

3. Resistencia a antibióticos.

La importancia como patógeno humano de *Acinetobacter baumannii* (Ab en adelante) se debe a diversos factores antes comentados, pero en las tres últimas décadas es motivo de preocupación el gran incremento de la resistencia a antibióticos. La habilidad de *Acinetobacter* de adquirir mecanismos de resistencia a antibióticos se debe fundamentalmente a la plasticidad de su genoma y a los efectos en la patogénesis.

Ab puede persistir largos periodos de tiempo en ambientes hospitalarios, lo que ha favorecido la ganancia de resistencias y aparición de cepas multirresistentes (MDR). Los mecanismos de resistencia se exponen en la **figura 3** y serán comentados y relacionados con los datos del estudio a lo largo del review.

Los genes determinantes de la resistencia no solo se encuentran en el cromosoma sino que aparecen en forma de plásmidos e islas de patogenicidad lo que facilita la transferencia horizontal de genes. Las funciones principales son reducir la acumulación de antibióticos en el interior celular combinando la disminución del número de porinas junto con el aumento de número y actividad de las bombas de expulsión. La activación de las bombas es un proceso dependiente de energía que es compensado por la supervivencia de la bacteria en un alto número de sustratos.

Los transportadores de expulsión de drogas representan una protección evolutiva y se subdividen en diferentes familias que incluyen:

- **Superfamilia ABC:** Consiste en transportadores de entrada y salida de sustancias donde para funcionar como bombas de flujo es necesario la hidrólisis de ATP. Están formados por dos dominios integrales de membrana y dos dominios citoplasmáticos, los tipos que internalizan solutos poseen además un dominio extracelular que funciona como receptor de sustancias. Estos canales están asociados con fenotipos bacterianos que presentan resistencia a antibióticos.
- **Superfamilia MF:** Son transportadores de membrana involucrados en el simporte, antiporte y uniporte de sustratos compuestos por una sola proteína. Se han identificado cinco grupos encargados de resistencia a drogas, entrada de azúcares, internalización de intermediarios del ciclo de Krebs, antiporte de fosfato y entrada de oligosacáridos. En los casos de resistencia a antibióticos se ha demostrado como contienen 12-14 segmentos extracelulares, que dependiente de fuerza proton motriz permite la expulsión de antibióticos. Ej: tet(A) y tet (B).
- **Familia SMR:** Esta familia de “small multidrug resistance” son transportadores secundarios de alrededor de 110 aminoácidos de longitud con cuatro dominios transmembrana. Utilizan la fuerza protón motriz.
- **Superfamilia MATE:** Transportadores de expulsión de compuestos tóxicos y antibióticos compuestos por 450 aminoácidos de longitud y 12 dominios transmembrana. Utilizan gradiente electroquímico de Na^+ o H^+ . Ej: AdeM
- **Superfamilia RND:** Son transportadores en la membrana interna, dependientes de fuerza protón motriz, actúan de forma colaborativa con proteínas de membrana externa (Omps) para permitir la expulsión de antibióticos a través de la membrana interna y externa.

