



## PUESTA AL DÍA EN MEDICINA INTENSIVA: INFECCIONES GRAVES POR GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

### Mecanismos de resistencia en bacterias gramnegativas



J.A. Lepe<sup>a,b,\*</sup> y L. Martínez-Martínez<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Universidad de Sevilla/CSIC/Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>b</sup> Departamento de Microbiología, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

<sup>c</sup> Unidad de Gestión Clínica de Microbiología, Hospital Universitario Reina Sofía; Departamento de Química Agrícola, Edafología y Microbiología, Universidad de Córdoba; Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España

<sup>d</sup> Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI); Centro de Investigación en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), España

Recibido el 19 de enero de 2022; aceptado el 13 de febrero de 2022

Disponible en Internet el 16 de marzo de 2022

#### PALABRAS CLAVE

Enterobacterias;  
*Pseudomonas aeruginosa*;  
*Acinetobacter baumannii*;  
*Stenotrophomonas maltophilia*;  
Resistencia;  
Antimicrobianos

**Resumen** Los *Enterobacterales* resistentes a carbapenémicos o productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y los no fermentadores resistentes a carbapenémicos presentan resistencia a muchos de los antimicrobianos comúnmente empleados en la práctica clínica, y han sido reconocidos por la Organización Mundial de la Salud como una prioridad crítica para el desarrollo de nuevos antimicrobianos. En esta revisión se abordarán los principales mecanismos de resistencia de los *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia* a betalactámicos, quinolonas, aminoglucósidos y polimixinas. Se presentará información actualizada sobre la importancia en la resistencia de mecanismos de modificación de antimicrobianos (incluyendo betalactamasas de clase C de espectro extendido, carbapenemasas y enzimas modificadoras de aminoglucósidos), alteraciones de la permeabilidad por trastornos en la expresión de porinas o del lipopolisacárido, producción de bombas de expulsión activa, alteraciones de la diana o protección de la misma y expresión de sistemas de doble componente.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Enterobacterales;  
*Pseudomonas aeruginosa*;  
*Acinetobacter baumannii*;

#### Resistance mechanisms in Gram-negative bacteria

**Abstract** *Enterobacterales* resistant to carbapenems or producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL) and non-fermenters resistant to carbapenems present resistance to many of the antimicrobials commonly used in clinical practice, and have been recognized by the World Health Organization as a critical priority for the development of new antimicrobials.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Josea.lepe.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:Josea.lepe.sspa@juntadeandalucia.es) (J.A. Lepe).

*Stenotrophomonas maltophilia*;  
Resistance;  
Antimicrobial agents

In this review, the main mechanisms of resistance of *Enterobacteriales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia* to  $\beta$ -lactams, quinolones, aminoglycosides and polymyxins will be addressed. Updated information will be presented on the importance in resistance of antimicrobial modification mechanisms (including class C or extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, carbapenemases and aminoglycoside-modifying enzymes), permeability alterations due to porin or lipopolysaccharide expression disorders, production of active efflux pumps, target alterations or protection, and expression of two-component systems.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

## Introducción

La resistencia a los antimicrobianos es uno de los principales problemas de salud a nivel global, en especial cuando se consideran los microorganismos multirresistentes. La Organización Mundial de la Salud ha hecho pública una lista de prioridades en relación con bacterias para las que se necesitan con urgencia nuevos antimicrobianos, y en la misma se reconocen como de prioridad crítica a los *Enterobacteriales* resistentes a carbapenémicos o productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y a los no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) resistentes a carbapenémicos<sup>1</sup>. Estos microorganismos, además, suelen presentar resistencia a otros grupos/familias de antimicrobianos comúnmente empleados en la práctica clínica. En este manuscrito se abordan, de forma sucinta, los principales mecanismos de resistencia de *Enterobacteriales*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y, también, *Stenotrophomonas maltophilia*.

