









Resistencia bacteriana, ¿el superpoder de las Gram-negativas?

Elsy Martínez-Gorgonio*¹ , María Cristina González-Vázquez¹ , Rosa del Carmen Rocha-Gracia¹ , Jessica Gómez-Martínez¹ , Lorena Reyes-Mahé² , Jaime Jiménez-Villalpando¹ , Laura García-Sánchez³ , Patricia Lozano-Zarain**¹ 

¹Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Ciudad Universitaria, San Manuel, Puebla, México. C. P. 72570.

²Facultad de Medicina, Licenciatura en Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, San Manuel, Puebla, México. ³Facultad de Medicina, Licenciatura en Biomedicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, San Manuel, Puebla, México.

Email autor para correspondencia: **plozano_zarain@hotmail.com;
[*elsy_mtz24@hotmail.com](mailto:elsy_mtz24@hotmail.com)

Recibido: 7 marzo 2023. **Aceptado:** 24 junio 2023

RESUMEN

El descubrimiento de compuestos antimicrobianos marcó un gran avance no solo en el tratamiento de múltiples infecciones sino también en intervenciones médicas mayores (trasplantes, cirugías en general) e incluso en la quimioterapia, elevando así la calidad de vida, sin embargo, en las últimas décadas muchos antimicrobianos han quedado en desuso debido a un fenómeno cada vez más común entre los aislados clínicos, la resistencia bacteriana. La resistencia bacteriana se ha convertido en un grave desafío de salud a nivel mundial, el uso desmedido de antibióticos ha llevado a la aparición cada vez más frecuente de poderosos patógenos que cobran millones de vidas cada año. Desafortunadamente, en la actualidad existen múltiples agentes causales de infecciones en humanos, un porcentaje importante de ellos incluye algunas bacterias Gram-negativas no fermentadoras que se han posicionado como importantes patógenos nosocomiales, como ejemplos tenemos a los géneros *Acinetobacter* y *Pseudomonas*, dentro de los cuales, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, respectivamente, son las especies más problemáticas debido a la resistencia a múltiples antibióticos, lo que dificulta el tratamiento para las enfermedades que causan. Si bien son diversos los mecanismos estudiados para la diseminación y adquisición de genes de resistencia, existen otros que han sido poco explorados y que podrían estar contribuyendo más activamente que aquellos caracterizados. Por otro lado, la adquisición de genes de resistencia no siempre es beneficiosa para las bacterias. Por esta razón, el objetivo principal de este artículo es revisar las implicaciones de la

adquisición de resistencia antimicrobiana principalmente en bacterias Gram-negativas no fermentadoras, tomando a *A. baumannii* y *P. aeruginosa* como modelos microbianos importantes en el ambiente clínico describiendo sus características, tratamientos, mecanismos de resistencia, adquisición y diseminación de genes de resistencia, así como un mecanismo descrito recientemente de diseminación de la resistencia a través de la liberación de vesículas de membrana externa.

Palabras clave: Resistencia; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*; vesículas de membrana externa (OMVs); beta-lactamasas.

ABSTRACT

The discovery of antimicrobial compounds marked a breakthrough not only in the treatment of multiple infections but also in major medical interventions (transplants, surgeries in general) and even in chemotherapy, thus raising the quality of life; however, in recent decades, many antimicrobials have fallen into disuse due to an increasingly common phenomenon among clinical isolates, bacterial resistance. Bacterial resistance has become a serious global health challenge; the overuse of antibiotics has led to the increasingly frequent emergence of powerful pathogens that claim millions of lives each year. Unfortunately, there are currently multiple causative agents of infections in humans, a significant percentage of which include some non-fermentative Gram-negative bacteria that have positioned themselves as important nosocomial pathogens, as examples we have the genera *Acinetobacter* and *Pseudomonas*, within which *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*, respectively, are the most problematic species due to resistance to multiple antibiotics, which hinders the treatment for the diseases they cause. Although the mechanisms studied for the dissemination and acquisition of resistance genes are diverse, there are others that have been little explored and could be contributing more actively than those that have been characterized. On the other hand, acquisition of resistance genes is not always beneficial for bacteria. For this reason, the main objective of this article is to review the implications of the acquisition of antimicrobial resistance mainly in non-fermenting Gram-negative bacteria, taking *A. baumannii* and *P. aeruginosa* as important microbial models in the clinical environment and describing their characteristics, treatments, mechanisms of resistance, acquisition, and dissemination of resistance genes, as well as a recently described mechanism of resistance dissemination through the release of outer membrane vesicles.

Keywords: Resistance; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomona aeruginosa*; outer membrane vesicles (OMV); beta-lactamase.



INTRODUCCIÓN

Los Gram-negativos no fermentadores (GNNF) son un grupo taxonómicamente diverso de bacterias que se han considerado comensales durante muchos años. Sin embargo, numerosos estudios revelan que los GNNF son causa importante de diferentes tipos de infecciones nosocomiales, incluida la neumonía asociada al ventilador, bacteriemia, sepsis, infección del tracto urinario e infección del sitio quirúrgico, en donde representan casi el 15% de todos los bacilos Gram-negativos aislados de estas infecciones [1, 2]. Se han identificado un gran número de factores de riesgo asociados a contraer una de estas infecciones como son: la inmunosupresión, neutropenia, estancias prolongadas en unidades de cuidados intensivos (UCI), el uso de la ventilación mecánica asistida y catéteres permanentes, entre otros [3].

Los GNNF se componen por diversos géneros, como *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Burkholderia*, *Chryseobacterium*, *Flavimonas*, *Pseudomonas* y *Weeksiella*, siendo entre todos ellos, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* los patógenos de mayor relevancia clínica. Esto debido a su implicación en un gran número de infecciones graves y su alta resistencia a múltiples antibióticos de uso común, lo que supone un gran problema de salud pública a nivel mundial [4, 5, 6].

A. baumannii y *P. aeruginosa* se encuentran actualmente entre los patógenos oportunistas bacterianos Gram-negativos no fermentadores más importantes en infecciones humanas,

donde causan principalmente neumonía y bacteriemia asociada a catéteres, infecciones del tracto urinario, de tejidos blandos, heridas, y quemaduras [7, 8, 9].

El género *Pseudomonas* está compuesto por múltiples especies con una amplia distribución en diversos ambientes, especialmente en entornos húmedos. *P. aeruginosa* es la especie con mayor relevancia clínica y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con fibrosis quística e individuos inmunocomprometidos [10, 11, 12]. Las infecciones causadas por este microorganismo pueden ser adquiridas a nivel intrahospitalario, en donde el material médico como los ventiladores, o bien los catéteres urinarios se han detectado como las principales fuentes de diseminación [13, 14].

Por otra parte, en el género *Acinetobacter* existen varias especies capaces de causar infecciones en el ser humano. Estas especies pertenecen a un complejo conocido como “Complejo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* (Acb)” el cual comprende de seis especies, a saber, *A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. pittii*, *A. nosocomialis*, *A. seifertii* y *A. dijkschoorniae* [15, 16]. De estas especies, *A. baumannii* es el principal agente causal de infecciones nosocomiales conocido por ser un patógeno que “resiste y persiste” a diversas condiciones adversas, siendo esta característica su estrategia de virulencia [17]. *A. baumannii* es capaz de resistir a la desinfección y la desecación en instalaciones y material hospitalario, lo que confiere una importante ventaja de supervivencia en comparación con



otros patógenos. Además, se sabe que *A. baumannii* forma biopelículas sólidas en superficies abióticas, como dispositivos hospitalarios, lo que puede contribuir a su propagación [18]. Por otro lado, también se ha reportado que especies fuera del complejo Acb, como *A. baylyi*, *A. bereziniae*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. radioresistens* y *A. ursingii* pueden causar infecciones nosocomiales y presentar resistencia a los antibióticos [19, 20, 21, 22].

