
TRABAJO FIN DE GRADO

BIOLOGÍA

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA A DIFERENTES
ANTIBIÓTICOS

OMAR ERRAQUI DEL ROSAL

BIOLOGÍA FUNCIONAL

JULIO/2021



**UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE BIOLOGÍA**



RESUMEN

Las enfermedades infecciosas han sido un problema de salud pública desde la revolución industrial del siglo XVIII. En ese momento las personas vivían en grandes ciudades donde se dieron las condiciones idóneas para que las enfermedades infecciosas causadas por bacterias se convirtieran en la principal causa de mortalidad. Tales fueron las condiciones que la esperanza de vida media en el campo era mucho mayor a la de las ciudades.

Esto cambió a principios del siglo XX con la llegada de los antibióticos. Su introducción en la práctica clínica duplicó la esperanza de vida en menos de un siglo, lo que ha provocado que su uso se generalice a nivel mundial solventando muchos problemas clínicos de la época. Hoy en día no se concibe un mundo sin antibióticos gracias a su gran eficacia y fácil adquisición para la mayoría de la población mundial.

Sin embargo, es este uso generalizado, sumado a las malas prácticas por parte de la población, ya sea por desconocimiento o por automedicación, las que están provocando que las bacterias adquieran resistencia hacia muchos de los antibióticos más comunes. A raíz de este problema las patologías infecciosas han vuelto a ser objeto de estudio debido a los inconvenientes que esta provoca en clínica.

En el presente trabajo se analizarán los distintos antibióticos más usados en el ámbito clínico, así como el efecto que provocan sobre las bacterias. Además, se detallarán los distintos mecanismos que han utilizado las bacterias durante las últimas décadas para adquirir esta resistencia.

Palabras clave: *Antibiótico; resistencia bacteriana; antimicrobiano*

ABSTRACT

Infectious diseases have been a public health problem since the industrial revolution of the 18th century. At that time people lived in big cities where the ideal conditions were in place for infectious diseases caused by bacteria to become the main cause of death. Such were the conditions that the average life expectancy in the countryside was much higher than that of the city.

This changed in the early 20th century with the advent of antibiotics. Its introduction into clinical practice doubled life expectancy in less than a century, causing its use to become widespread worldwide solving many clinical problems of the time. Nowadays a world without antibiotics is not conceived thanks to its great efficacy and easy acquisition for most of the world's population.

However, it is this widespread use, coupled with bad practices on the part of the population, either due to ignorance or self-medication, that is causing bacteria to gain resistance to many of the most common antibiotics. As a result of this problem, infectious pathologies have been studied again due to the inconveniences it causes in the clinic.

This paper will analyse the different antibiotics most used in the clinical field, as well as the effect they cause on bacteria. In addition, the different mechanisms that bacteria have used during the last decades to acquire this resistance will be detailed.

Keywords: *Antibiotic; bacterial resistance; antimicrobial*

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Omar Erraqui del Rosal, con DNI: XXXXXXXX, declara que todos los textos, datos e ilustraciones contenidos en esta memoria son obra original mía, salvo aquellos procedentes de otros autores que han sido debidamente citados siguiendo los procedimientos usuales en este campo de la Ciencia.

Oviedo, 8 de Julio de 2021

Firmado:

Índice

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Las enfermedades infecciosas	1
1.2. Los antibióticos	2
1.3. Clasificación de los antibióticos	3
2. ANTIBIÓTICOS DE USO CLÍNICO	5
2.1. β-LACTÁMICOS	5
2.1.1. PENICILINAS.....	5
2.1.2. CEFALOSPORINAS.....	6
2.1.3. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS β-LACTÁMICOS.....	6
2.2. GLUCOPÉPTIDOS	7
2.2.1. VANCOMICINA	7
2.2.2. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS GLUCOPÉPTIDOS	8
2.3. AMINOGLUCÓSIDOS	8
2.3.1. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS AMINOGLUCÓSIDOS	9
2.4. MACRÓLIDOS	9
2.4.1. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS MACRÓLIDOS	11
2.5. TETRACICLINAS	11
2.5.1. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LAS TETRACICLINAS	12
3. RESISTENCIA BACTERIANA	12
3.1. MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA INTRÍNSECA O NATURAL	13
3.1.1. PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA EXTERNA.....	13
3.1.2. BOMBAS DE EXPULSIÓN ACTIVA.....	15
3.2. MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA EXTRÍNSECA O ADQUIRIDA	16
3.2.1. PLÁSMIDOS.....	16
3.2.2. TRANSPOSONES	17
4. PROBLEMAS DETONANTES DE LA RESISTENCIA	20
5. BIBLIOGRAFÍA	21

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Las enfermedades infecciosas

El ser humano ha convivido con patologías causadas por agentes infecciosos durante toda su historia. Sin embargo, con la llegada de la revolución industrial del siglo XVIII la población comenzó a vivir masivamente en grandes ciudades. En ellas las condiciones de hacinamiento y mala higiene fomentaron la propagación de la enfermedad infecciosa. Esto supuso que la esperanza de vida de la población estadounidense a principios del siglo XX fuera de 47.3 años y de 40 años en Argentina (Ilustración 1) (Belloso, 2009).

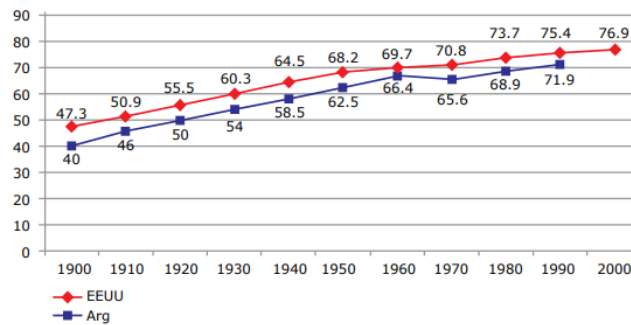


Ilustración 1 Expectativa de vida al nacer (Belloso, 2009)

Gracias al descubrimiento de los antibióticos se consiguió que a finales del siglo XX la esperanza de vida fuera de casi 80 años, casi el doble que en los inicios de ese mismo siglo (Ilustración 1) (Belloso, 2009). Su introducción en las décadas de 1950-1960 hizo pensar que eran sustancias milagrosas que podían curar cualquier infección bacteriana.

Sin embargo, solo seis décadas más tarde se comprobó cómo estas sustancias no son tan eficaces como se pensaba hace años (Zinner, 2007). Actualmente, la resistencia bacteriana es un problema para la salud pública a nivel mundial.

Las bacterias pueden adquirir resistencia ante los antimicrobianos de forma natural o intrínseca, como es el caso de genes de resistencia o la ausencia de la diana específica sobre la que actúa el antibiótico (Ilustración 2); o gracias a su gran capacidad de replicación y adaptación pueden adquirir una resistencia de forma adquirida. De esta última destaca la transferencia horizontal de genes.

Según los datos obtenidos en 2015 de la European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) se estima que más de 670000 casos de infecciones en EU se producen por bacterias resistentes. De dicha cifra más de 33000 se asocian con casos de mortalidad (Cassini et al., 2019).

Microorganismo	Antimicrobiano	Mecanismo
Bacterias Grampositivas	Polimixinas	Diana (lipopolisacárido) ausente
<i>Enterococcus</i> spp.	Cefalosporinas	PBPs de baja afinidad
Bacterias Gramnegativas	Glucopéptidos	Baja acumulación intracelular
<i>Enterobacter</i> spp., <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , ...	Diversos β -lactámicos	β -lactamasa cromosómica de clase C
<i>Klbesiella</i> spp., <i>Citrobacter koseri</i> ,...	Aminopenicilinas	β -lactamasa cromosómica de clase A
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Carbapenémicos	Carbapenemasa cromosómica de clase B
Anaerobios	Aminoglucósidos	Transporte inadecuado

Ilustración 2 Ejemplos de resistencia intrínseca a los antibióticos (Martínez Martínez, 2016).