## Enterobacteriales

### Resistencia a betalactámicos

El principal mecanismo de resistencia a betalactámicos en *Enterobacteriales* es la producción de betalactamasas, enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico impidiendo su actividad antibacteriana<sup>2,3</sup>. Atendiendo a su estructura molecular, se conocen cuatro grupos de betalactamasas (A, B, C y D)<sup>4</sup>. La actividad enzimática depende de un residuo de serina en las clases A, C y D, y de uno o dos iones de cinc en la clase B, por lo que estas últimas se denominan también metalobetalactamasas<sup>5</sup>. Por otra parte, las betalactamasas se pueden clasificar atendiendo a su capacidad para hidrolizar distintos sustratos y a su inhibición por diferentes compuestos en tres grupos funcionales: 1, 2 y 3 (tabla 1)<sup>6,7</sup>. Si se consideran aspectos clínicos, las enzimas de mayor interés en enterobacterias corresponden a tres grupos: BLEE, enzimas de clase C y carbapenemases<sup>2,3</sup>.

Las BLEE son enzimas de clase A que degradan penicilinas, cefalosporinas (salvo cefamicinas) y monobactámicos; con frecuencia están codificadas por genes plasmídicos<sup>8</sup>.

Habitualmente se inhiben por ácido clavulánico, tazobactam, sulbactam y nuevos inhibidores<sup>7</sup> (fig. 1). Desde un punto de vista estructural hay un amplísimo número de familias, siendo TEM, SHV (relacionadas con una enzima cromosómica intrínseca —sin perfil BLEE— de *Klebsiella pneumoniae*) y CTX-M (en particular CTX-M-15 y CTX-M-14) las más importantes<sup>9,10</sup>. Entre otros, los clones de *Escherichia coli* con tipo de secuencia (ST) ST131 o de *K. pneumoniae* ST11 y ST405 están implicados en la diseminación mundial de CTX-M-15<sup>11-13</sup>.

Las betalactamasas de la clase molecular C incluyen tanto enzimas AmpC codificadas por genes cromosómicos<sup>14</sup> como variantes codificadas por plásmidos (cefamicinas plasmídicas)<sup>15</sup>. Como norma, no se inhiben por ácido clavulánico (ni tazobactam, ni sulbactam) pero sí por nuevos inhibidores como avibactam<sup>16</sup>. En muchas especies (no así en *E. coli*) la producción de AmpC cromosómica está regulada por un complejo sistema de genes; en condiciones basales, hay una baja producción de AmpC (estado de represión), pero ciertos betalactámicos pueden inducir con mayor o menor eficacia la producción de la enzima, y cuando desaparece el compuesto, cesa dicha inducción<sup>16,17</sup>. Las mutaciones en genes reguladores<sup>17</sup> pueden determinar que se produzca una alta producción de enzima incluso si no hay betalactámico inductor, por lo que las cepas correspondientes se denominan desreprimidas<sup>18</sup>. La mayoría de las cefamicinas plasmídicas se producen a alto nivel<sup>15</sup>. El nivel de resistencia del microorganismo a cada betalactámico depende de la cantidad de enzima (capacidad de inducción del betalactámico o estado de desrepresión enzimática) y de la resistencia de cada compuesto a la hidrólisis enzimática<sup>14</sup>. Las enzimas de clase C pueden degradar penicilinas y cefalosporinas como cefotaxima y ceftazidima, y aunque no hidrolizan los carbapenémicos de forma eficaz (salvo alguna excepción, como CMY-10 o ACT-28), cuando la enzima se hiperproduce en cepas con mecanismos adicionales (ver más adelante) puede alcanzarse un nivel de resistencia de importancia clínica<sup>19</sup>.

