptococcus* sp. a betalactámicos

La resistencia a los betalactámicos se produce por mutaciones en los genes que codifican para la PBP, principalmente las PBP-1a, 2b y 2x, así como por alteraciones en PBP-2b y 2x que le permiten al estreptococo ser resistente a la penicilina. Por su parte, los cambios en PBP-1a le permiten una alta resistencia al mismo antibiótico en cepas que tienen alterada la PBP-2x o ambas. Los cambios en el PBP-2x y 1a conllevan que las cefalosporinas de tercera generación no se unan al PBP-2x y generen la resistencia (Pugazhendhi *et al.*, 2020).

## Resistencia en *Streptococcus* sp. a glucopéptidos y lipoglucopeptidos

De otra parte, se han encontrado cepas de *S. pneumoniae* con tolerancia a la vancomicina. Se cree que este signo es precursor de la aparición de fenotipos de resistencia, pues ha sido asociada a fallos en las terapias. Se ha sugerido que esa tolerancia se debe a la inactividad de una de las enzimas que intervienen en el control de la autólisis celular bacteriana, requiriendo el papel de un polisacárido capsular mutado para el ejercicio regulador (Llor *et al.*, 2018).

## Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas

Se ha descrito que el mecanismo de resistencia a los macrólidos en cepas de estreptococos se debe a la modificación en la diana del antibiótico (ribosomal) (Hawkins *et al.*, 2017), la cual ocurre en el ribosoma a través de una rRNA metilasa que modifica en el rRNA 23S un residuo de adenina. Esto genera una metilación que cambia la conformación ribosomal y da lugar a una baja afinidad en la unión a este tipo de antibióticos. El tipo de resistencia puede ser

constitutiva o inducible. Un segundo mecanismo se debe a la expresión de bombas de expulsión activas que permiten la eliminación del antibiótico al exterior del citoplasma celular (Portillo *et al.*, 2000).

## **Fluoroquinolonas**

La acción de las quinolonas consiste en alcanzar el citoplasma celular bacteriano a través de difusión pasiva, empleando los canales acuosos de las porinas, los cuales son transmembrana o se presentan en la capa de lipopolisacáridos. Una vez allí, se fijan sobre células diana e interfieren con mecanismos bioquímicos necesarios para que la bacteria se multiplique o sobreviva (Taléns *et al.*, 2002).

La *S. pneumoniae* ha desarrollado resistencia a este tipo de antibióticos de tres formas: cromosómica, alteraciones en la membrana externa y expulsión del fármaco (Taléns *et al.*, 2002).

## **Mecanismos de resistencia en Gram negativos**

Se ha documentado que las infecciones por cepas bacterianas Gram negativas presentan mayor prevalencia en pacientes hospitalizados, particularmente en las Unidades de Cuidados Intensivos [UCI], y en los cuales la multirresistencia se ha declarado reto al tener menor disponibilidad de alternativas terapéuticas para el tratamiento de dichas infecciones (Tafur *et al.*, 2008).

Las bacterias Gram negativas han desarrollado una serie de mecanismos de resistencia generada por procesos evolutivos constantes, responsables de las fallas terapéuticas; es frecuente encontrar resistencia a los antibióticos betalactámicos con acción bactericida lenta, los cuales inhiben

la última fracción en la síntesis de la pared celular bacteriana. Este tipo de mecanismos de resistencia es uno de los más frecuentes, dado que es la familia de antibióticos más numerosa y la más empleada en la prescripción clínica (Bello y Dingle, 2018; Tafur *et al.*, 2008).

Ahora, las modificaciones en la molécula original han dado lugar a productos con mayor espectro antimicrobiano, de igual forma, estos pueden actuar sobre enzimas denominadas betalactamasas, cuyo origen puede ser plasmídico y/o cromosómico. Estas enzimas se clasifican de acuerdo con la secuencia de aminoácidos, siendo la clasificación de Ambler más utilizada, al dividir las betalactamasas en cuatro clases (A, B, C y D) (Hall y Barlow, 2005). Ambler originalmente especificó dos clases: clase A, las betalactamasas de serina del sitio activo; y clase B, las metalo-betalactamasas que necesitan de un ion metálico bivalente, normalmente  $Zn^{2+}$ , para su actividad (López *et al.*, 2015).

Más tarde se encontró una nueva clase de serina betalactamasas que tenía poca similitud de secuencia con las enzimas de clase A conocidas hasta ese momento: la clase designada C. Dos de sus miembros también se conocen como betalactamasas 'AmpC'. Igualmente, se encontró que otra clase de serina betalactamasas, conocida familiarmente como betalactamasas OXA, tenía poca semejanza con la clase A o la clase C y se denominó clase D. También, se dispone la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros (Bush, Jacoby, y Medeiros, 1995) que se basa en la caracterización de inhibición o no por el ácido clavulánico y similitud funcional, estas enzimas son codificadas por genes que llevan el mismo nombre de la enzima (Tabla 1).