1.2. Los antibióticos

El término antibiótico ya se conocía y usaba en el siglo XIX para hacer referencia a aquellos lugares que presentaban condiciones desfavorables para la vida (Becerra & Néstor, 2020). No fue hasta 1941 cuando el microbiólogo estadounidense Selman Abraham Waksman utilizó por primera vez el término antibiótico para hacer referencia a las moléculas orgánicas complejas que eliminan o limitan el crecimiento de las bacterias actuando sobre dianas específicas (Becerra & Néstor, 2020).

En 1910 se utilizó por primera vez un antibiótico, conocido como salvarsán, que combatía la sífilis, causada por *Treponema pallidum* (Apoita Sanz et al., 2020). A pesar de este gran avance terapéutico, no fue hasta 1928, con el descubrimiento de la penicilina, cuando se inició la época dorada de las drogas antimicrobianas (Hutchings et al., 2019). Esta época dorada tuvo su máximo auge en la década de 1950.

El descubrimiento de los antibióticos supuso un cambio en la vida humana, entre los principales beneficios se destacan:

- ✓ Tratamiento de infecciones: La disponibilidad de un arsenal de moléculas para tratar las infecciones de todo tipo que hasta las primeras décadas del siglo XX presentaban una gran mortalidad y eran la principal causa de muerte.
- ✓ Prevención de infecciones: A lo largo del siglo XX, en paralelo al desarrollo de los antibióticos se generó una enorme eficiencia en los tratamientos médicos. Gracias a la presencia de los antibióticos no solo se trataban las infecciones bacterianas, sino que también se prevenían estas infecciones con el tratamiento de quimioterapia, en patologías crónicas o en intervenciones quirúrgicas.

Poco después, a partir de la década de 1960, el desarrollo y descubrimiento de nuevos antibióticos sufrió un declive pronunciado que, entre otros factores, provocó la aparición de la resistencia bacteriana ante los diferentes antibióticos conocidos y en uso (Hutchings et al., 2019).

1.3. Clasificación de los antibióticos

Según el modo de producción los antibióticos se pueden clasificar en: antibióticos naturales, de síntesis química y semisintéticos.

- Los antibióticos naturales se corresponden con productos elaborados por microorganismos, principalmente bacterias y hongos, a lo largo de su crecimiento celular. Es el caso de la penicilina.
- Los antibióticos sintéticos son moléculas producidas por síntesis química orgánica. Estas moléculas no las produce ningún microorganismo. Es el caso de las sulfonamidas.
- Los antibióticos semisintéticos son los antibióticos más ampliamente usados en la actualidad en la práctica clínica. Se obtienen mediante la modificación química sintética de un antibiótico natural para modificar alguna característica que mejore o potencie su efecto.

En cuanto al rango de efectividad los antibióticos se pueden clasificar en:

- Antibióticos de espectro amplio: Este tipo de moléculas pueden actuar sobre un gran grupo de microorganismos. Por ejemplo, las tetraciclinas son un grupo de antibióticos que actúan sobre la mayoría de las bacterias (Grossman, 2016).
- Antibióticos de espectro intermedio: Este tipo de compuestos actúan sobre un cierto grupo de bacterias. Por ejemplo, las penicilinas naturales presentan actividad sobre las bacterias Gram positivas, como estreptococos y estafilococos, y Gram negativas como gonococos y meningococos (Suárez & Gudiol, 2009).
- Antibióticos de espectro reducido: Este tipo de agentes quimioterápicos solo pueden actuar sobre un grupo limitado de microorganismos. Por ejemplo, las polimixinas son un grupo de antibióticos que solo muestran actividad sobre una parte de las bacterias Gram negativas; o las isoniacidas que actúan sobre una parte de las Micobacterias, en concreto *Mycobacterium tuberculosis* (Fernandes et al., 2017).

Según el tipo de microorganismo sobre el que actúan los antibióticos se clasifican como: drogas antibacterianas, antifúngicas, antivirales y antiprotozoos. Algunos compuestos en particular son capaces de actuar sobre más de un grupo de microorganismos a la vez.

En otro sentido, en función del efecto que producen, las drogas antimicrobianas pueden inducir dos resultados diferentes: la muerte del microorganismo diana, entonces se habla de cidas; o bien limitan o bloquean el crecimiento, siendo el caso de los estáticos (Becerra & Néstor, 2020).

Otra característica importante de los antibióticos es su toxicidad selectiva que se caracteriza por dos factores: la dosis terapéutica y la dosis tóxica.

La dosis terapéutica es la dosis del antibiótico a la cual produce el efecto deseado. Ahora bien, en muchas ocasiones, las mismas moléculas administradas en dosis más altas pueden producir un efecto tóxico que puede ser letal.

- El índice terapéutico (IT) refleja como de efectiva es la molécula para producir un efecto terapéutico sin llegar a causar toxicidad al paciente. El índice terapéutico se define como la dosis a la cual se produce una letalidad o toxicidad del 50% frente a la concentración a la cual se produce un efecto terapéutico del 50%. Cuanto mayor sea el índice terapéutico más efectivo y seguro resulta su administración.
- El índice de seguridad (IS) es la dosis a la cual hay una toxicidad del 1% entre la concentración a la cual se produce un efecto terapéutico del 99%. Cuanto mayor sea el índice de seguridad más seguro resulta el uso terapéutico de la droga.

Dado lo anterior, valores de IT elevados implican que la dosis a la cual se ven efectos terapéuticos está alejada de la dosis a la cual se produce toxicidad. En cambio, cuando se encuentran muy próximas, cercanas a 1, se puede generar una toxicidad fácilmente resultando peligrosa su administración.

Esto depende en gran medida de si el antibiótico actúa sobre dianas exclusivas de los agentes infecciosos patogénicos o sobre las presentes también en el paciente. Por ejemplo, los antibióticos con efectos antitumorales son moléculas que frecuentemente se intercalan en el DNA, pero su efecto lo ejercen tanto sobre las bacterias que producen una determinada infección y también sobre el DNA de las células del paciente. Es por esa razón que la dosis terapéutica se solapa con la dosis tóxica, produciendo un efecto negativo (Ej: Efecto secundarios asociados a la quimioterapia tumoral).

2. ANTIBIÓTICOS DE USO CLÍNICO

2.1. β -LACTÁMICOS

Los betalactámicos son un grupo de antibióticos naturales que se caracterizan por la presencia de un anillo β -lactámico. Dentro de este grupo se encuentran las penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos (Ilustración 3) (Suárez & Gudíol, 2009; Becerra & Néstor, 2020).

β -lactámicos (Anillo β -lactámico +/- Anillo secundario)		
Penicilinas	Anillo β -lactámico + Anillo tiazolidínico	
Cefalosporinas	Anillo β -lactámico + Anillo dihidrothiacínico	
Carbapenems	Anillo β -lactámico + Anillo pirrolínico	
Monobactámicos	Anillo β -lactámico + Ninguno	

Ilustración 3 Clasificación de β -lactámicos (Becerra & Néstor, 2020)

Estos antibióticos, gracias al anillo β -lactámico, son capaces de inhibir la síntesis de la pared bacteriana. Son sustancias de espectro medio ya que pueden actuar sobre bacterias Gram positivas, Gram negativas y espiroquetas. Sin embargo, no son efectivas contra *Mycoplasma*, ya que no presenta pared celular, ni sobre bacterias intracelulares, ya que son moléculas que difícilmente entran en las células.

Los antimicrobianos de este grupo presentan una actividad bactericida lenta independientemente de la concentración que alcancen en plasma, siempre y cuando superen la concentración mínima inhibitoria (CIM). En las bacterias que sean resistentes se observa un efecto bacteriostático (Suárez & Gudíol, 2009).