Las betalactamasas con actividad carbapenemasa de clase A tienen como principales representantes a las de la familia KPC, y en menor medida GES (no todas sus variantes tienen actividad carbapenemasa), SME, IMI y otras variantes<sup>20-22</sup>. Las KPC tienen distribución universal

**Tabla 1** Clasificación de betalactamasas de interés clínico

Grupo funcional <sup>a</sup>	Clase molecular	Sustratos de referencia	Inhibición		Tipo de enzima	Ejemplos (familias/representantes)
			AC-TZB	EDTA		
<b>1</b>	<b>C</b>	<b>Cefalosporinas</b>	–	–	<b>Cefalosporinas cromosómicas</b> <b>Cefamicinasas plasmídicas</b>	<b>AmpCs</b> <b>FOX, DHA, ACT...</b>
2a	A	Penicilinas	+	–	Penicilinasas	PC1
2b	A	Penicilinas	+	–	Penicilinasas de amplio espectro	TEM-1, SHV-1
<b>2be</b>	<b>A</b>	<b>Cefalosporinas-EE</b> <b>Monobactámicos</b>	<b>+</b>	<b>–</b>	<b>BLEE</b>	<b>TEM, SHV, CTX-M...</b>
2br	A	Penicilinas	–	–	TEM resistentes a inhibidores	TEM-30...
2ber	A	Cefalosporinas-EE Monobactámicos	–	–	BLEE resistentes a inhibidores	TEM-50...
2c	A	Carbenicilina	+	–	Penicilinasas	PSE-1
2ce	A	Carbenicilina Cefepima	+	–	Penicilinasas- cefepimasas	RTG-4
2d	D	Oxacilina	±	–	Oxacilinasas	OXA-1, OXA-10...
2de	D	Cefalosporinas-EE	±	–	Oxacilinasas de espectro extendido	OXA-11...
<b>2df</b>	<b>D</b>	<b>Carbapenémicos</b>	<b>±</b>	<b>–</b>	<b>Carbapenemasas tipo OXA</b>	<b>OXA-23, OXA-48...</b>
2e	A	Cefalosporinas-EE	+	–	Carbapenemasas	CepA
<b>2f</b>	<b>A</b>	<b>Carbapenémicos</b>	<b>±</b>	<b>–</b>	<b>Carbapenemasas</b>	<b>KPC, IMI, GES-6...</b>
<b>3</b>	<b>B</b>	<b>Carbapenémicos</b>	<b>–</b>	<b>+</b>	<b>Carbapenemasas</b>	<b>IMP, VIM, NDM... L1, CphA...</b>

AC/TZB: ácido clavulánico/tazobactam; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; Cefalosporinas-EE: cefalosporinas de espectro expandido; Cefalosporinas-1G: cefalosporinas de primera generación.

Los grupos de especial importancia<sup>6,7</sup> aparecen en **negrita**.

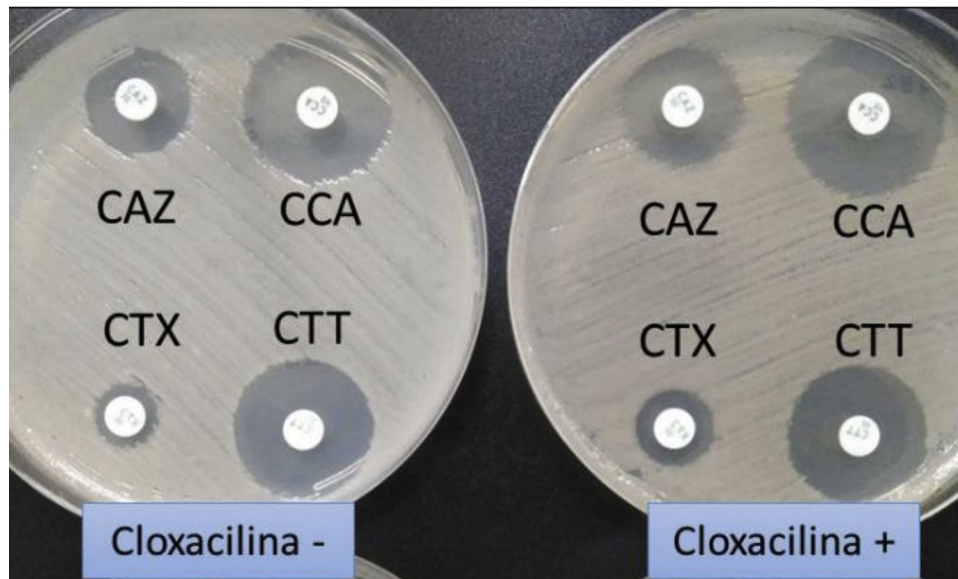
<sup>a</sup> La última clasificación funcional no incluye un grupo 4 previamente reconocido que integraba enzimas mal caracterizadas