**Tabla 1.** Clasificación de las betalactamasas de acuerdo con Bush- Jacoby y Jacoby-Madeiros

| Grupo Bush-Jacoby | Clase molecular Subclase | Substratos preferidos                                 | Inhibición por |      | Principales características                                                                                                 | Enzimas representativas               |
|-------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|----------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                   |                          |                                                       | Clav*          | EDTA |                                                                                                                             |                                       |
| 1                 | C                        | Cefalosporinas                                        | No             | No   | Mejor hidrólisis de cefalosporinas que de bencilpenicilina                                                                  | AmpC, P99, ACT-1, CYM-2, FOX-1, MIR-1 |
| 1e                | C                        | Cefalosporinas                                        | No             | No   | Hidrólisis incrementada hacia ceftazidima y otros oximino-beta-lactámicos                                                   | GC1, CMY-37                           |
| 2b                | A                        | Penicilinas, cefalosporinas                           | Sí             | No   | Hidrólisis similar de bencilpenicilinas y de cefalosporinas                                                                 | TEM-1, TEM-2, SHV-1                   |
| 2be               | A                        | Cefalosporinas de espectro extendido y monobactámicos | Sí             | No   | Hidrólisis incrementada hacia cefatazidima y otros oximino-beta-lactámicos (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefepime) | TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1  |
| 2br               | A                        | Penicilinas                                           | No             | No   | Resistencia a ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam                                                                     | TEM-30, SHV-10                        |
| 2ber              | A                        | Cefalosporinas de espectro extendido y monobactámicos | No             | No   | Hidrólisis incrementada hacia oximino-beta-lactámicos combinados con resistencia a AC, sulbactam y tazobactam               | TEM-50                                |
| 2c                | A                        | Carbenicilinas                                        | Sí             | No   | Hidrólisis incrementada de la carbenicilina                                                                                 | PSE-1, CARB-3                         |
| 2ce               |                          | Carbenicilinas, cefepime                              | Sí             | No   | Hidrólisis incrementada de la carbenicilina, cefepime y ceftioame                                                           | RTG-4                                 |
| 2d                | D                        | Cloxacilina                                           | Variable       | No   | Hidrólisis incrementada de la cloxacilina o de la oxacilina                                                                 | OXA-1, OXA-10                         |
| 2de               | D                        | Cefalosporinas de espectro extendido                  | Variable       | No   | Hidrólisis de cloxacilina u oxacilina y oximino-beta-lactámicos                                                             | OXA-11, OXA-15                        |

| Grupo Bush-Jacoby | Clase molecular Subclase | Substratos preferidos                | Inhibición por |      | Principales características                                                         | Enzimas representativas  |
|-------------------|--------------------------|--------------------------------------|----------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                   |                          |                                      | Clav*          | EDTA |                                                                                     |                          |
| 2df               | D                        | Carbapenems                          | Variable       | No   | Hidrólisis de cloxacilina u oxacilina y carbapenems                                 | OXA-23, OXA-48           |
| 2e                | A                        | Cefalosporinas de espectro extendido | Sí             | No   | Hidrólisis de cefalosporinas. Inhibido por ácido clavulánico, pero no por aztreonam | CepA                     |
| 2f                | A                        | Carbapenems                          | Variable       | No   | Hidrólisis incrementada de carbapenems, oximino-betalactámicos, cefamicinas         | KPC-2, IMI-1, SME-1      |
| 3 <sup>a</sup>    | B (B1)                   | Carbapenems                          | No             | Sí   | Hidrólisis de espectro extendido incluyendo carbapenems, pero no monobactams        | IMP-1, VIM-1, CrA, IND-1 |
| 3b                | B (B2)                   | Carbapenems                          | No             | Sí   | Hidrólisis preferente de carbapenems                                                | CphA, Sfh-1              |

\* ácido clavulánico

Fuente: elaboración propia con base en datos de López et al. (2015).

## AmpC

Las betalactamasas tipo *AmpC* se encuentran agrupadas en la clase C de la clasificación de Ambler. Estas enzimas son cefalosporinasas que provocan hidrólisis de cefamandinas como cefoxitina, otras cefalosporinas de amplio espectro y monobactams como aztreonam (Endimiani *et al.*, 2020).

Se ha descrito que estas enzimas son codificadas por cromosomas en la mayoría de las cepas, y por plásmidos en bacterias como *Klebsiella pneumoniae* [*K. pneumoniae*] y *Salmonella* spp, que son especies que no expresan naturalmente AmpC cromosómico. Las bacterias con *AmpC* cromosómico producen las enzimas en cantidades limitadas en condiciones normales, sin alterar la sensibilidad

a cefalosporinas de 3ª generación. Sin embargo, existe la posibilidad de mutaciones espontáneas a nivel genético que permiten la producción constitutiva de la enzima con capacidad hidrolítica (Tafur *et al.*, 2008).

### **Betalactamasas de espectro extendido [BLEE]**

Las BLEE se han reportado más frecuentemente en cepas como *Klebsiella* spp. y *Escherichia coli* [*E. coli*]. Estas enzimas le confieren resistencia a las oximinocefalosporina, aztreonam, penicilinas y cefalosporinas de espectro reducido, y no poseen la capacidad de hidrolizar cefamicinas como la cefotaxina, cefotetán y carbapenem. Así mismo, pueden ser inhibidas por los inhibidores de las betalactamasas como ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam. Se han descrito diversas familias de BLEE y entre las más prevalentes están las tipo TEM, SHV y CTX-M, y las menos prevalentes son PER, VEB-1 y BES-1 (López *et al.*, 2015; Tafur, Torres y Villegas, 2008).

La mayoría de las BLEE han sido desarrolladas por medio de mutaciones espontáneas de betalactamasas de espectro reducido, gracias al cambio de aminoácidos en su sitio activo. Según la clasificación de Ambler, las familias BLEE tipo CTX-M, TEM y SHV son las más prevalentes entre las cuatro clases moleculares de betalactamasas (A, B, C y D) (Tanko *et al.*, 2020).