2.1.1. PENICILINAS

Las penicilinas son un grupo de antibióticos de origen natural que inhiben la ruta de biosíntesis del peptidoglicano, en concreto la última etapa en la cual se establecen enlaces peptídicos entre los diferentes polímeros que constituyen la estructura mediante reacciones de transpeptidación (Ilustración 4) (Becerra & Néstor, 2020).

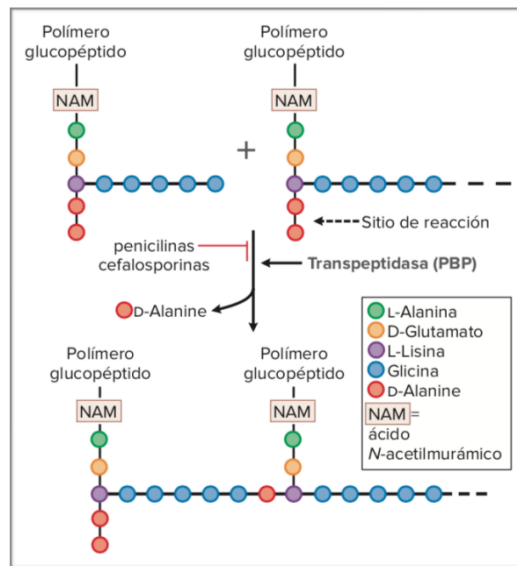


Ilustración 4 Acción de los β-lactámicos (Becerra & Néstor, 2020)

Concretamente las penicilinas se unen a las transpeptidasas, también llamadas PBP (*Penicillin-Binding-Protein*) inhibiendo su actividad enzimática y con ello la correcta formación del peptidoglicano. Esto provoca finalmente que la pared bacteriana carezca de estabilidad ejerciendo un efecto bactericida.

2.1.2. CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas, al igual que las penicilinas, son una familia de β-lactámicos que inhiben la formación de la pared bacteriana. Sin embargo, a diferencia de ellas, su anillo β-lactámico está unido a un anillo dihidrotiazínico que les confiere ciertas ventajas: resistencia a las betalactamasas y un mayor espectro de actuación ya que penetran con mayor facilidad la membrana externa de las bacterias Gram negativas (Becerra & Néstor, 2020).

2.1.3. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS β-LACTÁMICOS

Las bacterias pueden adquirir resistencia a los β-lactámicos mediante 3 mecanismos principales (Becerra & Néstor, 2020; Suárez & Gudiol, 2009):

1. Producción de betalactamasas: La producción de estas enzimas representa el mecanismo de resistencia más utilizado frente a los β-lactámicos. Son enzimas capaces de hidrolizar el anillo β-lactámico y por tanto inhibir su acción sobre las PBP. Este mecanismo es más frecuente en los microorganismos Gram negativos.
2. Modificación de la diana en las PBP: Este mecanismo se basa en la alteración mediante mutación, modificación de la actividad e hiperextensión de la diana del antibiótico, en concreto las PBPs. Esto dificulta la unión del antibiótico y con ello su actuación. Este mecanismo es más frecuente en los Gram positivos como *Streptococcus pneumoniae*.

3. Bombas de expulsión: La presencia de proteínas de membrana que actúen como bombas que expulsan el antibiótico al exterior mediante el gasto de energía es otro de los mecanismos propios de resistencia ante los β -lactámicos.

2.2. GLUCOPÉPTIDOS

Los glucopéptidos son un grupo de antibióticos naturales que, al igual que los β -lactámicos, inhiben la biosíntesis del peptidoglicano. Dentro de este grupo destacan la vancomicina, producida por *Amycolatopsis orientalis*, y la teicoplanina, producida por *Actinoplanes teichomyceticus* (Ilustración 5) (Becerra & Néstor, 2020; Stogios & Savchenko, 2020).

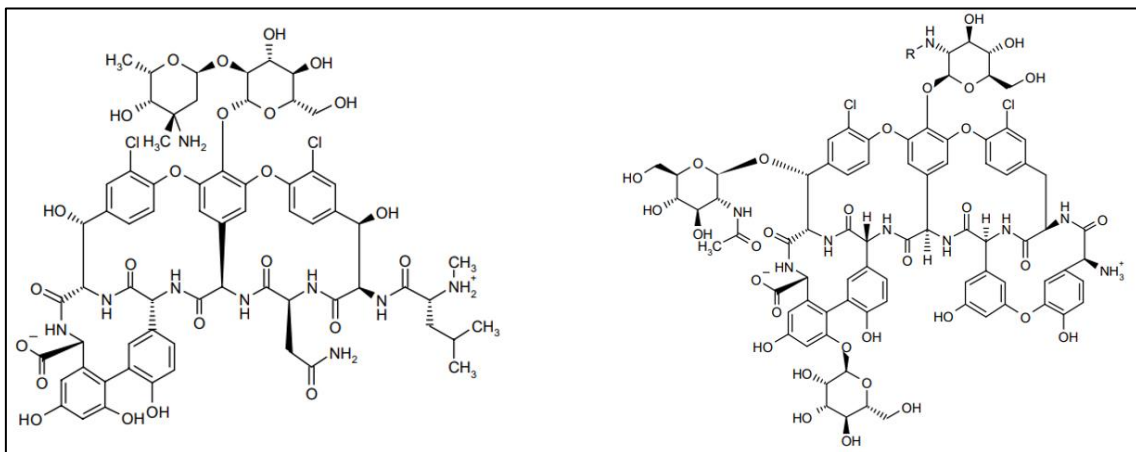


Ilustración 5 Representación química de la vancomicina (izquierda) y la teicoplanina (derecha) (Quetglas & Perea, 2003)

Estos antibióticos presentan un espectro de acción reducido que incluye principalmente a los cocos Gram positivos como *Staphylococcus aureus* o *Clostridium difficile*. Su elevado tamaño impide que atraviesen la membrana externa de las Gram negativas (resistencia natural).

2.2.1. VANCOMICINA

El mecanismo de la vancomicina, al igual que otros glucopéptidos como la teicoplanina, es la inhibición de la ruta de biosíntesis del peptidoglicano en la fase de transglucosilación (Ilustración 6). Estos antibióticos se unen a los residuos de D-alanina de las subunidades (LCP-NAM-NAG) precursoras del peptidoglicano (Palomo, 2012).

La modificación de estos residuos bloquea la ruta de biosíntesis del peptidoglicano e impide que las proteínas PBP puedan actuar en la fase siguiente. Esto provoca que no se formen los polímeros [(NAM-NAG) n] y por tanto la célula sufre estrés osmótico que deriva en la ruptura de su pared (efecto bactericida) (Becerra & Néstor, 2020; Stogios & Savchenko, 2020).

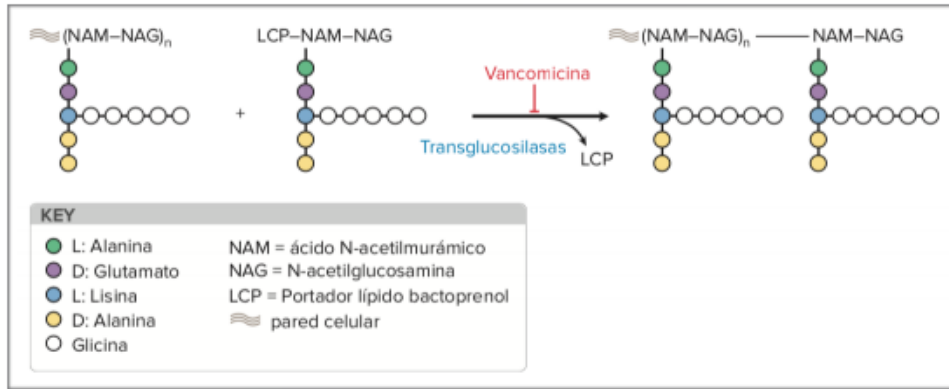


Ilustración 6 Inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana por acción de la vancomicina (Becerra & Néstor, 2020)

2.2.2. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS GLUCOPÉPTIDOS

La vancomicina se había considerado inmune a la resistencia bacteriana gracias a su mecanismo de acción basado en su unión a la pared bacteriana y no sobre una enzima específica como es el caso de los β -lactámicos.