Resistencia a los antimicrobianos

En el 2017, la OMS publicó una lista donde se agrupan a los “patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos”, para los cuales se necesita nuevas opciones terapéuticas. Dicha lista se divide en 3 secciones según su categoría de prioridad, siendo en la CRÍTICA y la más importante donde se enlistan a *P. aeruginosa* y *A. baumannii* [23]. Dicho listado fue nuevamente publicado por la Organización Panamericana de Salud (OPS) en el 2021. Esta clasificación no solo se debe a la severidad de las infecciones causadas, sino también a la complejidad de desarrollar un tratamiento eficaz, lo que ha propiciado el aumento de los costos hospitalarios para los pacientes, así como a la frecuencia con la que presentan resistencia a los antibióticos [24].

Elegir el tratamiento antimicrobiano adecuado para los pacientes con infecciones causadas por estos microorganismos resulta difícil, ya que *P. aeruginosa* y el complejo Acb son naturalmente resistentes a muchos antibióticos de uso clínico, siendo los carbapenémicos como monoterapia o

en combinación con polimixinas, el último recurso para el tratamiento en este tipo de infecciones [25].

Los carbapenémicos pertenecen a la familia de betalactámicos, una clase de antibióticos ampliamente usados en la práctica clínica. Estos medicamentos son reconocidos por su capacidad de alcanzar rápidamente concentraciones plasmáticas elevadas, lo que permite lograr niveles terapéuticos dentro de las 24 h posteriores a su administración. Tienen una distribución corporal amplia, con concentraciones séricas y tisulares adecuadas en la mayoría de los tejidos, incluyendo la bilis y el líquido sinovial. Otra ventaja es su capacidad de atravesar sin problemas la barrera placentaria, convirtiéndose en un tratamiento seguro para mujeres embarazadas [26].

Si bien los carbapenémicos forman parte del arsenal antibiótico utilizado en el tratamiento de las infecciones graves causadas por *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, debido al aumento constante de infecciones por enterobacterias y bacilos GNNF resistentes, ha llevado a un uso excesivo de estos antibióticos y esto, sumado a la rápida propagación de genes de resistencia entre estos grupos bacterianos, facilitó la aparición de resistencias a este grupo de antibióticos en *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. [27].

Como alternativas, la terapia combinada, es decir, el uso de más de un antibiótico se ha vuelto indispensable, ha sido utilizada desde hace años con el fin de proporcionar una eficacia superior a la monoterapia y evitar la



selección de resistencia a agentes únicos [28]. Para *P. aeruginosa* y *A. baumannii* se han estudiado diversas combinaciones terapéuticas, incluyendo combinaciones de antimicrobianos como colistina/imipenem, colistina/meropenem, colistina/rifampicina, colistina/tigeciclina, colistina/sulbactam, colistina/teicoplanina e imipenem/sulbactam [29]. Sin embargo, en algunos casos donde la colistina ha sido empleada, estas combinaciones no siempre han resultado efectivas debido al aumento de cepas de *P. aeruginosa* resistentes. Las polimixinas, como la polimixina B y colistina (polimixina E) se han convertido en los antibióticos de elección, sobre todo, para las infecciones por *A. baumannii* multi-drogo-resistente (según la clasificación de Magiorakos *et al.*, [30] MDR, se define como un microorganismo resistente a tres o más familias de antibióticos), a pesar de las toxicidades sistémicas previamente descritas (nefrotoxicidad y neurotoxicidad) [31, 32, 33]. Recientemente, el cefiderocol, la eravaciclina y la combinación de ceftolozano/tazobactam han demostrado buena actividad contra *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, sin embargo, su eficacia clínica no se ha establecido por completo [34, 35]. Por lo que la búsqueda de nuevos antibióticos para tratar infecciones causadas por estos microorganismos sigue siendo un reto].

Mecanismos de resistencia

La resistencia a antibióticos se asocia con múltiples mecanismos de resistencia tanto intrínsecos como adquiridos. La resistencia intrínseca es una propiedad natural de ciertos

géneros o especies bacterianas, la cual es independiente de la presión selectiva del antibiótico y no es adquirida a través de la transferencia horizontal de genes. En bacterias Gram-negativas, la resistencia intrínseca puede estar relacionada con la impermeabilidad de la membrana externa a ciertas moléculas, con la expresión de bombas de eflujo que reducen eficazmente la concentración intracelular del antibiótico e incluso con la modificación del LPS cuya variación de cargas netas dificulta la interacción del antibiótico con la membrana bacteriana. Por otra parte, la resistencia adquirida es específica para cada cepa y puede deberse a la adquisición de genes de resistencia o mutaciones en los genes blanco [36].

En términos generales, los principales mecanismos de resistencia antimicrobiana incluyen la inactivación enzimática a través de la degradación o modificación química de los agentes antimicrobianos, la reducción de la acumulación intracelular por medio de la disminución de la entrada o el aumento de la salida de los agentes antimicrobianos, y las alteraciones en los sitios celulares diana (por ejemplo, mutaciones, modificaciones químicas, protección o cambios en los sitios blancos) y la sobre expresión de bombas de expulsión [37].

La producción de diferentes enzimas degradadoras denominadas beta-lactamasas (*bla*) son el principal mecanismo de resistencia asociado a muchos patógenos importantes cuya característica común es la capacidad de hidrolizar compuestos químicos que contienen un anillo β -lactámico. Estas enzimas pueden encontrarse codificadas tanto en el cromosoma



bacteriano como en elementos extracromosómicos como los plásmidos [38]. Los plásmidos son moléculas de ADN extracromosomales autoreplicativas, las cuales cuentan con potencial para ser transferidas usualmente por conjugación no solo entre miembros de la misma especie, sino también entre bacterias poco relacionadas [39].

Las beta-lactamasas se clasifican de acuerdo con su estructura en cuatro clases principales (según la clasificación de Ambler): tres de estas clases (A, C y D) tienen en su sitio catalítico serina, mientras que la clase B son metalo-beta-lactamasas que requieren de zinc para su actividad [40]. Las clases B y D son las más prevalentes en *P. aeruginosa* y *A. baumannii*.

Se ha demostrado que *Acinetobacter* spp. posee genes *bla* dentro de su cromosoma que codifican para beta-lactamasas intrínsecas como *bla*_{ADC} (Clase C) y *bla*_{OXA} (Clase D) lo que le confiere cierta resistencia natural a los betalactámicos. Dentro de esta clase, algunos genes *bla*_{OXA} se han convertido en un marcador de tipificación de especie debido a su incorporación en el cromosoma, como son, *bla*_{OXA-51} en *A. baumannii*; *bla*_{OXA-134a}, *bla*_{OXA-186} y *bla*_{OXA-191} en *A. lwoffii*; *bla*_{OXA-213} en *A. calcoaceticus*; *bla*_{OXA-214} y *bla*_{OXA-215} en *A. haemolyticus*; *bla*_{OXA-211}, *bla*_{OXA-212} y *bla*_{OXA-309} en *A. johnsonii*; *bla*_{OXA-228}, *bla*_{OXA-230} y *bla*_{OXA-257} en *A. bereziniae* y *bla*_{OXA-235}, *bla*_{OXA-237} y *bla*_{OXA-278} en *A. schindleri* [41]. Pero también se ha visto en *Acinetobacter* la adquisición por transferencia horizontal de otros genes de esta misma clase, como son: *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-24/40}, *bla*_{OXA-58}, *bla*_{OXA-143} y *bla*_{OXA-235} [29, 42].

En el caso de *P. aeruginosa*, también presenta una beta-lactamasa cromosómica inducible de la clase C denominada *bla*_{AmpC}, la cual le confiere resistencia a las aminopenicilinas y a cefalosporinas de primeras generaciones [42]. Además de poseer genes del tipo *bla*_{OXA} como *bla*_{OXA-50} (cromosómica), pueden adquirir otras por transferencia horizontal como *bla*_{OXA-40}, *bla*_{OXA-48}, *bla*_{OXA-181}, *bla*_{OXA-198} [44].