Las BLEE tipo TEM y SHV hidrolizan con mayor eficiencia a ceftazidime. Por su parte, las CTX-M, a cefotaxime, ceftriaxona y a cefepime con gran eficacia y con concentraciones mínimas inhibitorias mayores a otro tipo de BLEE. La característica más importante de este mecanismo de resistencia radica en que son mediadas por plásmidos, por

lo que confieren capacidad de diseminación a otras especies (Tafur, Torres y Villegas, 2008).

## **Resistencia a colistina**

La colistina es un antibiótico polipeptídico con actividad contra la mayoría de las bacterias Gram negativas, cuyo objetivo inicial es la unión al lipopolisacárido polianiónico [LPS] de la membrana externa de las bacterias Gram negativas y la interacción con el componente lípido A hidrófobo del LPS a la membrana externa (Borsa *et al.*, 2019). Dicha unión se produce por una interacción electrostática entre grupos amino cargados positivamente y los fosfatos del lípido A cargados negativamente, lo que desencadena un intercambio catiónico al reemplazar los cationes divalentes de calcio y magnesio por la colistina. Con ellos se cambia la estructura del lipopolisacárido y se compromete la integridad de la capa de fosfolípidos de la membrana citoplasmática, lo que lleva a la ruptura de la célula bacteriana (Costa y Da Silva, 2018).

## **Resistencia a las Carbapenemasas**

Este mecanismo consiste en la capacidad para hidrolizar las carbapenemasas que pueden estar codificadas en el cromosoma bacteriano o en elementos genéticos móviles. La capacidad hidrolítica de estas enzimas se ejerce sobre la penicilina, las cefalosporinas de 1ª generación y débilmente sobre los carbapenems, para lo que se requiere Zinc como cofactor. No hidrolizan cefalosporinas de 3ª generación ni aztreonam.

Las principales familias son IMP, VIM y OXA. Esta última familia, gracias a la baja afinidad por los carbapenems, le confiere a la bacteria resistencia a este tipo de antibióticos cuando expresa mecanismos de resistencia adicionales

como el cierre de porinas y la sobreexpresión de bombas de eflujo (Tafur, Torres y Villegas, 2008).

De acuerdo con la anterior revisión, el objetivo de este capítulo es abordar los perfiles de susceptibilidad a los antibióticos en cepas bacterianas y presentar los resultados de investigaciones realizadas por el Grupo de Investigación del Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico (GRIBAC).

### **Materiales y Métodos: investigaciones realizadas por GRIBAC**

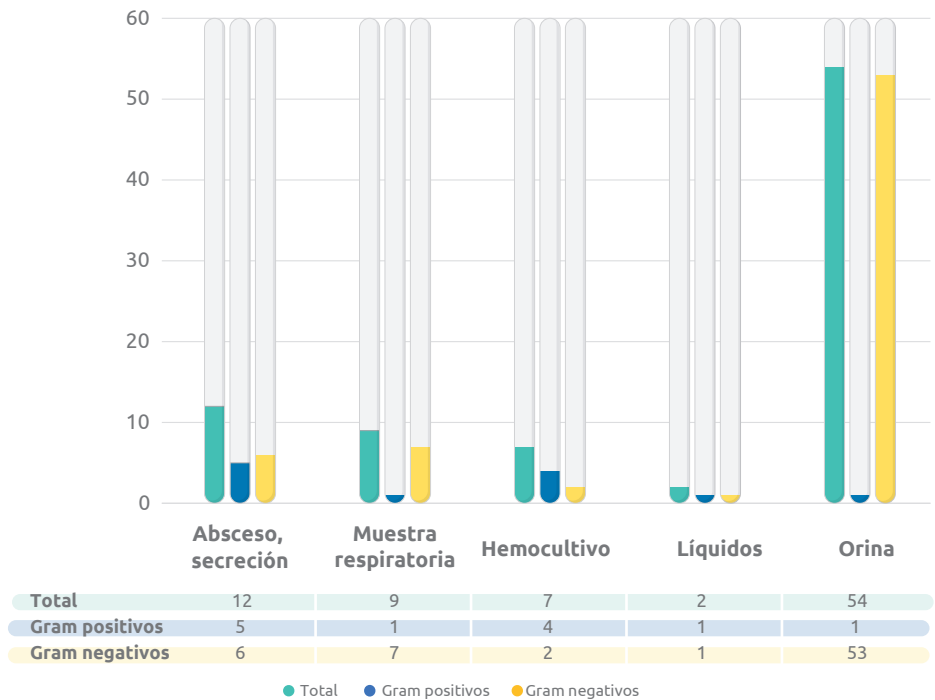
Los diferentes proyectos de investigación aquí considerados fueron de tipo descriptivo y de corte transversal. Se analizaron las bases de datos de los resultados de cuatro proyectos de investigación; una de las investigaciones se realizó a partir de muestras de leche de vacas con mastitis pertenecientes al cordón lechero de Boyacá. Este fue el único proyecto del ámbito veterinario; los otros tres correspondieron a aislamientos de hospitales de tercer nivel del departamento de Boyacá, y sus muestreos fueron por un período de seis meses. Las cepas analizadas presentaban mecanismos de resistencia determinados con pruebas fenotípicas como difusión en disco y MIC por método automatizado.