Aun así, hoy se conocen especies de *Enterococcus* que han desarrollado mecanismos de resistencia a los glucopéptidos gracias a la modificación de su sustrato. En concreto la región específica D-ala-D-ala se ve remplazada por D-Ala-D-lac o D-Ala-D-Ser disminuyendo con estas variantes la afinidad del antibiótico (Palomo, 2012; Stogios & Savchenko, 2020).

2.3. AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos son un grupo de antibióticos naturales sintetizados principalmente por bacterias del género *Streptomyces*. Presentan en su estructura un núcleo aminociclitol (alcohol cíclico con grupos amino) unido a aminoazúcares. Aunque existen excepciones como es el caso de la estreptomina (Ilustración 7) que no presenta estos compuestos en su estructura (Ramirez & Tolmasky, 2017).

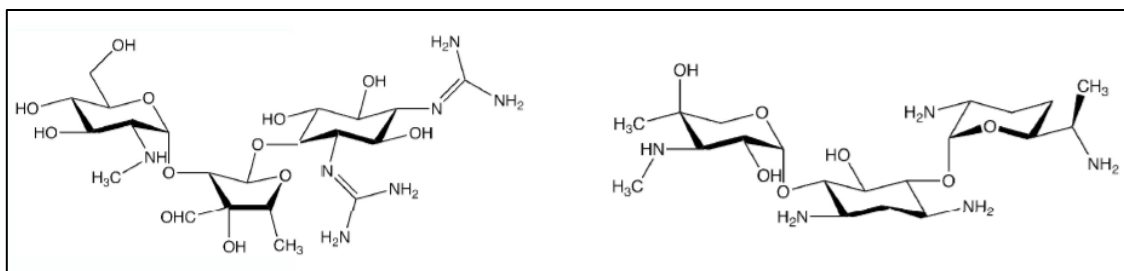


Ilustración 7 Estructura química de la estreptomina (izquierda) y la gentamicina (derecha) (Ramirez & Tolmasky, 2017).

Estas drogas antimicrobianas se asocian a varias estructuras de la superficie bacteriana. En el caso de las bacterias Gram negativas la asociación se da en los lipopolisacáridos mientras que en las Gram positivas esta unión se da en los ácidos teicoicos y/o fosfolípidos.

Dicha unión aumenta la permeabilidad de la membrana permitiendo de esta manera una mejor circulación de los aminoglucósidos hacia el interior de la célula. Una vez en el citosol estas sustancias se unen específicamente a la región 16S ARNr que forma parte de la subunidad 30S del ribosoma. Esto provoca un fallo en la traducción de proteínas y con ello la muerte celular (Clark & Burgess, 2020; Doi et al., 2016).

2.3.1. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS AMINOGLUCÓSIDOS

La resistencia de las bacterias frente a los aminoglucósidos está mediada por 3 mecanismos diferentes (Clark & Burgess, 2020; Houghton et al., 2010):

1. **Modificación enzimática:** Este mecanismo de resistencia es el más común de todos y el que otorga una mayor resistencia ante los aminoglucósidos. Los genes que codifican estas enzimas suelen adquirirse por transferencia horizontal de genes o por conjugación. Las enzimas modificadoras son acetiltransferasas, adeniltransferasas y fosfotransferasas capaces de alterar la estructura química del antibiótico lo que en consecuencia conduce al bloqueo de su unión al ribosoma.
2. **Modificación de la diana:** Este mecanismo se basa en la modificación del sitio de unión del aminoglucósido para que se reduzca la afinidad de este. Este proceso se lleva a cabo en la región 16S ARNr mediante metiltransferasas que inhiben la acción de ciertos antibióticos de esta clase como la gentamicina, tobramicina y amikacina.
3. **Aumento de transporte activo:** Las bombas de transporte activo son proteínas de membrana encargadas de transportar el antibiótico al exterior para que de esta forma no llegue a la concentración necesaria para ejercer su función bactericida. Estas proteínas se obtienen por mutaciones cromosómicas que alteran el patrón de reconocimiento de sus sustratos naturales o por transferencia horizontal de genes.

2.4. MACRÓLIDOS

Los macrólidos son un grupo de antibióticos naturales sintetizados por *Streptomyces*, así como otras especies de actinobacterias de los géneros *Micromonospora* y *Saccharopolyspora*. Estas sustancias se caracterizan por contener en su estructura un anillo lactónico macrocíclico (Dinos, 2017).

14 átomos ¹	15 átomos ¹	16 átomos ¹
Clarithromicina	Azitromicina	Diacetil-midecamicina
Eritromicina		Espiramicina
Roxitromicina		Josamicina
¹ Número de átomos del anillo macrolactónico		

Ilustración 8 Clasificación de macrólidos (Becerra & Néstor, 2020)

Estos antibióticos se introducen fácilmente en bacterias Gram positivas y células con actividad fagocítica por lo que, a diferencia de otros antibióticos, los macrólidos son efectivos contra especies intracelulares como *Mycoplasma*. Por el contrario, las bacterias Gram negativas presentan una resistencia natural debido a las características de su pared que dificultan la entrada del antibiótico.

Sin embargo, estas sustancias son inestables en presencia del pH ácido del estómago. Por esta razón se han desarrollado variantes semisintéticas, denominadas segunda generación, que suplan esta desventaja como es el caso de la roxitromicina, azitromicina o la claritromicina (Ilustración 9). Estas variantes provienen de la modificación química de la eritromicina (Dinos, 2017).

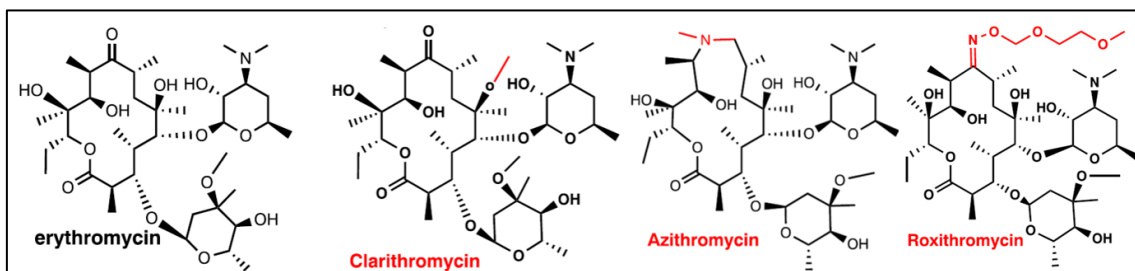


Ilustración 9 Estructura molecular de la claritromicina, roxitromicina y azitromicina. En negro se representa la estructura de la eritromicina. En rojo se representan las modificaciones que se han llevado a cabo a partir de la eritromicina para dar lugar a cada una de las moléculas (Dinos, 2017).

Los macrólidos presentan un mecanismo de actuación común que provoca la inhibición, ya sea directa o indirecta, de la síntesis proteica en bacterias. Para ello se unen a la subunidad 50S del ribosoma, concretamente y de manera reversible a NPET (*nascent peptide exit tunnel*) próxima al PTC (*peptidyl transferase centre*) donde se cataliza la formación de los enlaces peptídicos y la liberación de los péptidos (Gomes et al., 2017; Polacek & Mankin, 2005).