Por otro lado, también se ha reportado la adquisición de otra beta-lactamasas del tipo *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM} y *bla*_{SPM} entre otras, en los dos géneros bacterianos [45, 46].

¿Cómo adquieren las bacterias estos genes de resistencia?

La adquisición y diseminación de estas beta-lactamasas está fuertemente asociada a elementos genéticos móviles y transferibles que permiten la transferencia horizontal de genes entre bacterias de la misma o diferentes especies y géneros bacterianos. Entre estos elementos encontramos a los integrones, transposones y plásmidos. Los plásmidos juegan un papel importante en la dispersión de genes de resistencia a antibióticos entre las bacterias. La transferencia horizontal mediante transformación, transducción y conjugación constituyen los principales mecanismos para la adquisición de material genético, que en su mayoría confieren una ventaja selectiva para la supervivencia bacteriana [47, 48]. En la última década, se han descrito nuevas formas de transferencia que facilitan el intercambio genético, una de las cuales es a través de la expresión del sistema de secreción tipo VI.



Algunos autores han reportado que este sistema de secreción tipo VI aumenta la probabilidad de adquisición de genes de resistencia en algunos aislados patógenos; pero esto aún no es del todo claro, por lo que se requieren más estudios [49, 50]. Otro mecanismo descrito por el cual las bacterias pueden diseminar tanto genes de resistencia como beta-lactamasas funcionales, es a través de vesículas de membrana externa (OMVs) [51, 52].

Recientemente, se ha vuelto alarmante el aumento de la resistencia, principalmente a betalactámicos, debido a la presencia de genes que codifican para beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas en plásmidos; propiciando no solo la diseminación de estos genes, sino también de otros genes que les confieren resistencia a aminoglucósidos, quinolonas, trimetoprim con sulfametoxazol, entre otros [53]. Usualmente, estos plásmidos cuentan con cuatro módulos funcionales: tres de ellos corresponden al “backbone” plasmídico los cuales son: el módulo de estabilidad, módulo de replicación y de movilidad, y un módulo correspondiente a la región variable del plásmido conocido como módulo accesorio, que es donde se pueden encontrar genes de resistencia a antibióticos, a compuestos tóxicos y genes de virulencia. Si bien el funcionamiento del “backbone” es fundamental para la permanencia del plásmido dentro de su hospedero bacteriano, el módulo accesorio juega un papel importante. Por otra parte, los genes dentro del módulo de transferencia dictan si un plásmido es móvil, movilizable o conjugativo; siendo los primeros capaces de

movilizarse dentro y fuera del cromosoma bacteriano, mientras que los conjugativos poseen además la maquinaria necesaria para su transferencia fuera su hospedero. Los plásmidos conjugativos son sin duda los impulsores más importantes de la propagación de resistencia en géneros bacterianos que incluyen algunos de los patógenos nosocomiales más importantes. De manera crucial, algunas de estas asociaciones plásmido-bacteria se vuelven particularmente exitosas, creando “superbacterias” que se diseminan sin control en entornos clínicos [54, 55, 56, 57]. Por lo que es de gran importancia estudiarlos para conocer las características que le permiten moverse entre géneros bacterianos.

¿La adquisición de genes de resistencia siempre beneficia a la bacteria?

La adquisición de genes de resistencia mejora, en mucho de los casos, la capacidad de supervivencia bacteriana, sobre todo en ambientes hospitalarios. Sin embargo, esta afirmación no siempre es cierta, ya que las propiedades intrínsecas del plásmido pueden afectar su impacto en la bacteria receptora. La adquisición de genes de resistencia a betalactámicos poco frecuentes en el género bacteriano receptor puede resultar en un gasto energético excesivo para la bacteria, propiciando la pérdida del plásmido en cierto momento [55].

Por otro lado, la expresión de estos genes de resistencia en fondos genéticos diferentes pueden llevar a la acumulación de intermediarios tóxicos, comprometiendo el



costo biológico o *fitness* de la bacteria debido al estrés que este fenómeno provoca. Hallazgos recientes *in vitro* demuestran que este costo se alivia con la evolución compensatoria. Estas dinámicas evolutivas (costo frente a compensación) determinan el destino del clon portador del plásmido en la población bacteriana. [54, 58].

El costo biológico conferido a la bacteria receptora por un rasgo de resistencia se considera un parámetro clave en la propagación y estabilidad de las bacterias resistentes [54]. Las mutaciones en los genes que confieren resistencia suelen cambiar, beneficiar y/o perjudicar al hospedero en funciones esenciales y, por lo general, se asocian con un costo de adecuación. La compensación del costo puede darse ya sea mediante la pérdida del gen, mutaciones que generan nuevas variantes, la supresión de algún gen de resistencia cromosomal e incluso al modificar el péptido señal de la BLEE [59, 60]. Además, se sabe que la expresión de las metalo-beta-lactamasas solubles como VIM y SPM confieren mayor costo biológico a diferencia de aquellas metalo-beta-lactamasas ancladas a la membrana (NDM) cuyo costo es nulo, fenómeno que se ha asociado al péptido señal [55].

En algunos modelos se ha observado que la adquisición de alguna BLEE modifica la expresión de otros genes responsables de la virulencia e incluso que la sobreexpresión de beta-lactamasas pueden afectar el *fitness* de la bacteria al producirse una gran cantidad de intermediarios tóxicos producto de un mal

procesamiento y también causar estrés metabólico, afectando en algunos casos el crecimiento de la bacteria. Sin embargo, algunas bacterias con el fin de la liberación de esos intermediarios tóxicos, y del estrés que la membrana puede sufrir ante la presencia de estas enzimas pueden activar la hiperproducción de OMVs [58]. Pero la función de las OMVs no solo se limita a ello, sino también se ha estudiado en la diseminación de la resistencia, entre otros factores [55, 58, 61, 62].

¿Qué son las OMVs?

Las vesículas de membrana externa (OMVs, por sus siglas en inglés) fueron inicialmente consideradas como productos de daño o lisis celular, por lo que se creía que solo podrían contener desechos celulares, sin embargo, actualmente se sabe que las OMVs tienen un papel importante en múltiples procesos biológicos [63, 64].

En general, las OMVs son pequeñas esferas extracelulares liberadas espontáneamente (proceso estocástico) por bacterias Gram-negativas y Gram-positivas que se originan a partir del abultamiento o curvatura de la membrana externa, lo que les provee de proteínas y lípidos similares a los de la membrana externa de la bacteria que los produce. Sin embargo, la cantidad y contenido de moléculas pueden variar según las condiciones de crecimiento (Figura 1) [65, 66, 67, 68].



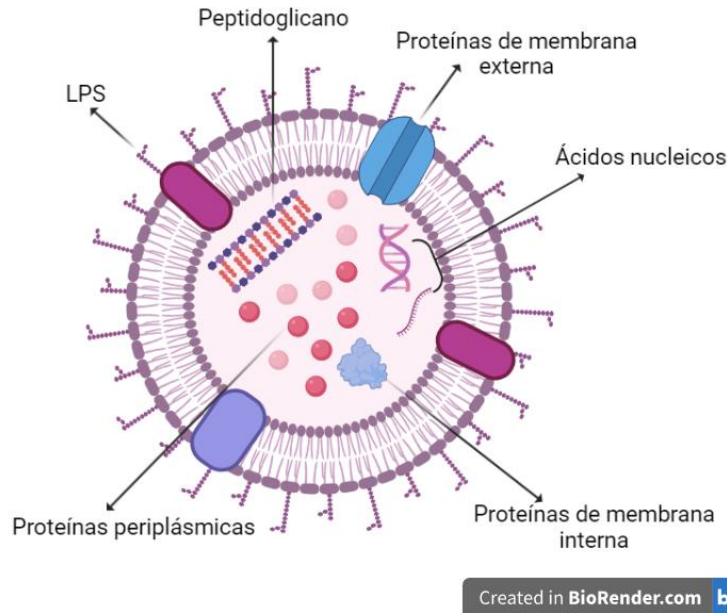


Figura 1. Características estructurales de las vesículas de membrana bacterianas Gram-negativas.
Creado con Biorender.