### **Resultados**

En las investigaciones realizadas por el grupo de investigación se evaluaron un total de 84 (100 %) aislamientos clínicos de tres hospitales de tercer nivel del departamento de Boyacá, seleccionados para el estudio del perfil de susceptibilidad. Estas cepas fueron aisladas de diferentes muestras y en ellas se encontró un total de 54 (64,2 %)

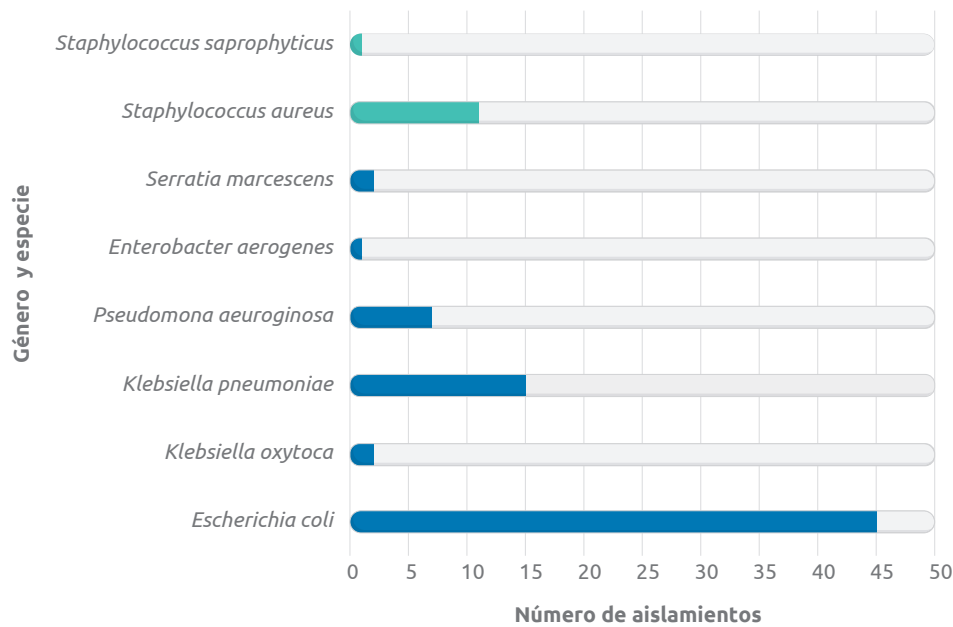
aislados en muestras de orina, que fue la forma más representativa; seguidos de abscesos y secreciones con 12 (14,2 %) aislamientos; muestras respiratorias con 9 (10,7 %); hemocultivos, 7 (8,3 %) y finalmente líquidos con 2 (2,3 %).

Para permitir un mejor contexto sobre el tipo de microorganismo aislado y el tipo de muestra, se presenta la información en la figura 4. Allí se resalta que la muestra con mayor número de aislamientos fue orina con 53 (63 %) cepas de Gram negativos y 1(1,1 %) de Gram positivos.



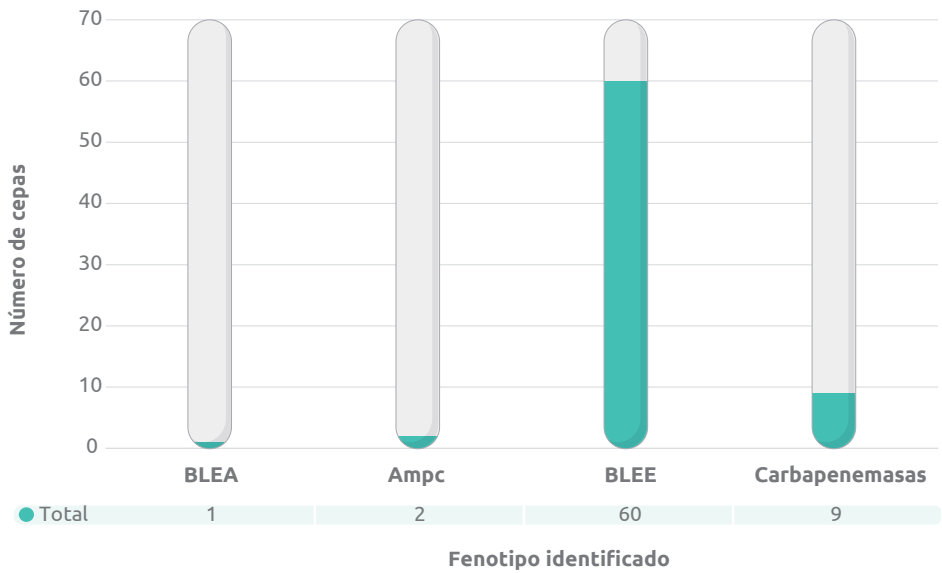
**Figura 4.** Aislamiento Gram positivos y Gram negativos por tipo de muestra  
Fuente: elaboración propia

Así mismo, con la identificación de género y especie se encontró que el 14 % de los aislamientos correspondieron a microorganismos Gram positivos ( $n=12/84$ ) representados por los géneros *S. aureus* y *Staphylococcus saprophyticus* [*S. saprophyticus*], y el 86 % a Gram negativos ( $n=72/84$ ), con mayor prevalencia de *E. coli*, seguido en su orden por *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* [*P. aeruginosa*], *Klebsiella oxytoca* [*K. oxytoca*], *Serratia marcescens* [*S. marcescens*] y *Enterobacter aerogenes* [*E. aerogenes*] (Figura 5). Este último grupo fue el de mayor prevalencia con reportes de mecanismos de resistencia.



● **Figura 5.** Microorganismos aislados agrupados por género y especie.  
Fuente: elaboración propia

En relación con los mecanismos de resistencia encontrados, se identificó en las 72 cepas Gram negativas el predominio de BLEE, seguido de carbapenemasas, AmpC y BLEA (figura 6).