La unión del macrólido se ve estabilizada por diversos enlaces de hidrógeno localizados en la región 23S de la subunidad grande ribosomal. Según la visión clásica, la unión del macrólido con la región NPET impide que la síntesis proteica se lleve a cabo a través del bloqueo del canal ribosomal; sin embargo, actualmente se sabe que algunos macrólidos no bloquean este espacio en su totalidad permitiendo cierta traducción de las proteínas (Dinos, 2017).

Las tetraciclinas atraviesan, asociadas a Mg^{2+} , la pared celular de las Gram negativas a través de las porinas OmpF y OmpC. Una vez se introducen en el espacio periplásmico, las tetraciclinas se liberan e internalizan mediante transporte activo. Por otro lado, en el caso de las Gram positivas estos compuestos se introducen mediante difusión pasiva.

Una vez en el citosol bacteriano inhiben la síntesis proteica ya que impiden la unión de los tRNA cargados con el ribosoma, bloqueando el proceso de elongación. Esto se lleva a cabo ya que estos antibióticos se unen a la región 16S localizada en la subunidad 30S del ribosoma (Becerra & Néstor, 2020; Grossman, 2016). A consecuencia de esta actividad se produce un efecto bacteriostático.

2.5.1. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LAS TETRACICLINAS

En las bacterias tanto Gram positivas como Gram negativas se han desarrollado diferentes mecanismos de actuación para evitar los efectos dañinos de las tetraciclinas. Entre los más importantes se encuentran (Becerra & Néstor, 2020; Grossman, 2016):

- Liberación de la tetraciclina: Algunas bacterias son capaces de sintetizar RPPs (*Tetracycline ribosomal protection proteins*) capaces de proteger a los ribosomas de la acción de las tetraciclinas. Las RPPs catalizan la liberación de la tetraciclina del ribosoma mediante gasto de GTP.
- Bombas de transporte activo: El mecanismo más común de resistencia bacteriana es la presencia de transportadores de la superfamilia MFS. Se han descrito más de 20 tipos de transportadores para las tetraciclinas en bacterias.

3. RESISTENCIA BACTERIANA

El descubrimiento de los antibióticos a principios del siglo XX ha sido un hito en la historia de la medicina moderna. La introducción de estas sustancias ha logrado una notable disminución en la mortalidad humana gracias a su capacidad para combatir numerosas enfermedades infecciosas. Por ejemplo, con el descubrimiento de la estreptomina se redujo en gran medida la mortalidad asociada a la tuberculosis.

Sin embargo, esta práctica es uno de los responsables directos de la aparición de la resistencia bacteriana. A raíz de esto surge el término “superbichos” referido a todos aquellos microorganismos que han adquirido resistencia a múltiples drogas antimicrobianas específicas para su tratamiento.

La Organización Mundial de la Salud advierte que algunas bacterias ya presentan estas características que dificultan su erradicación en pacientes. Se estima que en 2025 las enfermedades infecciosas causadas por microorganismos Gram negativos provocarán millones de muertes, como será el caso de *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, e incluso bacterias Gram positivas como *Mycobacterium tuberculosis* (Davies & Davies, 2010; Impey et al., 2020).

3.1. MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA INTRÍNSECA O NATURAL

Frecuentemente se tiene la idea de que las bacterias adquieren resistencia únicamente por su incorporación a través de la transferencia horizontal de genes o la aparición de mutaciones específicas y puntuales en su cromosoma que, a través de sucesivas divisiones, se transmite a la descendencia.

Sin embargo, algunos microorganismos muestran una resistencia intrínseca o natural hacia diferentes antibióticos, como es el caso de la permeabilidad de membrana o la presencia de bombas de eflujo (Cox & Wright, 2013).

3.1.1. PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA EXTERNA

La membrana citoplasmática (CM) de las células se encarga, entre otras cosas, de delimitar el citoplasma del medio externo para mantener unas condiciones óptimas para el correcto funcionamiento de la célula. Debido a la naturaleza lipídica que denota, la permeabilidad y la fluidez de la membrana están relacionadas de forma proporcional.

A partir de esto, las bacterias con menor permeabilidad serán menos susceptibles a la acción de ciertos medicamentos. Sin embargo, y debido a su relación con la fluidez, la excesiva disminución de la permeabilidad afectaría a la estructura y función de muchas de las proteínas de membrana. Por ello muchas bacterias han adquirido estructuras externas adicionales que les permiten eludir sustancias tóxicas sin la desventaja asociada de la rigidez.

En el caso de las bacterias Gram positivas destaca su peptidoglicano de gran tamaño en el cual están insertados los polímeros de ácido teicoico, así como diversas proteínas unidas covalentemente. Esta estructura protege a la célula de la presión osmótica. A pesar de estas cualidades, la pared de las bacterias Gram positivas permiten el paso de moléculas de 30-57 kDa, lo que explica su susceptibilidad hacia ciertos antibióticos, como la vancomicina (Cox & Wright, 2013; Impey et al., 2020).

A diferencia de las anteriores, las bacterias Gram negativas presentan resistencia intrínseca hacia muchos antibióticos gracias a la estructura de su pared celular. En ella destaca una capa de peptidoglicano fina y sobre ésta una estructura molecular denominada membrana externa (MO).

Normalmente las membranas celulares están compuestas de fosfolípidos, sin embargo, en el caso de la membrana externa de las bacterias Gram negativas destaca un tipo de lípido, denominado lípido A, unido de forma covalente a distintos polisacáridos (Ilustración 11). Además, los lípidos están saturados por lo que se da una unión más fuerte entre ellos, formando una membrana muy rígida y por tanto poco permeable. Esta baja permeabilidad puede llegar a ser contraproducente a la hora de obtener nutrientes, por lo que la MO está embebida de múltiples proteínas capaces de captar diferentes sustancias, como es el caso de las porinas.

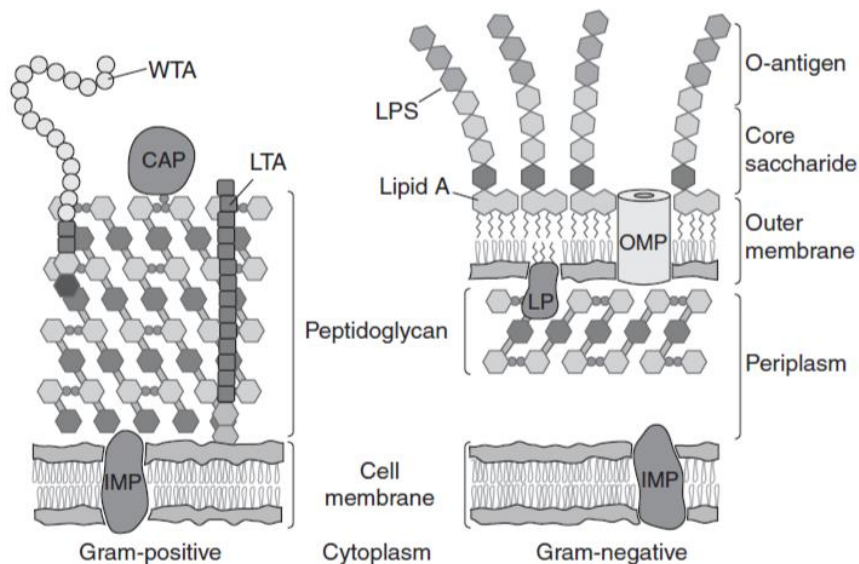


Ilustración 11 Estructura de la pared de bacterias Gram positivas y Gram negativas= CAP: proteína unida covalentemente; IMP: proteína integral de membrana; LP: lipoproteínas; LPS: lipopolisacárido (Silhavy et al., 2010).

La importancia de la MO en relación con la resistencia intrínseca de los microorganismos Gram negativos es evidente. A pesar de este hecho, cuando esta barrera de defensa se ve alterada por la presencia de agentes permeabilizantes, la bacteria sigue siendo resistente a ciertos antibióticos.