y, genéricamente, hidrolizan carbapenémicos, penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos; no se inhiben con ácido clavulánico (de hecho, lo hidrolizan) pero sí por avibactam, vaborbactam y relebactam. Se conocen hasta ahora casi 100 variantes de KPC, varias de las cuales (p.ej., KPC-31) ocasionan resistencia a ceftazidima-avibactam pero no hidrolizan eficientemente los carbapenémicos, generando así un fenotipo similar al de las BLEE<sup>23</sup> (fig. 2). El gen *bla<sub>KPC</sub>* forma parte del transposón Tn4401 (del que existen varias isoformas) y se vehicula por diversos plásmidos que también codifican genes de resistencia a otras familias de antimicrobianos. Se han identificado diversas especies de enterobacterias productoras de KPC, pero tienen especial importancia, por su frecuencia, los denominados clones de alto riesgo de *K. pneumoniae* ST258, ST14, ST15, ST307, etc.<sup>24</sup>.

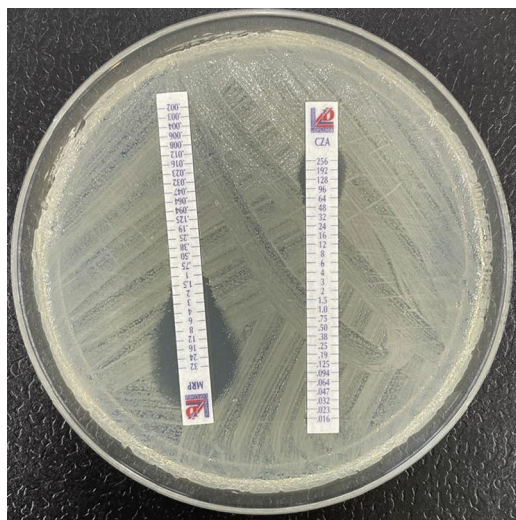
Las betalactamasas de clase B, o metalobetalactamasas, degradan los carbapenémicos y otros compuestos (penicilinas, cefalosporinas, pero no monobactámicos) por un mecanismo dependiente de Zn<sup>2+</sup>. Estas enzimas no se inhiben con los inhibidores actualmente disponibles. Aunque sí se inhiben con EDTA (u otros quelantes), ello no tiene utilidad desde el punto de vista terapéutico<sup>25</sup>. De las diferentes familias conocidas, en enterobacterias tienen una amplia

diseminación geográfica las NDM, de codificación plasmídica o cromosómica, en aislados de distintas especies (*E. coli* ST101 o ST131, *K. pneumoniae*...). También se han descrito cepas productoras de VIM, IMP u otras familias.

Las enzimas de clase D se conocen genéricamente como oxacilinasas porque hidrolizan *in vitro* este compuesto más eficientemente que las enzimas de las clases A o C<sup>26,27</sup>. Estructuralmente, son un grupo heterogéneo de betalactamasas que pueden comportarse como penicilinasas, betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas. Salvo excepciones, no se inhiben con ácido clavulánico, tazobactam o sulbactam; algunas de ellas (p.ej., grupo de OXA-48) se inhiben con avibactam. En *Enterobacteriales*, la carbapenemasa más relevante de entre las oxacilinasas es OXA-48, inicialmente identificada en *K. pneumoniae* en Turquía pero con amplia diseminación en la cuenca mediterránea y en otros países. Habitualmente, *bla<sub>OXA-48</sub>* se asocia a un plásmido conjugativo y a variantes de Tn1999 encontrados en diferentes ST de *K. pneumoniae* y otras especies. Aunque OXA-48 tiene poca capacidad de hidrólisis de cefalosporinas de espectro expandido, muchas cepas con esta enzima suelen producir también CTX-M-15, por lo que presentan resistencia a dichos compuestos<sup>28</sup>. Se han otras