**Figura 6.** Fenotipos de resistencia  
Fuente: elaboración propia

## Discusión

Los resultados presentados en este capítulo muestran que existe un alto predominio de aislamientos de bacterias Gram negativas sobre los microorganismos Gram positivos, lo cual guarda relación con otros estudios realizados en aislados clínicos en donde se reporta prevalencia del 78,9 % de Gram negativos en muestras de orina provenientes de un centro asistencial en México (Velázquez, Cornejo y Volkow, 2016), y del 79,15 % de microorganismos Gram negativos en un estudio realizado en un Hospital de Cuba durante el año 2010 con muestras de UCI. Esto permite tener un contexto sobre la prevalencia de estos microorganismos independientemente del lugar del estudio (Rodríguez-Baño *et al.*, 2004; Perrin *et al.*, 2017).

Por otro lado, fue posible establecer que *E. coli* es el microorganismo con mayor prevalencia en muestras de diferentes sitios anatómicos y servicios de aislamiento. Así lo demostró un estudio cuyo objetivo fue evaluar la prevalencia de microorganismos y sus perfiles de resistencia en 79 hospitales de Colombia entre 2007 y 2009. Dicho estudio reportó que la *E. coli* se aisló con mayor frecuencia en los tres años de estudio (Villalobos-Rodríguez *et al.*, 2011; Villalobos *et al.*, 2014). Del mismo modo, un análisis realizado en Villavicencio (Colombia) por Gutiérrez (2015), identificó que, de 485 aislados evaluados, un 22 % resultó positivo para *E. coli*, y que fue el microorganismo de mayor presentación.

Teniendo presentes estos datos, se puede indicar que los resultados del GRIBAC son muy similares a los datos reportados en diferentes departamentos de Colombia, con semejanzas en la prevalencia de este microorganismo. Sin embargo, al comparar con estudios internacionales, como el realizado en una UCI en Cuba, se muestra que las bacterias Gram negativas frecuentes son enterobacterias en general, aunque entre ellas se incluye *E. coli* (Angarita *et al.*, 2019).

En lo relacionado con el servicio del cual se recogieron muestras y se obtuvieron aislamientos bacterianos en los estudios del grupo, el servicio que aportó el mayor número de muestras fue urgencias. Así ocurrió también en el trabajo de Sánchez *et al.* (2018), en el que a partir de muestras del mismo servicio se estableció la presencia de cepas de *S. aureus*, posiblemente asociadas a infecciones adquiridas en comunidad.

Con respecto al análisis fenotípico para evaluar los mecanismos de resistencia presentes en las cepas aisladas, se encontró que la *E. coli* presenta mecanismo de resistencia tipo BLEE como el más predominante. Por otro lado, las

cepas de *E. cloacae*, *C. freundii*, *E. aerogenes*, *C. farmerii* y *S. marcescens* presentaron el mecanismo de resistencia AmpC, y en las cepas aisladas de *K. pneumoniae* se identificaron dos mecanismos de resistencia: BLEE y AmpC (Malachowa y DeLeo, 2011). Así también lo menciona un estudio realizado por Castro *et al.* (2015) en una Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPS) de segundo nivel del departamento de Boyacá en el año 2015. A partir de 458 cepas aisladas, se identificó el mecanismo BLEE como el presente en todos los aislados Gram negativos evaluados. Así queda confirmado que en Boyacá este es el mecanismo de resistencia más frecuente en los aislados hospitalarios en cepas Gram negativas.

Ahora, en la ciudad de Cartagena, un estudio realizado a partir de muestras de infecciones de tracto urinario producidas por *E. coli* (Asenjo *et al.*, 2012) mostró que, de 90 cepas aisladas, 7 presentaron fenotipo BLEE. En este estudio se describieron también los factores asociados a dicha resistencia y se encontró que existe asociación entre la infección y la historia clínica de hospitalizaciones recientes, suspensión del tratamiento y recurrencia de infecciones. De otra parte, un hallazgo importante es la susceptibilidad a cefalosporinas en aquellos pacientes sin hospitalización previa, lo que sugiere que la *E. coli* que presenta los genes que codifican enzimas de resistencia está relacionada con la exposición no controlada a los antibióticos.

Del mismo modo, estudios internacionales muestran una alta prevalencia de *E. coli* aislada de muestras de sangre y orina durante el año 2010. De 59 aislamientos productores de BLEE, el 86,4 % mostró este fenotipo en muestras de orina y un 13,6 % en hemocultivos (Ticona, 2014).

## Conclusiones

La resistencia bacteriana es un problema de importancia en salud pública y existe dificultad para su manejo y tratamiento, pues hay pocas opciones farmacológicas para el control de procesos infecciosos. Desafortunadamente, la presencia de microorganismos multirresistentes está presentándose con frecuencia en el departamento de Boyacá.

Los fenotipos de resistencia circulantes en el departamento y con mayor presentación en los estudios realizados fueron carbapenemasas, BLEES y AmpC en Gram negativos, y resistencia a la meticilina en Gram positivos. Con relación a fenotipos AmpC, se evidenció un alto porcentaje de resistencia a cefalosporinas de primera generación como cefazolina y cefamicina, y a betalactámicos como ampicilina.

El hallazgo de una cepa con fenotipo de resistencia BLEE y carbapenemasa muestra el impacto que genera el tratamiento empírico sin apoyo diagnóstico del laboratorio. Es importante entonces adaptar las recomendaciones de las guías de manejo en el medio extrahospitalario de acuerdo con los perfiles epidemiológicos regionales y la terapéutica antibiótica que se ordena en la atención primaria.