Esto se debe a que la MO no es capaz de impedir el paso del 100% de las sustancias, pero si de ralentizar la entrada de ciertos fármacos, por lo que la existencia de un segundo agente como las β -lactamasas presentes en el periplasma en *P. aeruginosa* o la acción de las bombas de eflujo activo generan un efecto conjunto que explica la resistencia de las bacterias Gram negativas (Cox & Wright, 2013; Impey et al., 2020).

3.1.2. BOMBAS DE EXPULSIÓN ACTIVA

La célula debe mantener el equilibrio entre los nutrientes adquiridos y los desechos que se producen. Con este fin, y para eliminar estos últimos, las bacterias han desarrollado proteínas de membrana, denominadas bombas de eflujo, las cuales mediante gasto de energía pueden transportar sustancias al exterior celular.

Estas bombas son capaces de eliminar infinidad de sustancias, como ácidos grasos, detergentes, antisépticos, toxinas e incluso, antibióticos. Pueden ser proteínas específicas de un solo producto o ser capaces de eliminar diversas sustancias, estas últimas en particular promueven en gran medida la resistencia bacteriana (Impey et al., 2020).

Algunas bombas de eflujo en bacterias Gram negativas forman conjuntos tripartitos para poder extenderse desde la membrana interna a la membrana externa (Ilustración 12). Este tipo de bombas están relacionadas directamente con las RND (*resistance-nodulation-cell division*), y la familia de transportadores ABC.

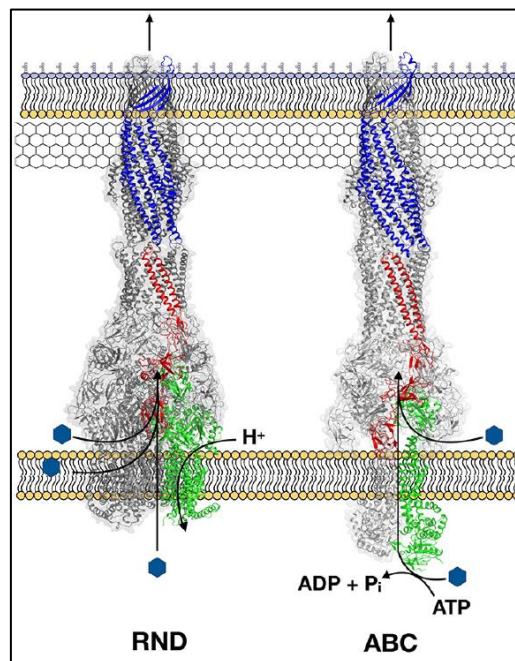


Ilustración 12 Estructura de la familia de proteínas RND y ABC (Teelucksingh et al., 2020).

De todas ellas destaca AcrAB-TolC, una bomba de eflujo característica de la familia *Enterobacteriaceae*. Su presencia permite que la bacteria sea resistente a muchos antibióticos, como pueden ser β -lactámicos, tetraciclinas y macrólidos, entre otros (Impey et al., 2020; Teelucksingh et al., 2020).

Además, estas proteínas se encuentran muy conservadas, lo que permite inferir que presentan una función esencial y ventajosa sobre el resto.

3.2. MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA EXTRÍNSECA O ADQUIRIDA

Como se ha detallado en el punto anterior, las bacterias pueden ser resistentes a múltiples sustancias exógenas de forma intrínseca, ya sea por las características de su membrana o por la presencia de proteínas de transporte activo. Sumado a esto, los microorganismos se pueden volver resistentes por la adquisición de información genética adicional mediante transferencia horizontal de genes.

3.2.1. PLÁSMIDOS

Los plásmidos son moléculas de DNA circular de pequeño tamaño (aproximadamente 80 kb) que no forman parte del cromosoma de la célula, sino que son elementos extracromosómicos. Estas moléculas se caracterizan por replicarse de manera independiente al resto de DNA de la célula, ya que son capaces de secuestrar la maquinaria replicativa de la célula huésped sin interferir con la normal replicación del cromosoma bacteriano (Ilustración 13).

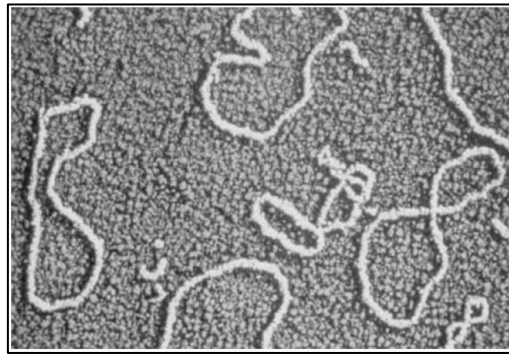


Ilustración 13 Imagen de microscopía electrónica de pequeños plásmidos bacterianos (Bennett, 2008).

Por lo general los plásmidos no codifican genes esenciales para el desarrollo de la célula. Sin embargo, sí que otorgan ventajas que permiten a la célula portadora adaptarse mejor al medio, ya sea por una mejora en el uso de nutrientes o mediante la adquisición de resistencia a sustancias exógenas.

A pesar de las ventajas claras que estas moléculas pueden otorgar, su permanencia en las poblaciones se encuentra bajo crítica. De todas las posibles explicaciones destacan dos visiones opuestas: Por un lado, los plásmidos solo buscan como fin último su replicación, para lo cual utilizan a la célula huésped; mientras que, por otro lado, los plásmidos confieren ventajas a la célula que lo porta sin ningún tipo de desventaja.

Sin embargo, lo más probable es que ninguna de estas hipótesis sea cierta completamente ya que los plásmidos tienen una tasa de transferencia demasiado elevada para ser solo estructuras que se replican sin presentar ninguna ventaja ni tampoco son moléculas permanentemente beneficiosas debido al coste que deriva de su mantenimiento (Carroll & Wong, 2018).

3.2.2. TRANSPOSONES

Los transposones (Tns) son fragmentos de DNA que, a diferencia de los plásmidos, tienen la capacidad de moverse libremente por el genoma de la célula. Son elementos genéticos ampliamente distribuidos, tanto en bacterias Gram negativas como Gram positivas. Además, generalmente se pueden apreciar varias copias en una misma célula, lo que favorece en gran medida la recombinación homóloga (Lima-Mendez et al., 2020; Partridge et al., 2018).

Su presencia, al igual que en el caso de los plásmidos, favorece la aparición de patógenos resistentes a la quimioterapia. Normalmente están constituidos por unas pocas kb con capacidad codificante para una transposasa (*tnpA*), este enzima se encarga de cortar el ADN y de esta forma permite la movilidad del transposón por el genoma bacteriano. Además, estos segmentos de ADN se encuentran flanqueados por secuencias repetidas denominadas IR que contienen sitios de unión para dicha enzima.

De todos ellos, destacan los Tns de la familia Tn3 por integrar en su secuencia genes adicionales relativos a la resistencia a diferentes sustancias exógenas como antibióticos o metales pesados (Ilustración 14) (Lima-Mendez et al., 2020).