Hasta el momento, no se ha identificado un mecanismo único que explique de manera completa la biogénesis de las OMVs. No obstante, algunas de las teorías más aceptadas sugieren que la acumulación de fragmentos de peptidoglicano o proteínas mal plegadas en el espacio periplásmico que podrían ser inductoras de la curvatura de la membrana y posterior liberación de las OMVs, también se ha planteado que se puede deber a la falta de unión entre el peptidoglicano y la membrana externa por ausencia de lipoproteínas y proteínas de membrana externa [70, 71, 72]. Otro modelo sugiere la inserción de proteínas de señalización que provocan una repulsión de cargas que resulta en la liberación de las OMVs, como se ha observado en *P. aeruginosa* con la *Protein Quinolone signal* [73, 74]. Cabe destacar que

las OMVs presentan características bioquímicas y moleculares que difieren no solo entre diferentes células secretoras, sino también dentro de una misma célula. Por lo que, con el objetivo de clasificar las vesículas de membrana según su origen, vía de biogénesis, contenido y función, en 2019, Toyofuku *et al.*, [65] propusieron una clasificación de cuatro tipos distintos: vesículas de membrana externa (OMVs), vesículas de membrana interna-externa (O-IMVs), vesículas de membrana citoplasmática (CMVs), y estructuras membranosas en forma de tubo (TSMSs). Sin embargo, la investigación científica se ha enfocado principalmente en el estudio de las OMVs, debido a su alto potencial para el desarrollo de vacunas contra patógenos humanos como *A. baumannii*, *Burkholderia pseudomallei*, *Francisella tularensis subsp.*

novicida, *Mannheimia haemolytica* y *Neisseria meningitidis*, además de su probable uso como vehículos especializados de administración de fármacos [65, 72, 75].

En cuanto a las múltiples funciones que desempeñan estas OMVs, una de las principales funciones es su interacción con otras células. Dicha interacción puede estar mediada por varias moléculas como proteínas, las cuales aumentan las habilidades invasivas a las células del hospedero [76, 77].

Diversas técnicas moleculares han demostrado la gran abundancia de las proteínas de la membrana externa, periplásmicas y varios factores de virulencia e invasión como el cargo en las OMVs [78]. Si bien el cargo proteico de las OMVs, depende de las bacterias que las originan, se sabe que el porcentaje principal es de la membrana externa, seguida del periplasma e incluso del espacio extracelular [79, 80, 81].

Papel de las OMVs en la resistencia antimicrobiana

Aún son pocos los estudios sobre el papel de las OMVs en la resistencia antimicrobiana. Dentro de los modelos bacterianos estudiados tenemos que las OMVs secretadas por *P. aeruginosa* portan múltiples factores de virulencia, como peptidoglicano hidrolasa, fosfolipasa C, fosfatasa alcalina, proteasa, elastasa y hemolisina [81]. Mientras que en las OMVs de *A. baumannii* poseen varios factores de virulencia como OmpA, proteasas, fosfolipasas, superóxido dismutasa y catalasa [50, 83, 84, 85]. Por otro lado, se ha reportado

la protección poblacional a los antibióticos mediada por OMVs, como se ha reportado en bacterias como *Escherichia coli*, en presencia de concentraciones mínimas inhibitoras de beta-lactámicos. En *Stenotrophomonas maltophilia*, otro bacilo Gram-negativo no fermentador, se han purificado OMVs con efecto contra antimicrobianos después de la exposición a carbapenémicos, causado principalmente por el contenido luminal de beta-lactamasas con actividad carbapenemasa [65].

No obstante, debido a que la secreción de vesículas de membrana es un mecanismo para lograr un fenotipo adaptado a su ambiente, pueden producirse como mecanismo de defensa contra péptidos antimicrobianos, antibióticos, fagos. Varios estudios han demostrado que las OMVs producidas por las bacterias tienen un papel en la diseminación de la resistencia antimicrobiana (Figura 2) [66,67].

Como sabemos, la transferencia eficiente de resistencia entre comunidades bacterianas a través de la conjugación y transformación, principalmente, se ha estudiado arduamente. Sin embargo, en los últimos años la capacidad de las OMVs para diseminar genes de resistencia ha sido destacada. Además, aunque se tiene evidencia de que las OMVs poseen funciones protectoras contra los antibióticos, el conocimiento sobre el alcance y el modo de estas acciones protectoras aún es escaso [86, 87].



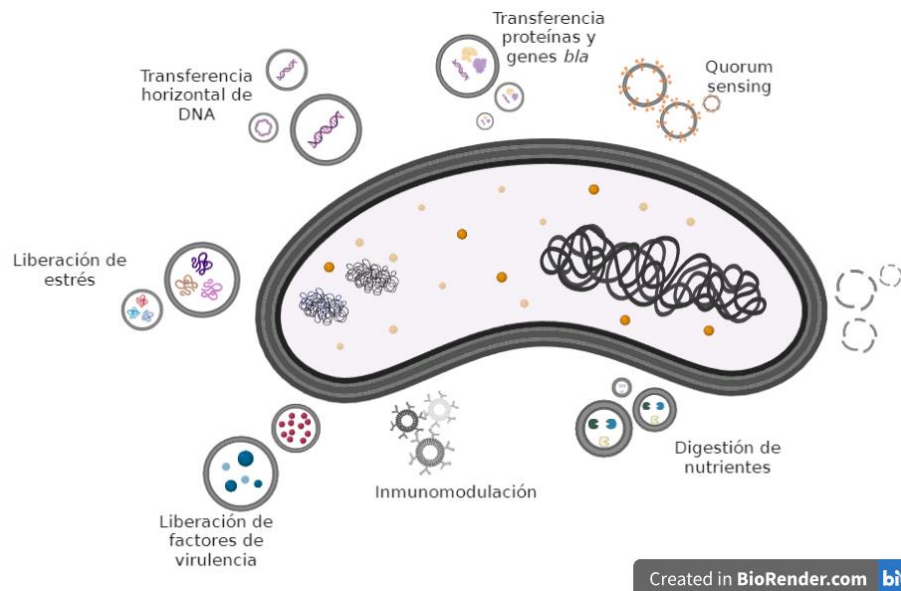


Figura 2. Representación esquemática de las múltiples funciones que pueden desempeñar las OMVs. Creado con Biorender

Participación de la OMVs en la resistencia en *P. aeruginosa* y *A. baumannii*

La investigación en diversos modelos bacterianos ha demostrado que la liberación de OMVs se presenta en un gran número de especies y géneros de estos, en su mayoría microorganismos causantes de infecciones nosocomiales importantes como los *A. baumannii* y *P. aeruginosa* [88]. Además, el efecto de la resistencia conferida por las OMVs se ve altamente influenciado por las condiciones de estrés a las que las bacterias están sometidas, como lo demostraron Yun *et al.*, [89] al someter a *A. baumannii* a distintos agentes estresantes entre los que se encontraban carbapenémicos como el imipenem, lo cual provocó un aumento en la secreción de OMVs en cuyo interior se encontraron alrededor de 277 proteínas, entre ellas, beta-lactamasas

funcionales que eran capaces de brindar efecto protector en consorcios polimicrobianos [85, 90].