Los expuestos en este capítulo son datos que evidencian la propagación de los mecanismos de resistencia, lo que genera la urgente necesidad de obtener información del flujo de bacterias asociadas a infecciones relacionadas con la atención en salud [IAAS] en el medio intrahospitalario y en la comunidad. El objetivo es fortalecer el sistema de vigilancia epidemiológica y las políticas del uso racional de antibióticos como estrategia de contención.

## Consideraciones Éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este artículo no se realizaron experimentos con animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que los datos tuvieron un manejo ético y confidencial de la información según las normas constitucionales y legales sobre protección de datos personales (Ley habeas data).

Todos los datos analizados de los diferentes proyectos fueron revisados y avalados por el Comité de Bioética Institucional de la Universidad de Boyacá.

## Referencias

- Aguayo-Reyes, A., Quezada-Aguiluz, M., Mella, S., Riedel, G., Opazo-Capurro, A., Bello-Toledo, H., Domínguez, M. y González-Rocha, G. (2018). Bases moleculares de la resistencia a meticilina en *Staphylococcus aureus*. *Revista Chilena Infectología*, 35(1), 7–14. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000100007>
- Angarita, M., Di Filippo, G., Mora, D. y Ferrebuz, A. (2019). Perfil de resistencia de microorganismos circulantes en una Institución Prestadora de Servicios de salud en el Departamento de Boyacá, 2018. *Revista de Investigación en Salud*, 6(1), 120–144. <http://revistasdigitales.uniboyaca.edu.co/index.php/rs/article/view/327/457>
- Asenjo, Z., Alarcón, E., Limo, J., Llontop, J. y Valle, J. (2012). Detección de genes *shv* y *tem* en cepas de *Escherichia coli* productoras de B-lactamasas de espectro extendido procedentes de dos centros hospitalarios de Chiclayo- Perú: enero-agosto 2011. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*, 5(3), 13-16, <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4040370&info=resumen&idioma=ENG>
- Bello, A., & Dingle, T. C. (2018). What's That Resistance Mechanism? Understanding Genetic Determinants of Gram-Negative Bacterial Resistance. *Clinical Microbiology Newsletter*, 40(20), 165–174. <https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2018.10.001>
- Blair, J., Webber, M., Baylay, A., Ogbolu, D., & Piddock, L. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 13(1), 42–51. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3380>
- Borsa, B., Demirci, M., Gungordu, Z., Karabiyik, G., & Aygun, G. (2019). Molecular mechanisms of colistin resistance among *Klebsiella pneumoniae* strains. *Clinical Laboratory*, 65(7), 1125–1130. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2019.180705>
- Bush, K., Jacoby, G. A., & Medeiros, A. A. (1995). A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. In *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (Vol. 39, Issue 6, pp. 1211–1233). American Society for Microbiology. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.6.1211>
- Cao, M., Wang, S., Hu, J. H., Lu, B. H., Wang, Q. Y., & Zang, S. Q. (2022). Silver Cluster-Porphyrin-Assembled Materials as Advanced Bioprotective Materials for Combating Superbacteria. *Advanced Science*, 9(2), 2103721. <https://doi.org/10.1002/adv.202103721>

- Cardona, J. (2018). Revisión Sistemática sobre Elementos Genéticos Móviles Portadores de Genes de Resistencia a Antibióticos en Aguas Residuales, 2000-2017. *MedPub Journals*, 14(2), 1-7. <https://doi.org/10.3823/1387>
- Castellano-González, M. J., Ocando Chávez, J. D., Serrano Azuaje, A. C. y Sandoval-Castellano, I. V. (2021). Perfiles de resistencia a fluoroquinolonas en cocos Gram positivos de importancia clínica. *Kasmera*, 49(1), e49132301-e49132301. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1352446>
- Castro, L., Torres, M., Castañeda, L. I., López, D. y Quiroga, C. (2015). Caracterización fenotípica de bacilos Gram negativos con betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas. *Revista Investigación en Salud Universidad de Boyacá*, 2(2), 116. <https://doi.org/10.24267/23897325.132>
- Costa, A., & Da Silva, G. (2018). Resistência à Colistina e sua Disseminação: Implicações em Saúde Pública Colistin Resistance and its Dissemination: Implications for Public Health. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 10(1), 47-52. <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/162>
- Durán, L. (2018). Resistencia antimicrobiana e implicancias para el manejo de infecciones del tracto urinario. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 29(2), 213-221. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2018.01.002>
- Endimiani, A., Ramette, A., Rhoads, D., & Jacobs, M. (2020). The Evolving Role of the Clinical Microbiology Laboratory in Identifying Resistance in Gram-Negative Bacteria: An Update. *Infectious Disease Clinics of North America*, 34(4), 659-676. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2020.08.001>
- Fang, L., Chen, C., Cui, C., Li, X., Zhang, Y., Liao, X., Sun, J., & Liu, Y. (2020). Emerging High-Level Tigecycline Resistance: Novel Tetracycline Destructases Spread via the Mobile Tet(X). *BioEssays*, 42(8), 2000014. <https://doi.org/10.1002/bies.202000014>
- Gastelo, R., & Maguiña, C. (2018). Mecanismos de resistencia bacteriana. *Diagnóstico*, 57(2), 1-5. <https://doi.org/https://doi.org/10.33734>
- Gutiérrez, O. (2015). Resistencia y susceptibilidad de microorganismos aislados en pacientes atendidos en una institución hospitalaria