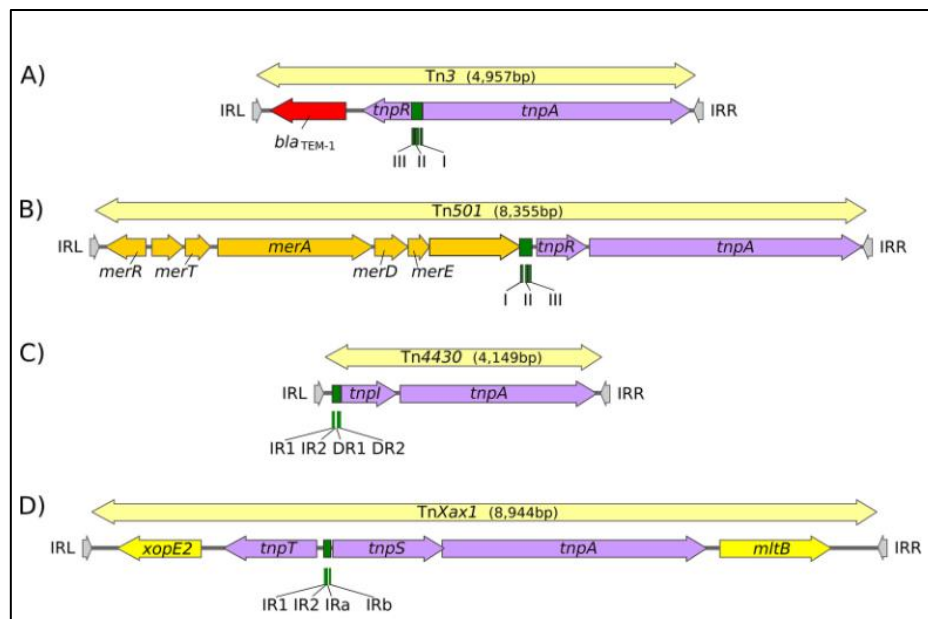


Ilustración 14 Estructura de la familia Tn3. En amarillo se representa el tamaño de cada una de las secuencias (A, B, C y D) expresado en pares de bases (pb). En cada extremo se localizan las secuencias IRs (IRL extremo izquierda y IRR extremo derecha) en gris. Los sitios de recombinación (*res*, *irs* y *rst*) se representan en verde; los genes propios de los transposones en morado; y los genes de resistencia en rojo (β -lactamasas), naranja (genes de resistencia para metales pesados), y amarillo claro (genes de patogenicidad en plantas).

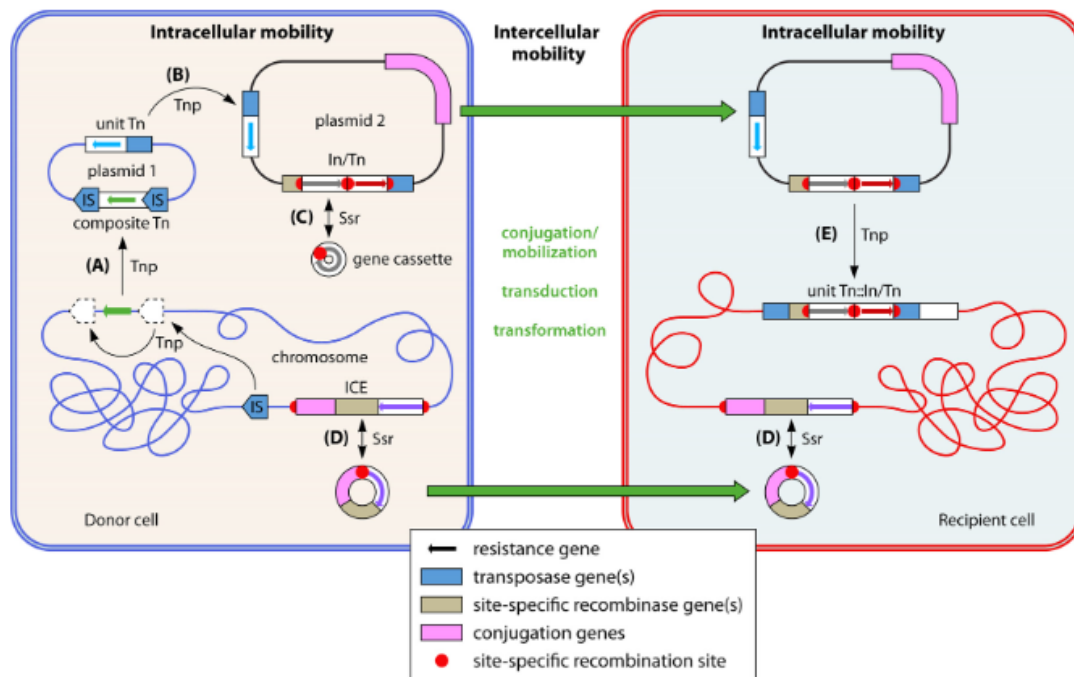


Ilustración 15 Ejemplos de elementos genéticos móviles (MGE) y los procesos que se llevan a cabo (Partridge et al., 2018)

El citoplasma bacteriano está aislado del medio externo gracias a la presencia de una o más membranas, por esta razón los genes exógenos, como es el caso de aquellos contenidos en plásmidos, deben atravesar estas membranas, para de esta forma acceder al citoplasma. En base a esto se conocen tres mecanismos por los cuales el material genético exógeno se introduce en la célula (Ilustración 15) (Daubin & Szöllösi, 2016; Partridge et al., 2018):

- **Transformación:** Mecanismo activo por el cual una bacteria absorbe material genético exógeno del medio. Usualmente derivado de organismos próximos que han muerto. El fin principal de esta práctica es la obtención de nutrientes, pero se ha visto que algunas bacterias son selectivas a la hora de internalizar DNA, lo que da a entender que este mecanismo podría actuar como método de recombinación entre colonias semejantes.
- **Conjugación:** Mecanismo activo por el cual una bacteria adquiere material genético exógeno. A diferencia de la transformación, este mecanismo se lleva a cabo mediante una estructura denominada “pili sexual” desde una célula donadora a una célula receptora. Los genes responsables de este mecanismo derivan de plásmidos o de bacteriófagos gracias a los cuales aseguran su transmisión. Sin embargo, en algunas ocasiones se pueden transmitir genes de la célula huésped.

- Transducción: Este mecanismo deriva del ciclo de vida de los bacteriófagos de carácter lítico. Inicialmente utilizan la maquinaria replicativa de la célula para poder replicarse y así aumentar su número; posteriormente provocan lisis celular para salir de la célula y propagarse. Sin embargo, durante el proceso de empaquetamiento del material genético, puede empaquetarse por error ADN de la célula huésped y no del bacteriófago. Muchas α -proteobacterias se benefician de este mecanismo que favorece la transferencia de genes propios denominados “*gene transfer agents*” (GTAs).

En entornos clínicos la resistencia bacteriana suele diseminarse mediante conjugación. Sin embargo, en el ambiente de laboratorio todos los mecanismos entran en juego como método de transmisión de genes de resistencia con fines dedicados a la investigación (Lerminiaux & Cameron, 2019).

4. PROBLEMAS DETONANTES DE LA RESISTENCIA

En este apartado se detallan algunas de las causas que han generado la aparición de esta resistencia bacteriana:

- Consumo excesivo de antibióticos: El abuso de estas sustancias es una de las causas principales de la aparición de esta resistencia. Los antibióticos se deben usar de forma racional y siempre adecuada a los requerimientos del paciente (Cardetti et al., 2020).

Según las estimaciones realizadas por la OMS el 50% de los antibióticos se prescriben de manera errónea. En la mayoría de los casos este abuso se produce en mujeres embarazadas y/o en el recién nacido. Concretamente el 65% y más del 70% respectivamente reciben antibióticos durante las hospitalizaciones. Este abuso influye tanto en la resistencia bacteriana como en diferentes alteraciones de la microbiota humana (disbiosis), lo que favorece a su vez la aparición de multitud de enfermedades (diabetes, aterosclerosis, obesidad, etc.).

- Prescripción inadecuada: La administración de los antibióticos de manera errónea es otra de las causas más alarmantes de la aparición de resistencia bacteriana. Frecuentemente, y añadido a lo anterior, la selección y periodo de administración de estas sustancias tampoco son los adecuados (King et al., 2018).

En 2015 se suministró a la población estadounidense más de 260 millones de antibióticos. De todos ellos se estima que un tercio eran innecesarios. Lo que resulta en un uso inadecuado de estas sustancias, ya sea por no ser apropiada su administración para la patología en tratamiento, por una selección inadecuada o por utilizar dosis subóptimas.