**Figura 1** *Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasa de espectro extendido. En medio habitual (sin cloxacilina) se aprecia un menor diámetro de los halos de ceftazidima (CAZ) y cefotaxima (CTX) que de ambas cefalosporinas combinadas con ácido clavulánico (CCA y CTT, respectivamente). En medio con cloxacilina (que inhibiría la eventual presencia adicional de una betalactamasa —plasmídica en caso de *K. pneumoniae*— de clase C, no se observa un incremento de los halos, lo que descarta esa posibilidad.



**Figura 2** *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC-31, resistente a ceftazidima-avibactam (CZA) y con una CMI de meropenem menor de la que correspondería a la carbapenemasa convencional relacionada KPC-3.

descrito variantes relacionadas con OXA-48, como OXA-163 (con actividad frente a cefalosporinas de espectro expandido) u OXA-181.

Además de la producción de betalactamasas, la resistencia a betalactámicos en *Enterobacterales* se relaciona con otros mecanismos. La pérdida o la alteración estructural de las porinas (canales hidrófilos a través de los cuales los antimicrobianos alcanzan el interior de la bacteria) causan por sí mismas un pequeño incremento de resistencia que, en ausencia de otros mecanismos, tendría un limitado impacto clínico, pero que sí actúa sinérgicamente con

ellos incrementando la resistencia. El impacto es mayor cuando se pierden en una misma cepa sus distintas porinas: muchos clones de *K. pneumoniae* productores de BLEE o de carbapenemasas carecen ya de la porina OmpK35, por lo que la pérdida adicional de la segunda porina principal (OmpK36) causa un marcado incremento de la resistencia<sup>29</sup>. La pérdida de porinas es también relevante en otras especies, como *Enterobacter* spp.<sup>19</sup>; curiosamente, en *E. coli*, aunque se conocen múltiples detalles del papel de las porinas en la resistencia en la cepa de laboratorio K-12, disponemos de menos información cuando se consideran aislamientos clínicos. Las bombas de expulsión activa, que eliminan betalactámicos una vez que estos han penetrado en la bacteria, también contribuyen al aumento de la resistencia, pero su papel en el caso de los betalactámicos de mayor interés clínico es menos relevante que en comparación con otros antimicrobianos o con el que juegan en otros microorganismos (como se detalla al tratar de *P. aeruginosa*)<sup>30</sup>. La combinación de pérdida de porinas, hiperproducción de la bomba AcrB y la hiperexpresión de KPC-2 se ha relacionado con la resistencia a la nueva combinación meropenem-vaborbactam.

A diferencia de lo que ocurre en bacterias grampositivas como *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pneumoniae*, el papel de las alteraciones de las proteínas fijadoras de penicilina (PBP, por sus iniciales en inglés) en la resistencia de los *Enterobacterales* a betalactámicos es pequeño, aunque algunos estudios han indicado el interés de mutaciones en la PBP-3<sup>31</sup>.

### Resistencia a quinolonas

La resistencia a quinolonas en *Enterobacterales* se relaciona con múltiples mecanismos. Tradicionalmente, se ha





**Figura 3** *Klebsiella pneumoniae* con perfil de bajo nivel de resistencia a quinolonas. Obsérvese la resistencia a ácido nalidíxico (NAL) y la menor afectación de las quinolonas fluoradas, norfloxacin (NXN), levofloxacin (LVX) y ciprofloxacin (CIP).

prestado especial atención a la resistencia derivada de alteraciones en las topoisomerasas de tipo II (topoisomerasa II o ADN girasa y topoisomerasa IV). Estas ocurren como consecuencia de mutaciones en la llamada «región determinante de resistencia a quinolonas» (QRDR, por sus iniciales en inglés) de los genes *gyrA* (ADN-girasa) y *parC* (topoisomerasa IV). Menos importantes son las mutaciones en *gyrB* o *parE*. Una mutación única en *gyrA* causa incremento de la resistencia a las quinolonas no fluoradas (ácido nalidíxico) y bajo nivel de resistencia a las fluoradas (fig. 3), pero el nivel de resistencia a esta últimas se incrementa de forma paralela al del número de nuevas mutaciones que ocurran en *gyrA* y *parC*<sup>32</sup>.