- de tercer nivel, Villavicencio-Colombia, 2012. *Revista Cuidarte*, 6(1), 947. <https://doi.org/10.15649/cuidarte.v6i1.148>
- Hall, B., & Barlow, M. (2005). Revised Ambler classification of  $\beta$ -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55(6), 1050–1052. <https://doi.org/10.1093/jac/dki130>
- Hawkins, P., Law, C., Metcalf, B., Chochua, S., Jackson, D., Westblade, L., Jerri, R., Beal, B., & McGee, L. (2017). Cross-resistance to lincosamides, streptogramins A and pleuromutilins in *Streptococcus agalactiae* isolates from the USA. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(7), 1886–1892. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx077>
- Hooper, D., & Jacoby, G. (2016). Topoisomerase inhibitors: Fluoroquinolone mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(9), 1–22. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025320>
- Khodabandeh M., Mohammadi M., Abdolsalehi M. R., Alvandimanesh A., Gholami M., Bibalan M. H., Pournajaf A., Kafshgari R., & Rajabnia R. (2019). Analysis of Resistance to Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B Among *mecA*-Positive *Staphylococcus Aureus* Isolates. *Osong Public Health Res Perspect*. 10(1), 25-31. <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2019.10.1.06>
- Kurnia, R., Indrawati, A., Ika, N. L., & Priadi, A. (2018). Molecular detection of genes encoding resistance to tetracycline and determination of plasmid-mediated resistance to quinolones in avian pathogenic *Escherichia coli* in sukabumi, Indonesia. *Veterinary World*, 11(11), 1581–1586. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.1581-1586>
- Llor, C., Boada, A., Pons, M., Grenzner, E., Juvé, R., & Almeda, J. (2018). Antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* in healthy carrier individuals in primary care in Barcelona area. *Atención Primaria*, 50(1), 23–34. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2016.12.008>
- Lopardo, H. (2020). Antibióticos Clasificación, estructura, mecanismos de acción y resistencia Libros de Cátedra. En H. Lopardo (Ed.), *Portal de Libros de la Universidad Nacional de La Plata* (Edupol, Vol. 1). <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/103061>
- López, D., Torres, M., & Prada, C. (2015). Resistance genes in gram negative bacilli: Impact on public health in Colombia. *Revista Universidad y Salud*, 18(1), 190–202. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0124-71072016000100018](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-71072016000100018)

- Lozano, C., & Torres, C. (2017). Actualización en la resistencia antibiótica en Gram positivos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 35, 2–8. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(17\)30028-9](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(17)30028-9)
- Malachowa, N., & DeLeo, F. (2011). Staphylococcus aureus survival in human blood. *Virulence*, 2(6), 567–569. <https://doi.org/10.4161/viru.2.6.17732>
- Manassero, N., Navarro, M., Rocchi, M., Di Bella, H., Gasparotto, A., Ocaña, V., Novillo, F., Furiasse, D. y Monterisi, A. (2016). Análisis de 117 episodios de bacteriemia por enterococo: estudio de la epidemiología, microbiología y sensibilidad a los antimicrobianos. *Revista Argentina de Microbiología*, 48(4), 298–302. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2016.05.002>
- Morales, C. (2018). Frecuencia de Staphylococcus aureus meticilino resistente(SARM) de la Unidad de Neonatología del Hospital Víctor Lazarte. *Pueblo Continente*, 29(1), 33–44. <http://journal.upao.edu.pe/PuebloContinente/article/view/964>
- Morosini, M., Cercenado, E., Ardanuy, C. y Torres, C. (2012). Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos grampositivos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(6), 325–332. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.009>
- Munita, J., & Arias, C. (2001). Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 23(5), 464–472. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.vmbf-0016-2015>.
- Navarro, F., Calvo, J., Cantón, R., Fernández-Cuenca, F. y Mirelis, B. (2011). Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(7), 524–534. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.09.009>
- Perrin, E., Fondi, M., Bosi, E., Mengoni, A., Buroni, S., Scoffone, V., Valvano, M., & Fani, R. (2017). Subfunctionalization influences the expansion of bacterial multidrug antibiotic resistance. *BMC Genomics*, 18(1), 834. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4222-4>
- Pigrau, C., & Almirante, B. (2009). Oxazolidinones, glycopeptides and cyclic lipopeptides. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(4), 236–246. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.02.004>

- Portillo, A., Lantero, M., Zarazaga, M. Gastañares, M.J., Olarte, I., Undabeitia, E. Ruiz-Larrea, F., Torres, C. (2000). Resistencia a antibióticos macrólidos- lincosamidas-estreptograminas y mecanismos implicados en cepas clínicas de *Streptococcus* spp. en La Rioja. *Zubia Monográfico*, 12 (1), 11-26. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/298124.pdf>
- Pugazhendhi, A., Michael, D., Prakash, D., Priyadarshini, P., Shanmuganathan, R., Al, N., Al-Dhabi, N. A., Duraipandiyar, V., Valan Arasu, M., & Kaliannan, T. (2020). Antibigram and plasmid profiling of beta-lactamase producing multi drug resistant *Staphylococcus aureus* isolated from poultry litter. *Journal of King Saud University - Science*, 32(6), 2723–2727. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.06.007>
- Rincón, S., Panesso, D., Díaz, L., Carvajal, L., Reyes, J., Munita, J. y Arias, C. (2014). Resistencia a antibióticos de última línea en cocos Gram positivos: la era posterior a la vancomicina. *Biomédica*, 34(Supl.1), 191–208. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.2210>
- Rodríguez-Baño, J., Cisneros, J., Fernández, F., Ribera, A., Vila, J., Pascual, A., Martínez-Martínez, L., Pachón, J. & GEIH (2004). Clinical Features and Epidemiology of *Acinetobacter baumannii* Colonization and Infection in Spanish Hospitals. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 25(10), 819–824. <https://doi.org/10.1086/502302>
- Saavedra, S., Bernal, J., Montilla-Escudero, E., Torres, G., Rodríguez, M., Hidalgo, A., Rivera, S., Pérez-Gutierrez, E., & Duarte, C. (2020). National surveillance of clinical isolates of *Enterococcus faecalis* resistant to linezolid carrying the *optrA* gene in Colombia, 2014-2019. *Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health*, 44, e104–e104. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.104>
- Sánchez, Y., Urbano, E., González, F. y Ferrebuz, A. (2018). Caracterización fenotípica de cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de  $\beta$ -lactamasas y resistente a la meticilina. *Revista de Investigación en Salud*, 1(1), 125–143. <https://doi.org/10.24267/23897325.302>
- Seguel, N., Quezada, M., González, G., Bello, H., & Sánchez, G. (2020). Resistencia Antibiótica de *Enterococcus faecalis* Provenientes de Infecciones Endodónticas Persistentes. *Int. J. Odontostomat*, 14(3), 448–456. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300448>