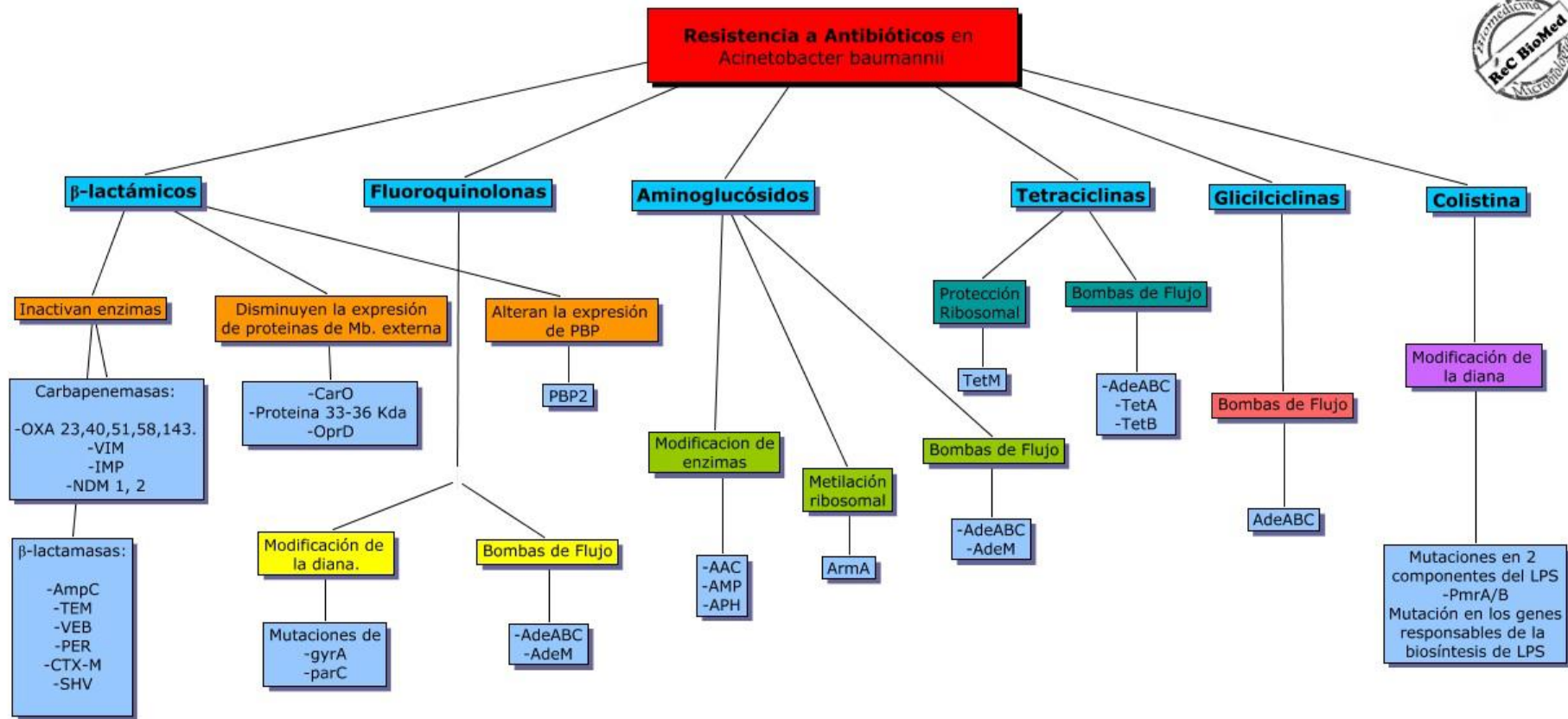
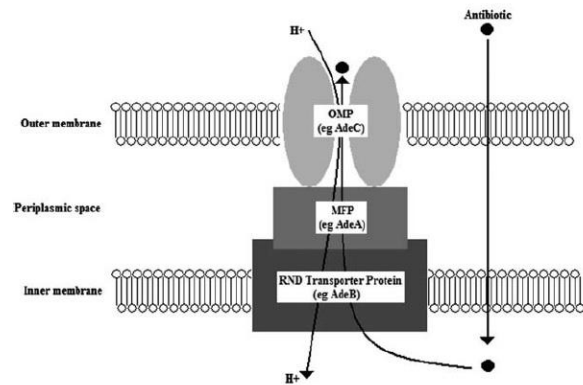


Figura 3. Principales efectos y genes involucrados en la resistencia a antibióticos.

3.1. Principales mecanismos de Resistencia a Antibióticos basados en la expresión de proteínas de membrana externa.

1. Bombas de Flujo.

- **AdeABC:** Esta bomba de flujo forma parte de los transportadores de la familia RND. Fue inicialmente identificado en cepas de *A. baumannii* BM4454 en el tracto urinario confiriendo resistencia a aminoglucosidos. Está compuesto por tres elementos, AdeB (12 segmentos transmembrana) y AdeA (Proteína de fusión de membranas) que se transcriben juntos y AdeC que es una proteína de membrana externa que se transcribe independiente. La expresión de los genes está regulado por un sistema de dos componentes llamado AdeRS. Se han demostrado como la pérdida o inactivación de genes AdeB producen la perdida de la resistencia a antibióticos mientras que los mismos procesos en AdeC no resultan en una disminución de resistencia.



- **Tet A/B:** Son bombas de flujo que funcionan como transportadores específicos asociados a la resistencia a tetraciclina. Pertenecen al grupo de la superfamilia MF. Mientras que los genes tet(A) confieren resistencia a tetraciclina, tet(B) lo hace a tetraciclina y a minociclina. Es un mecanismo de resistencia que aparece por transferencia horizontal de genes entre bacterias que comparten un mismo nicho ecológico. En el tratamiento en infecciones producidas por *A. baumannii* MDR se utiliza una glicilciclina, un derivado de minociclina denominado tigeciclina

2. Inactivan enzimas.

- **Carbapenemasas:** En este review nos centraremos en las carbapenemasas OXA, que son un tipo de β -lactamasas clase D (confieren resistencia a ampicilina y a cefalotina y son pobremente inhibidas por ácido clavulánico). El primer tipo de carbapenemasa de este tipo fue OXA23 en 1985 y posteriormente también de gran relevancia OXA (40-51-58-143) codificados en plásmidos transferibles, lo que facilita la transferencia horizontal de estos genes. Están involucrados en la resistencia a Imipenem. La aparición de estas proteínas es muy variable según la región donde se realicen los estudios pero se ha demostrado el alto grado de prevalencia de OXA23. Hay gran homología entre éstas β -lactamasas, como ejemplo mencionar dos grupos OXA23-27 y OXA24-25-26 que presentan un 99% y 98% de homología en aminoácidos respectivamente aunque entre ambos grupos disminuye a 60%.