La protección poblacional de las OMVs también se ha registrado en bacterias como *E. coli*, en la cual se observó que los cultivos bacterianos que fueron sometidos a diferentes concentraciones de tres antibióticos beta-lactámicos distintos (ampicilina, cefotaxima y cefoperazona) y a los cuales se les adicionó diferentes concentraciones de OMVs, tuvieron un crecimiento similar al compararlos con aquellos cultivos sin antibiótico. Por su parte, el primer informe de la presencia de *bla*_{NDM-1} en OMVs se hizo en aislados de *P. aeruginosa* por Ciofu *et al.* [90] lo que dio pie a estudios posteriores que mostraron que las OMVs de diferentes bacterias pueden incorporar esta metalo-beta-lactamasa activa, así como los

genes que la codifican. En *S. maltophilia*, se purificaron OMVs después de la exposición a carbapenémicos, las cuales tenían efecto contra beta-lactámicos como imipenem, ticarcilina y amoxicilina causado principalmente por el contenido luminal de beta-lactamasas con actividad carbapenemasa [91, 92].

El papel de las OMVs como contribuyentes en la resistencia no se limita al acarreo de genes *bla*, sino también al acarrear a las enzimas activas que, como es el caso de la NDM, pueden mediar la resistencia a los carbapenémicos al convertirse en el objetivo de los fármacos e ingresarlos al lumen vesicular mediado por porinas para su posterior degradación enzimática por beta-lactamasas funcionales tipo OXA provocando así el agotamiento del

fármaco en el medio antes de llegar a la bacteria como ha sido reportado en *Acinetobacter* y *Pseudomonas* [65, 50, 83, 92].

La participación de las OMVs en la resistencia es un campo abierto para explorar debido a su amplia participación en múltiples funciones que van desde la eliminación de proteínas mal plegadas e inactivas, así como la diseminación de enzimas activas que pueden participar en la protección de poblaciones de bacterias ante los antibióticos, y de plásmidos portadores de genes de resistencia entre otros (Figura 3). No obstante, aún se desconoce los efectos de la presión de selección ejercida por los diferentes antibióticos en el cargo de las OMVs en distintos géneros y especies bacterianas que portan diferentes tipos de beta-lactamasas.

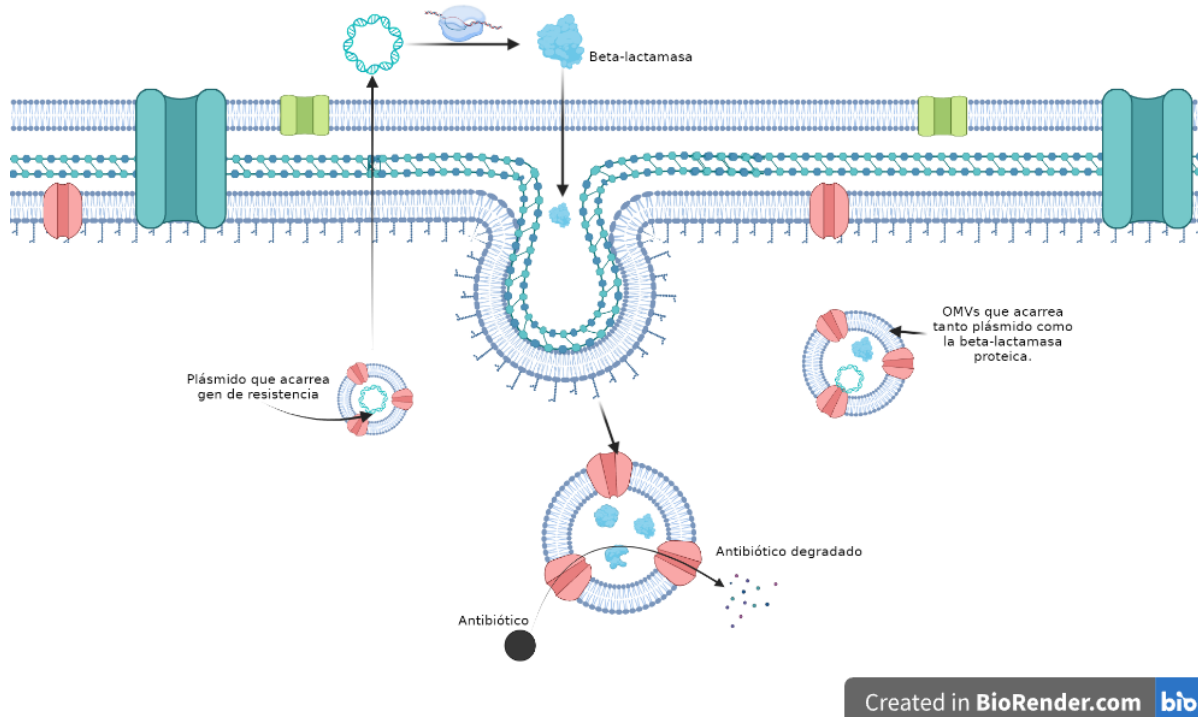


Figura 3. Representación esquemática de la participación de las OMVs en la resistencia antimicrobiana. Creado con Biorender.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Si bien el desarrollo natural de la resistencia a los antibióticos es un fenómeno conocido, desde un enfoque “One-health”, la resistencia a los antibióticos se ha convertido en un problema de salud humana, animal y ambiental, debido al uso inadecuado de antibióticos y la constante propagación de resistencia. La resistencia bacteriana está teniendo un impacto en el tratamiento de las infecciones adquiridas no solo a nivel comunitario, donde los antibióticos empleados de rutina ya no son efectivos, sino también a nivel hospitalario, en donde el impacto de la resistencia es aún mayor, conduciendo a fracasos terapéuticos y un aumento en la mortalidad

Durante décadas, a pesar de los intensos esfuerzos por el descubrimiento de fármacos, no se han desarrollado nuevas clases de antibióticos, debido a los altos costos asociados con la obtención de antibióticos efectivos y la rápida aparición de microorganismos resistentes a nuevos fármacos. Por lo que en los últimos años se han explorado nuevas alternativas al uso de antibióticos, como la terapia con bacteriófagos, el uso de péptidos antimicrobianos, y el silenciamiento de genes esenciales y responsables de la resistencia. No obstante, todas estas alternativas siguen en proceso de investigación y aún no podemos utilizarlas para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos multidrogaresistentes, sobre todo en hospitales. Esta revisión nos muestra la importancia de conocer los diferentes mecanismos de

adquisición y diseminación de resistencia a los antibióticos en microorganismos causantes de infecciones severas como *A. baumannii* y *P. aeruginosa*.

Como se ha mostrado en esta revisión, estos mecanismos no se limitan solo a la transferencia de genes, sino que también incluyen la liberación de beta-lactamasas activas mediante OMVs. Estas vesículas no solo protegen a la bacteria productora de beta-lactamasas, sino también a las poblaciones cercanas a ella, lo cual complica aún más el tratamiento. Es importante tener en cuenta que la adquisición de estos mecanismos de resistencia también puede afectar el *fitness* de las bacterias, lo cual podría ser beneficioso y contribuir para su contención; por otro lado, conocer el papel que juegan la OMVs en la resistencia abre un campo importante para búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento y contención de la resistencia a los antibióticos.

Este conocimiento también servirá para establecer estrategias que nos permitan el control de la resistencia a antibióticos. Sin embargo, hasta que ese momento llegue, se deberán seguir implementando técnicas de prevención de infecciones, como el lavado de manos, la detección e identificación adecuada de microorganismos, el uso adecuado de los antibióticos con base a perfiles de sensibilidad, y el monitoreo constante de la resistencia en los microorganismos, especialmente los causantes de infecciones nosocomiales alrededor del mundo, en particular, aquellos que causan un mayor número de muertes en las unidades hospitalarias, como *A. baumannii* y *P.*



aeruginosa.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

[1]. Kakati B, Agarwal S, Gupta S. Emerging issues regarding management of MDR Non-Fermenting Gram Negative ventilator associated pneumonia in a Rural Catering Tertiary Care Hospital. J Med Sci Clin Res [Internet]. 2015; 4: 13232-13238. Disponible en:

<http://jmscr.igmpublication.org/home/index.php/archive/91-volume-4-issue-10-oct-2016/1199-emerging-issues-regarding-management-of-mdr-non-fermenting-gram-negative-ventilator-associated-pneumonia-in-a-rural-catering-tertiary-care-hospital>

[2]. Bitew A. High Prevalence of Multi-Drug Resistance and Extended Spectrum Beta Lactamase Production in Non-Fermenting Gram-Negative Bacilli in Ethiopia. Infectious diseases. 2019; 12, 1178633719884951. Disponible en:

<https://doi.org/10.1177/1178633719884951>

[3]. de-Las-Casas-Cámara G, Giráldez-García C, Adillo-Montero MI, Muñoz-Egea MC, Martín-Ríos MD. Impact of removing sinks from an intensive care unit on isolations by Gram-negative non-fermenting bacilli in patients with invasive mechanical ventilation. Med Clin (Barc). 2019 Apr 5;152(7):261-263.

Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.06.023>

[4]. Chiu C, Li M, Ko W, Li C, Chen P, Chang C, Lee N, Lee C. Clinical impact of Gram-negative nonfermenters on adults with community-onset bacteremia in the emergency department. Journal of microbiology, immunology, and infection. 2015; 48(1), 92–100. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.08.004>

[5]. Fariñas M, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31(6): 402-409. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.03>

[6]. Chawla K, Vishwanath S, Munim F. Nonfermenting Gram-negative Bacilli other than *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Spp. Causing Respiratory Tract Infections in a Tertiary Care Center. Journal of global infectious diseases, 5(4): 144–148. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/0974-777X.121996>

[7]. Wong D, Nielsen T, Bonomo R, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges. Clinical microbiology reviews. 2017; 30(1): 409–447. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-16>

[8]. Lupo A, Haenni M, Madec J. Antimicrobial



Resistance in *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas* spp. Microbiology spectrum. 2018; 6(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0007-2017>

[9]. Almasaudi S. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. Saudi journal of biological sciences. 2018; 25(3): 586–596. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.02.009>

[10]. Hernández A, Yagüe G, García V, Simón M, Moreno P, Canteras, Gómez J. Infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente incluido carbapenémicos: factores predictivos y pronósticos. Estudio prospectivo 2016-2017. Rev Esp Quimioter, 2018; 31(2): 123-130. Disponible en: <https://seq.es/abstract/rev-esp-quimioter-2018-march-21-2/>

[11]. Paz-Zarza V, Mangwani-Mordani S, Martínez-Maldonado A, Álvarez-Hernández D, Solano-Gálvez S, Vázquez-López R. *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. Revista chilena de infectología. 2019; 36(2): 180-189. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000200180>

[12]. Diggle S, Whiteley M. Microbe Profile: *Pseudomonas aeruginosa*: opportunistic pathogen and lab rat. Microbiology (Reading, England). 2020; 166(1): 30–33. Disponible en: <https://doi.org/10.1099/mic.0.000860>

[13]. Wilson M, Pandey S. *Pseudomonas aeruginosa*. In StatPearls. StatPearls

Publishing. 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557831/>

[14]. Moradali M, Ghods S, Rehm B. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2017; 7: 39. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00039>

[15]. Fariñas M, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multiresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2013; 31(6): 402–409. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.03.016>

[16]. Vijayakumar S, Mathur P, Kapil A, Das B, Ray P, Gautam V, Sistla S, Parija S C, Walia K, Ohri VC, Subramani K, Ramya I, Veeraraghavan B. Molecular characterization & epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* collected across India. The Indian journal of medical research. 2019; 149(2): 240–246. Disponible en: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2085_17

[17]. Harding C, Hennon S, Feldman M. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. Nature reviews. 2018; 16(2): 91–102. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.148>

[18]. Tiku V. *Acinetobacter baumannii*: Virulence Strategies and Host Defense Mechanisms. DNA and cell biology. 2022;



41(1): 43–48. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/dna.2021.0588>

[19]. Bello-López E, Rocha-Gracia R, Castro-Jaimes S, Cevallos M, Vargas-Cruz M, Verdugo-Yocupicio R, Sáenz Y, Torres C, Gutiérrez-Cázar Z, Arenas-Hernández M, Lozano-Zarain P. Antibiotic resistance mechanisms in *Acinetobacter* spp. strains isolated from patients in a pediatric hospital in Mexico. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2020; 23: 120–129. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.08.014>

[20]. Tavares L, Cunha M, de Vasconcellos F, Bertani A, de Barcellos T, Bueno M, Santos C, Sant'Ana D, Ferreira A, Mondelli A, Montelli A, Sadatsune T, Sacchi C, Gonçalves C, Tibas-Casas M, Camargo C. Genomic and Clinical Characterization of IMP-1-Producing Multidrug-Resistant *Acinetobacter bereziniae* Isolates from Bloodstream Infections in a Brazilian Tertiary Hospital. *Microb Drug Resist*. 2020; 26(11): 1399-1404. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0210>

[21]. Castro-Jaimes S, Bello-López E, Velázquez-Acosta C, Volkow-Fernández P, Lozano-Zarain P, Castillo-Ramírez S, Cevallos M. Chromosome Architecture and Gene Content of the Emergent Pathogen *Acinetobacter haemolyticus*. *Frontiers in microbiology*. 2020; 11: 926. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00926>

[22]. Castillo-Ramírez S, Mateo-Estrada V, Gonzalez-Rocha G, Opazo-Capurro A. Phylogeographical Analyses and Antibiotic Resistance Genes of *Acinetobacter johnsonii*

Highlight Its Clinical Relevance. *mSphere*. 2020; 5(4): e00581-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00581-20>

[23]. Organización Mundial de la Salud. Comunicado de Salud. 2017. Disponible en: www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed

[24]. Remolina S, Conde C, Escobar J, Leal A, Bravo J, Saavedra S, de la Rosa Z, Sánchez N, Santana A, Cortés S, Acosta E, Quintero L, López M, Saavedra C. Tipos de carbapenemasas expresadas en *Klebsiella* spp., y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos en seis hospitales de alta complejidad de la Ciudad de Bogotá-Colombia. *Revista chilena de infectología: organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*. 2021; 38(5): 720–723. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s0716-10182021000500720>

[25]. Rodríguez C, Nastro M, Vay C, Famiglietti A. *In vitro* activity of minocycline alone or in combination in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Journal of medical microbiology*. 2015; 64(10): 1196–1200. Disponible en: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000147>

[26]. Lima L, Silva B, Barbosa G, Barreiro E. (2020). β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *European journal of medicinal chemistry*. 2020; 208: 112829. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112829>

[27]. Ferrer R, Soriano A, Cantón R, Del Pozo



J, García-Vidal C, Garnacho-Montero J, Larrosa N, Rascado P, Salavert M, Pintado V, Pellicer B, Badía X. Revisión sistemática de la literatura y análisis de expertos sobre los factores de riesgo asociados a infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos en pacientes adultos en España. Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia. 2021; 34(4): 298–307. Disponible en: <https://doi.org/10.37201/req/034.2021>

[28]. Tyers M, Wright G. Drug combinations: a strategy to extend the life of antibiotics in the 21st century. Nature reviews. Microbiology. 2019; 17(3): 141–155. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0141-x>

[29]. Lee C, Lee J, Park M, Park K, Bae I, Kim Y, Cha C, Jeong B, Lee S. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2017; 7: 55. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055>

[30]. Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M, Giske C, Harbarth S, Hindler J, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson D, Rice L, Stelling J, Struelens M, Vatopoulos A, Weber J, Monnet D. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect.

2012; 18(3): 268–281. Disponible en: [doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x).