- Silva, F., Cifuentes, M. y Pinto, E. (2011). Resultados de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile: Consolidando una red. *Revista Chilena de Infectología*, 28(1), 19–27. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182011000100004>
- Silva, M., & Aquino, S. (2018). Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. *Revista Epidemiologia Controle Infecç*, 8(4), 472–482. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.17058/reci.v8i4.11580>
- Singh, P., & Jain, A. (2019). Limited scope of shorter drug regimen for MDR TB caused by high resistance to fluoroquinolone. *Emerging Infectious Diseases*, 25(9), 1760–1762. <https://doi.org/10.3201/eid2509.190105>
- Tafur, J., Torres, J., & Villegas, M. (2008). Mechanisms of antibiotic resistance in Gram negative bacteria. *Asociación Colombiana de Infectología*, 1(1), 1–11. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-93922008000300007](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922008000300007)
- Taléns, V., Garrigues, T. y Cantón, E. (2002). Quinolonas y *Streptococcus pneumoniae*. Mecanismo de acción y resistencia. *Revista Española de Quimioterapia*, 15(4), 313–324. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7361471>
- Tanko, N., Bolaji, R. O., Olayinka, A. T., & Olayinka, B. O. (2020). A systematic review on the prevalence of extended-spectrum beta lactamase-producing Gram-negative bacteria in Nigeria. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 22, 488–496. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.04.010>
- Ticona, J. (2014). *Características clínicas y microbiológicas de las infecciones del tracto urinario por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes hospitalizados, servicio de medicina interna del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, ESSALUD, Arequipa 2012-2013*. (Universidad Católica de Santa María). <https://core.ac.uk/download/pdf/198129477.pdf>
- Turner, N. A., Sharma-Kuinkel, B. K., Maskarinec, S. A., Eichenberger, E. M., Shah, P. P., Carugati, M., Holland, T., & Fowler Jr, V. G. (2019). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nature Reviews Microbiology*, 17(4), 203–218. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4>

- Velázquez, C., Cornejo, P. y Volkow, P. (2016). Resistencia bacteriana de cultivos de orina en un hospital oncológico: seguimiento a diez años. *Salud Pública de México*, 58(4), 446–452. <https://doi.org/10.21149/spm.v58i4.8025>
- Villalobos, A., Barrero, L., Rivera, S., Ovalle, M., & Valera, D. (2014). Surveillance of healthcare associated infections, bacterial resistance and antibiotic consumption in high-complexity hospitals in Colombia, 2011. *Biomédica : Revista Del Instituto Nacional de Salud*, 34(1), 67–80. <https://doi.org/10.1590/S0120-41572014000500009>
- Villalobos-Rodríguez, A., Díaz-Ortega, M., Barrero-Garzón, L., Rivera-Vargas, S., Henríquez-Iguarán, D., Villegas-Botero, M., Robledo-Restrepo, C. y Leal-Castro, A. (2011). Tendencias de los fenotipos de resistencia bacteriana en hospitales públicos y privados de alta complejidad de Colombia. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, 30(6), 627–633. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892011001200022>
- Wang, C. Y., Chen, Y. H., Fang, C., Zhou, M. M., Xu, H. M., Jing, C. M., Deng, H., Cai, H., Jia, K., Han, S., Yu, H., Wang, A., Yin, D., Wang, C., Wang, W., Huang, W., Deng, J., Zhao, R., Chen, Y., Yang, J., Wang, C., Che, Y., Nie, X., Wang, S., Hao, J., & Zhang, C. H. (2019). Antibiotic resistance profiles and multidrug resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in pediatrics: a multicenter retrospective study in mainland China. *Medicine (Baltimore)*, 98(24). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015942> .
- Zelmer, A.R., Nelson, R., Richter, K., & Atkins, G. (2022). Can intracellular *Staphylococcus aureus* in osteomyelitis be treated using current antibiotics? A systematic review and narrative synthesis. *Bone Res*, 10(53) <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00227-8>
- Zhang, G., Zhang, S., Pan, B., Liu, X., & Feng, L. (2018). 4-Quinolone derivatives and their activities against Gram positive pathogens. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 710–723. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.082>
- Zhu, J., Liu, B., Shu, X., & Sun, B. (2021). A novel mutation of *walK* confers vancomycin-intermediate resistance in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Medical Microbiology*, 311, 1438–4221. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2021.151473>.