3. Proteínas de membrana externa como facilitadores de la entrada de antibióticos. Disminución en la expresión de estas proteínas deriva en un aumento de la resistencia a carbapenemas. Figura 4

La resistencia a carbapenémicos incluye diferentes mecanismos como son: Reducción de la permeabilidad de la membrana externa, acción de carbapenemasas y disminución de de la expresión de Pbps. La pérdida de un bajo número de Omps resultan en un aumento de la resistencia a imipenem y meropenem como podemos ver en los siguientes ejemplos.

- **CarO:** Es una proteína de 29 KDa involucrada en la resistencia a carbapenemas. Forma un canal (barril- β) en la membrana externa encargado de la captación selectiva de L-ornitina y otros aminoácidos básicos pero también de la entrada de carbapenemas. La expresión de CarO está regulada por la temperatura. La pérdida de esta proteína no sólo conlleva cambios en la permeabilidad a L-orn si no que las cepas muestran un aumento de la resistencia a carbapenemas. Se asocia con la resistencia a imipenem por no tener sitio de unión específico, funcionando como un canal inespecífico para este tipo de moléculas. El transportador Omp25 (De 25 KDa) parece tener las mismas propiedades pero no forma canales diferenciados.
- **Omp 33-36:** Proteínas implicadas en la resistencia a carbapenemas, concretamente a imipenem. Son porinas y al igual que CarO la disminución en la membrana externa implica la reducción de la permeabilidad. Estudios demuestran como una sobreexpresión de estas proteínas desenvocan en un aumento de sensibilidad a β -lactámicos.
- **OprD:** Es una proteína de la membrana externa de 43 KDa. Es una Porina que se asociaba a la resistencia a carbapenemas. Estudios más reciente han confirmado que la ausencia por si sola de esta proteína no es suficiente para generar resistencia a carbapenemas, estos estudios se han realizado mediante la ruptura de los genes que codifican a OprD con la consiguiente disminución de la expresión, se sometieron las cepas a microdiluciones de carbapenemas (Imipenem y meropenem) constatando que mostraban concentraciones minimas inhibitorias MICs similares a las cepas control con expresión normal de OprD.

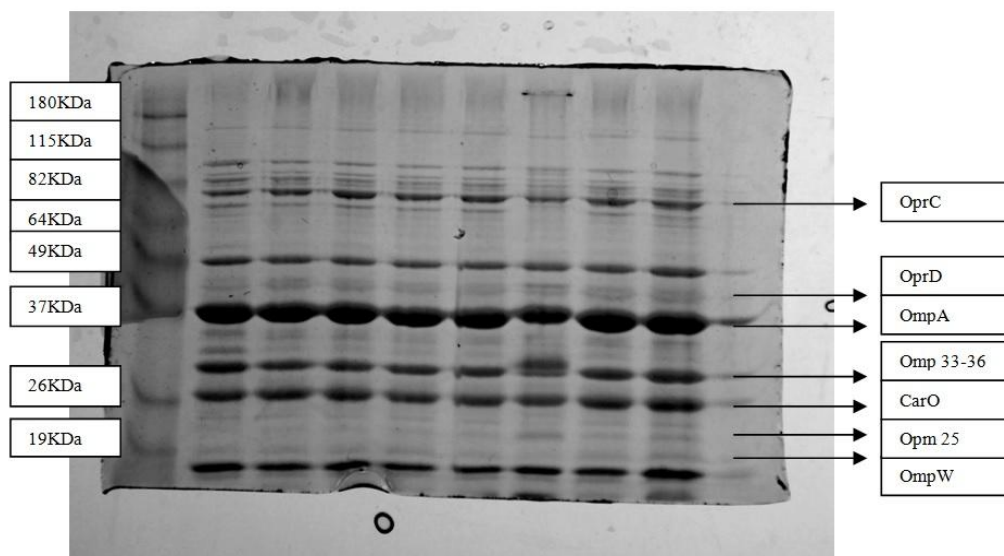


Figura 4. Principales Omps implicadas en la resistencia a antibióticos. Peso molecular orientativo