- Uso agrícola y ganadero extensivo: El uso de antibióticos en el ámbito agrícola y ganadero promueve la aparición de resistencia por parte de las bacterias hacia los antibióticos (Lim et al., 2020).

Normalmente en la industria ganadera se recurre a la administración de antibióticos en animales, como puede ser el cerdo, para mejorar su producción y crecimiento. Debido a esto, las heces de dichos animales contienen cantidades muy elevadas de antibióticos, como β -lactámicos, tetraciclinas, aminoglucósidos, etc. Estas superan las concentraciones que se pueden encontrar en ambientes naturales como ríos y suelos. Debido a esto se promueve, tanto en la microbiota de estos animales, como en el medio natural, la aparición, mantenimiento y consolidación de genes de resistencia.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Apoita Sanz, M., González Navarro, B., Jané-Salas, E., Marí Roig, A., Estrugo Devesa, A., López-López, J., Apoita Sanz, M., González Navarro, B., Jané-Salas, E., Marí Roig, A., Estrugo Devesa, A., & López-López, J. (2020). Sífilis: Manifestaciones orales, revisión sistemática. *Avances en Odontoestomatología*, 36(3), 159-173.
- Becerra, M., & Néstor, Y. (2020). *Microorganismos multirresistentes a antibióticos: Mecanismos y alternativas al tratamiento convencional*.
<https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/19430>
- Belloso, W. H. (2009). *Historia de los antibióticos*. 29, 10.
- Bennett, P. M. (2008). Plasmid encoded antibiotic resistance: Acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *British Journal of Pharmacology*, 153 Suppl 1, S347-357. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707607>
- Cardetti, M., Rodríguez, S., & Sola, A. (2020). Uso (y abuso) de antibióticos en la medicina perinatal. *Anales de Pediatría*, 93(3), 207.e1-207.e7.
<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.06.010>
- Carroll, A. C., & Wong, A. (2018). Plasmid persistence: Costs, benefits, and the plasmid paradox. *Canadian Journal of Microbiology*, 64(5), 293-304.
<https://doi.org/10.1139/cjm-2017-0609>
- Cassini, A., Högberg, L. D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G. S., Colomb-Cotinat, M., Kretzschmar, M. E., Devleeschauwer, B., Cecchini, M., Ouakrim, D. A., Oliveira, T. C., Struelens, M. J., Suetens, C., Monnet, D. L., & Burden of AMR Collaborative Group. (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: A population-level modelling analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 19(1), 56-66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)

- Clark, J. A., & Burgess, D. S. (2020). Plazomicin: A new aminoglycoside in the fight against antimicrobial resistance. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 7, 2049936120952604. <https://doi.org/10.1177/2049936120952604>
- Cox, G., & Wright, G. D. (2013). Intrinsic antibiotic resistance: Mechanisms, origins, challenges and solutions. *International Journal of Medical Microbiology*, 303(6), 287-292. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.009>
- Daubin, V., & Szöllősi, G. J. (2016). Horizontal Gene Transfer and the History of Life. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(4), a018036. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018036>
- Davies, J., & Davies, D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR*, 74(3), 417-433. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>
- Dinos, G. P. (2017). The macrolide antibiotic renaissance. *British Journal of Pharmacology*, 174(18), 2967-2983. <https://doi.org/10.1111/bph.13936>
- Doi, Y., Wachino, J.-I., & Arakawa, Y. (2016). Aminoglycoside Resistance: The Emergence of Acquired 16S Ribosomal RNA Methyltransferases. *Infectious Disease Clinics of North America*, 30(2), 523-537. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2016.02.011>
- Fernandes, G. F. D. S., Salgado, H. R. N., & Santos, J. L. D. (2017). Isoniazid: A Review of Characteristics, Properties and Analytical Methods. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 47(4), 298-308. <https://doi.org/10.1080/10408347.2017.1281098>
- Gomes, C., Martínez-Puchol, S., Palma, N., Horna, G., Ruiz-Roldán, L., Pons, M. J., & Ruiz, J. (2017). Macrolide resistance mechanisms in Enterobacteriaceae: Focus on azithromycin. *Critical Reviews in Microbiology*, 43(1), 1-30. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2015.1136261>
- Grossman, T. H. (2016). Tetracycline Antibiotics and Resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(4), a025387. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025387>

- Houghton, J. L., Green, K. D., Chen, W., & Garneau-Tsodikova, S. (2010). The future of aminoglycosides: The end or renaissance? *ChemBiochem: A European Journal of Chemical Biology*, *11*(7), 880-902. <https://doi.org/10.1002/cbic.200900779>
- Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: Past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, *51*, 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
- Impey, R. E., Hawkins, D. A., Sutton, J. M., & Soares da Costa, T. P. (2020). Overcoming Intrinsic and Acquired Resistance Mechanisms Associated with the Cell Wall of Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, *9*(9), E623. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090623>
- King, L. M., Fleming-Dutra, K. E., & Hicks, L. A. (2018). Advances in optimizing the prescription of antibiotics in outpatient settings. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *363*, k3047. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3047>
- Lerminiaux, N. A., & Cameron, A. D. S. (2019). Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Canadian Journal of Microbiology*, *65*(1), 34-44. <https://doi.org/10.1139/cjm-2018-0275>
- Lim, S.-K., Kim, D., Moon, D.-C., Cho, Y., & Rho, M. (2020). Antibiotic resistomes discovered in the gut microbiomes of Korean swine and cattle. *GigaScience*, *9*(5), giaa043. <https://doi.org/10.1093/gigascience/giaa043>
- Lima-Mendez, G., Oliveira Alvarenga, D., Ross, K., Hallet, B., Van Melderen, L., Varani, A. M., & Chandler, M. (2020). Toxin-Antitoxin Gene Pairs Found in Tn3 Family Transposons Appear To Be an Integral Part of the Transposition Module. *MBio*, *11*(2), e00452-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00452-20>
- MANTILLA BECERRA, YURI NESTOR.pdf. (s. f.). Recuperado 8 de junio de 2021, de <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/19430/MANTILLA%20BECERRA%2c%20YURI%20NESTOR.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- Martínez Martínez, L. (2016). Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. *REV MED VALDECILLA*. 2016:1(1). <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/13795>
- Palomo, A. O. (2012). Resistencia a los glucopéptidos en *Enterococcus*. *Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.[Internet][Citado 09 Octubre 2011] Disponible en: <http://www.seimc.org/control/revisiones/bacteriologia/Vre.pdf>.*
- Partridge, S. R., Kwong, S. M., Firth, N., & Jensen, S. O. (2018). Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(4), e00088-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00088-17>
- Polacek, N., & Mankin, A. S. (2005). The Ribosomal Peptidyl Transferase Center: Structure, Function, Evolution, Inhibition. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 40(5), 285-311. <https://doi.org/10.1080/10409230500326334>
- Ramirez, M. S., & Tolmasky, M. E. (2017). Amikacin: Uses, Resistance, and Prospects for Inhibition. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(12), E2267. <https://doi.org/10.3390/molecules22122267>
- Silhavy, T. J., Kahne, D., & Walker, S. (2010). The bacterial cell envelope. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2(5), a000414. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000414>
- Stogios, P. J., & Savchenko, A. (2020). Molecular mechanisms of vancomycin resistance. *Protein Science: A Publication of the Protein Society*, 29(3), 654-669. <https://doi.org/10.1002/pro.3819>
- Suárez, C., & Gudiol, F. (2009). Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(2), 116-129. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.12.001>
- Teelucksingh, T., Thompson, L. K., & Cox, G. (2020). The Evolutionary Conservation of *Escherichia coli* Drug Efflux Pumps Supports Physiological Functions. *Journal of Bacteriology*, 202(22), e00367-20. <https://doi.org/10.1128/JB.00367-20>
- Zinner, S. H. (2007). Antibiotic use: Present and future. *The New Microbiologica*, 30(3), 321-325.