[31]. Kyriakidis I, Vasileiou E, Pana Z, Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance Mechanisms. Pathogens (Basel, Switzerland). 2021; 10(3): 373. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pathogens10030373>

[32]. Kanafani Z, Kanj S, Calderwood S, Hall K. *Acinetobacter* infection: Treatment and prevention. UpToDate. 2022. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acinetobacter-infection-treatment-and-prevention>

[33]. Zarate M, Barrantes D, Cuicapuza D, Velasquez J, Fernández N, Salvatierra G, Tamariz J. Frecuencia de resistencia a la colistina en *Pseudomonas aeruginosa*: primer reporte en el Perú. Rev peruana de medicina experimental y salud pública. 2021; 38(2): 308–312. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.6977>

[34]. O'Donnell J, Putra V, Lodise T. Treatment of patients with serious infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: How viable are the current options? Pharmacotherapy. 2021; 41: 762–780. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/phar.2607>

[35]. Falcone M, Tiseo G, Leonildi A, Della-Sala L, Vecchione A, Barnini, Farcomeni A, Menichetti F. Cefiderocol- Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*.



Antimicrob Agents Chemother. 2022; 66(5): e0214221. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/aac.02142-21>

[36]. Cox G, Wright G. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. IJMM. 2013; 303(6-7): 287–292. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.009>

[37]. van Duijkeren E, Schink A, Roberts M, Wang Y, Schwarz S. Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. Microbiology spectrum. 2018; 6(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0019-2017>

[38]. Naziri Z, Derakhshandeh A, Soltani A, Poormaleknia M, Azimzadeh N. Treatment Failure in Urinary Tract Infections: A Warning Witness for Virulent Multi-Drug Resistant ESBL- Producing Escherichia coli. Infec and drug resistance. 2020; 13: 1839–1850. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IDR.S256131>

[39]. Softley C, Zak K, Bostock M, Fino R, Zhou R, Kolonko M, Mejdi-Nitiu R, Meyer H, Sattler M, Popowicz G. Structure and Molecular Recognition Mechanism of IMP-13 Metallo- β -Lactamase. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2020; 64(6): e00123-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.00123-20>

[40]. Partridge S, Kwong S, Firth N, Jensen S. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. Clin microbiology reviews. 2018; 31(4): e00088-17. Disponible

en: <https://doi.org/10.1128/CMR.00088-17>

[41]. Evans B, Amyes S. OXA β -lactamases. Clin microbiology reviews. 2014; 27(2): 241–263. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/CMR.00117-13>

[42]. Vrancianu C, Gheorghe I, Czobor I, Chifiriuc M. Antibiotic Resistance Profiles, Molecular Mechanisms and Innovative Treatment Strategies of *Acinetobacter baumannii*. Microorganisms. 2020; 8(6): 935. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8060935>

[43]. Bush K, Bradford P. Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. Clinical microbiology reviews. 2020; 33(2): e00047-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/CMR.00047-19>

[44]. Yoon E, Jeong S. Mobile Carbapenemase Genes in *Pseudomonas aeruginosa*. Front in microbiology. 2021; 12: 614058. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.614058>

[45]. De Oliveira D, Forde B, Kidd T, Harris P, Schembri M, Beatson S, Paterson D, Walker M. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. Clin Microbiol Rev. 2020; 33(3): e00181-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19>

[46]. Brink A. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. Curr Opin Infect Dis. 2019; 32(6): 609-616. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000608>



- [47]. Salgado-Camargo A, Castro-Jaimes S, Gutierrez-Rios R, Lozano L, Altamirano-Pacheco L, Silva-Sanchez J, Pérez-Oseguera A, Volkow P, Castillo-Ramírez S, Cevallos M. Structure and Evolution of *Acinetobacter baumannii* Plasmids. *Front in microbiology*. 2020; 11: 1283. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01283>
- [48]. Carattoli A. Plasmids and the spread of resistance. *International journal of medical microbiology: IJMM*. 2013; 303(6-7): 298–304. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.001>
- [49]. Wang J, Zhou Z, He F, Ruan Z, Jiang Y, Hua X, Yu Y. The role of the type VI secretion system *vgrG* gene in the virulence and antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606. *PloS one*. 2018; 13(2): e0192288. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192288>
- [50]. Dong J, Liu C, Wang P, Li L, Zou Q. The type VI secretion system in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates and its roles in antimicrobial resistance acquisition. *Microbial pathogenesis*. 2022; 169: 105668. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105668>
- [51]. Rumbo C, Fernández-Moreira E, Merino M, Poza M, Mendez J, Soares N, Mosquera A, Chaves F, Bou G. Horizontal transfer of the OXA-24 carbapenemase gene via outer membrane vesicles: a new mechanism of dissemination of carbapenem resistance genes in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(7): 3084-3090. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.00929-10>
- [52]. Chatterjee S, Mondal A, Mitra S, Basu S. *Acinetobacter baumannii* transfers the *bla*_{NDM-1} gene via outer membrane vesicles. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72(8): 2201-2207. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx131>
- [53]. Dolejska M, Papagiannitsis C. Plasmid-mediated resistance is going wild. *Plasmid*. 2018; 99, 99–111. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2018.09.010>
- [54]. Millan, A. Evolution of Plasmid-Mediated Antibiotic Resistance in the Clinical Context. *Trends Microbiol*. 2018; 26(12): 978-985. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.06.007>
- [55]. López C, Prunotto A, Bahr G, Bonomo R, González L, Dal Peraro M, Vila A. Specific Protein-Membrane Interactions Promote Packaging of Metallo-β-Lactamases into Outer Membrane Vesicles. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2021; 65(10): e0050721. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.00507-21>
- [56]. Brovedan M, Cameranesi M, Limansky A, Morán-Barrio J, Marchiaro P, Repizo G. What do we know about plasmids carried by members of the *Acinetobacter* genus? *World J Microbiol Biotechnol*. 2020; 36(8): 109. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11274-020-02890-7>
- [57]. Coluzzi C, Garcillán-Barcia M, de la Cruz F, Rocha E. Evolution of Plasmid Mobility: Origin and Fate of Conjugative and



Nonconjugative Plasmid. *Molecular biology and evolution*. 2022; 39(6): msac115. Disponible en:

<https://doi.org/10.1093/molbev/msac11>

[58]. López C, Ayala J, Bonomo R, González L, Vila, A. Protein determinants of dissemination and host specificity of metallo- β -lactamases. *Nat communications*. 2019; 10(1): 3617. Disponible en:

<https://doi.org/10.1038/s41467-019-11615-w>

[59]. Björkman J, Andersson D. The cost of antibiotic resistance from a bacterial perspective. *Drug Resist Updat*. 2000; 3(4): 237-245. Disponible en:

<https://doi.org/10.1054/drup.2000.0147>

[60]. Da Silva G, Domingues S. Interplay between Colistin Resistance, Virulence and Fitness in *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics* (Basel, Switzerland). 2017; 6(4): 28. <https://doi.org/10.3390/antibiotics6040028>

[61]. Zeng X, Lin J. Beta-lactamase induction and cell wall metabolism in Gram-negative bacteria. *Front. Microbiol*. 2013; 4: 128. Disponible en:

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00128>

[62]. Hernando-Amado S, Sanz-García F, Blanco P, Martínez J. Fitness costs associated with the acquisition of antibiotic resistance. *Essays in biochemistry*. 2017; 61(1): 37–48. Disponible en:

<https://doi.org/10.1042/EBC20160057>

[63]. Mahmoudi K, Ezrin A, Hadjipanayis C. Small extracellular vesicles as tumor biomarkers for glioblastoma. *Molecular aspects of medicine*. 2015; 45: 97–102. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.06.008>

[64]. Schorey J, Cheng Y, Singh P, Smith V. Exosomes and other extracellular vesicles in host-pathogen interactions. *EMBO reports*. 2015; 16(1): 24–43. Disponible en:

<https://doi.org/10.15252/embr.201439363>

[65]. Toyofuku M, Nomura N, Eberl L. Types and origins of bacterial membrane vesicles. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17: 13–24. Disponible en:

<https://doi.org/10.1038/s41579-018-0112-2>

[66]. Furuyama N, Sircili M. Outer Membrane Vesicles (OMVs) Produced by Gram-Negative Bacteria: Structure, Functions, Biogenesis, and Vaccine Application. *BioMed research intern*. 2021: 1490732. Disponible en:

<https://doi.org/10.1155/2021/1490732>

[67]. Mozaheb N, Mingeot-Leclercq M. Membrane Vesicle Production as a Bacterial Defense Against Stress. *Frontiers in microbiology*. 2020; 11: 600221. Disponible en:

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.600221>

[68]. Roy R, You R, Chang C, Yang C, Lin N. Carboxy-Terminal Processing Protease Controls Production of Outer Membrane Vesicles and Biofilm in *Acinetobacter baumannii*. *Microorganisms*. 2021; 9(6): 1336. Disponible en:

<https://doi.org/10.3390/microorganisms9061336>

[69]. Uddin M, Dawan J, Jeon G, Yu T, He X, Ahn J. The Role of Bacterial Membrane Vesicles in the Dissemination of Antibiotic Resistance and as Promising Carriers for Therapeutic Agent Delivery. *Microorganisms*. 2020; 8(5): 670. Disponible en:



<https://doi.org/10.3390/microorganisms8050670>

[70]. Kulp A, Kuehn M. Biological functions and biogenesis of secreted bacterial outer membrane vesicles. Annual review of microbiology. 2010; 64: 163–184. Disponible en:

<https://doi.org/10.1146/annurev.micro.091208.073413>

[71]. Deatherage B, Cookson B. Membrane vesicle release in bacteria, eukaryotes, and archaea: a conserved yet underappreciated aspect of microbial life. Infection and immunity. 2012; 80(6): 1948–1957. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/IAI.06014-11>

[72]. Schwechheimer C, Kuehn M. Outer-membrane vesicles from Gram-negative bacteria: biogenesis and functions. Nat rev. Microbiology. 2015; 13(10): 605–619. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3525>

[73]. Florez C, Raab J, Cooke A, Schertzer J. Membrane Distribution of the Pseudomonas Quinolone Signal Modulates Outer Membrane Vesicle Production in *Pseudomonas aeruginosa*. mBio. 2017; 8(4): e01034-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/mBio.01034-17>

[74]. Malinverni J, Silhavy T. An ABC transport system that maintains lipid asymmetry in the gram-negative outer membrane. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106(19): 8009-8014. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.0903229106>

[75]. Higham S, Baker S, Flight K, Krishna A,

Kellam P, Reece S, Tregoning J. Intranasal immunisation with Outer Membrane Vesicles (OMV) protects against airway colonisation and systemic infection with *Acinetobacter baumannii*. The Journal of infection. 2023; S0163-4453(23)00122-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.02.035>

[76]. Shoberg, R., Thomas, D. Specific adherence of *Borrelia burgdorferi* extracellular vesicles to human endothelial cells in culture. Infection and immunity. 1993; 61(9): 3892–3900. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/iai.61.9.3892-3900.1993>

[77]. Veith P, Chen Y, Gorasia D, Chen D, Glew M, O'Brien-Simpson N, Cecil J, Holden J, Reynolds E. *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles exclusively contain outer membrane and periplasmic proteins and carry a cargo enriched with virulence factors. Journal of proteome research. 2014; 13(5): 2420–2432. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/pr401227e>

[78]. Jan A. Outer Membrane Vesicles (OMVs) of Gram-negative Bacteria: A Perspective Update. Front in microbiology. 2017; 8: 1053. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01053>

[79]. Horstman A, Kuehn M. Bacterial surface association of heat-labile enterotoxin through lipopolysaccharide after secretion via the general secretory pathway. J Biol Chem. 2002; 277(36): 32538-32545. Disponible en: <https://doi.org/10.1074/jbc.M203740200>

[80]. Jarzab M, Posselt G, Meisner-Kober N,



Wessler S. *Helicobacter pylori*-Derived Outer Membrane Vesicles (OMVs): Role in Bacterial Pathogenesis? *Microorganisms*. 2020; 8(9): 1328. Disponible en:

<https://doi.org/10.3390/microorganisms8091328>

[81]. Rueter C, Bielaszewska M. Secretion and Delivery of Intestinal Pathogenic *Escherichia coli* Virulence Factors via Outer Membrane Vesicles. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 91. Disponible en:

<https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00091>

[82]. Sartorio M, Pardue E, Feldman M, Haurat M. Bacterial Outer Membrane Vesicles: From Discovery to Applications. *Annu Rev Microbiol*. 2021; 75: 609-630. Disponible en:

<https://doi.org/10.1146/annurev-micro-052821-031444>

[83]. Liao Y, Kuo S, Chiang M, Lee Y, Sung W, Chen Y, Chen T, Fung C. *Acinetobacter baumannii* Extracellular OXA-58 Is Primarily and Selectively Released via Outer Membrane Vesicles after Sec-Dependent Periplasmic Translocation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(12): 7346-7354. Disponible en:

<https://doi.org/10.1128/AAC.01343-15>

[84]. Chatterjee S, Mondal A, Mitra S, Basu S. *Acinetobacter baumannii* transfers the *bla*_{NDM-1} gene via outer membrane vesicles. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72(8): 2201-2207. Disponible en:

<https://doi.org/10.1093/jac/dkx131>

[85]. Fulsundar S, Domingues S, Nielsen K M. Vesicle-Mediated Gene Transfer in *Acinetobacter baumannii*. *Methods Mol Biol*.

2019; 1946: 87-94. Disponible en:
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9118-1_9

[86]. Kim S, Park S, Im S, Lee J, Jung J, Gong T, Lazarte J, Kim J, Seo J, Kim J, Song J, Jung H, Kim G, Lee Y, Lim S, Jung T. Outer membrane vesicles from β -lactam-resistant *Escherichia coli* enable the survival of β -lactam-susceptible *E. coli* in the presence of β -lactam antibiotics. *Scientific reports*. 2018; 8(1): 5402. Disponible en:

<https://doi.org/10.1038/s41598-018-23656-0>

[87]. Bielaszewska M, Daniel O, Nyč O, Mellmann A. *In Vivo* Secretion of β -Lactamase-Carrying Outer Membrane Vesicles as a Mechanism of β -Lactam Therapy Failure. *Membranes*. 2021; 11(11): 806. Disponible en:

<https://doi.org/10.3390/membranes11110806>

[88]. Nguyen M, Joshi S. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*, and their importance in hospital-acquired infections: a scientific review. *J Appl Microbiol*. 2021; 131(6): 2715-2738. Disponible en:

<https://doi.org/10.1111/jam.15130>

[89]. Yun S, Park E, Lee S, Lee H, Choi C, Yi Y, Ro H, Lee J, Jun S, Kim H, Kim G, Kim S. Antibiotic treatment modulates protein components of cytotoxic outer membrane vesicles of multidrug-resistant clinical strain, *Acinetobacter baumannii* DU202. *Clinical proteomics*. 2018; 15: 28. Disponible en:

<https://doi.org/10.1186/s12014-018-9204-2>

[90]. Ciofu O, Beveridge TJ, Kadurugamuwa J, Walther-Rasmussen J, Højby N. Chromosomal beta-lactamase is packaged into membrane



vesicles and secreted from *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother. 2000; 45(1): 9-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/45.1.9>

[91]. Devos S, Stremersch S, Raemdonck K, Braeckmans K, Devreese B. Intra- and Interspecies Effects of Outer Membrane Vesicles from *Stenotrophomonas maltophilia* on β -Lactam Resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60(4): 2516-2518. Disponible en:

<https://doi.org/10.1128/AAC.02171-15>

[92]. Kim S, Lee J, Park S, Lee A, Jung J, Chun J, Lazarte J, Kim J, Seo J, Kim J, Song J, Ha M, Thompson K, Lee C, Jung M, Jung T. The Importance of Porins and β -Lactamase in Outer Membrane Vesicles on the Hydrolysis of β -Lactam Antibiotics. Int J Mol Sci. 2020; 21(8): 2822. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21082822>