Las alteraciones en las porinas (como en el caso de los betalactámicos) contribuyen al aumento del nivel de resistencia a quinolonas. Se ha comprobado también que las modificaciones del lipopolisacárido guardan relación con resistencia a estos compuestos. En relación con las bombas de expulsión activa, son de especial interés las de la familia RND (resistencia-nodulación-división) que se integran estructuralmente en sistemas de tres proteínas: la propia bomba, un canal de expulsión en la membrana externa y una proteína acopladora de las otras dos. Los sistemas RND eliminan múltiples compuestos, entre ellos quinolonas. El ejemplo mejor estudiado es el de AcrA-AcrB-TolC, cuya expresión contribuye al (bajo) nivel basal de resistencia<sup>30</sup>; este sistema se puede hiperexpresar por mutaciones en otros genes reguladores (operón *mar*, *acrR*...), aumentado, en consecuencia, el nivel de resistencia. Algunos de estos reguladores (*mar*) son capaces de conducir simultáneamente a la pérdida de una porina y a la hiperproducción de la bomba de expulsión<sup>33</sup>. La gran mayoría de cepas de *K. pneumoniae* poseen los genes cromosómicos *oqxAB*, que codifican un mecanismo de expulsión activa de quinolonas hidrófilas y otros compuestos.

Se han identificado varias familias de proteínas Qnr<sup>34</sup> codificadas por plásmidos que causan resistencia a quinolonas por un mecanismo de protección de la diana de estos

compuestos (topoisomerasas). Incluso, en varias especies, se han identificado genes cromosómicos intrínsecos de tipo *qnr*. Tras el descubrimiento de Qnr, se han identificado otros mecanismos de resistencia plasmídica relacionados con la producción de la acetilasa AAC(6')-Ib-cr, que afecta tanto a (algunas) quinolonas como a (algunos) aminoglucósidos o con la expresión QepA (bomba de expulsión activa). Estos mecanismos plasmídicos causan *per se* (muy) bajo nivel de resistencia, pero cuando se acumulan en la misma cepa o coinciden con mecanismos cromosómicos, el nivel sobrepasa los puntos de corte clínicos de resistencia<sup>35</sup>.

### Resistencia a aminoglucósidos

Los dos mecanismos fundamentales de resistencia a aminoglucósidos en *Enterobacterales* son la modificación enzimática de estos compuestos o la modificación de su diana<sup>36,37</sup>. También disponemos de información adicional sobre trastornos en la penetración en la bacteria o la eliminación activa por bombas de expulsión (AcrD)<sup>30</sup>.

Las enzimas modificadoras de aminoglucósidos se agrupan en tres grandes familias de nucleotidil (adenil)-transferasas, fosfo-transferasas o acetil-transferasas, con infinidad de variantes cada una, que transfieren a ciertas posiciones de las moléculas de aminoglucósidos AMP, fosfato o acetil-coenzima A, respectivamente, anulando su efecto antibacteriano<sup>36</sup>.

Cada enzima concreta afecta a ciertos aminoglucósidos, pero no a otros. Además, un mismo microorganismo puede producir múltiples enzimas de igual o diferente familia, por lo que los fenotipos de resistencia son difíciles de correlacionar con proteínas (genes) singulares. Para mayor complejidad, hay dos sistemas diferentes de nomenclatura de estas enzimas (para las proteínas y para sus genes). Las enzimas más frecuentemente halladas en *Enterobacterales* (la mayoría de estudios se refieren a *E. coli* y *K. pneumoniae* multirresistentes) suelen ser AAC(3)-IIa, AAC(3)-IVa, AAC(6')-Ib (con variantes que afectan a las quinolonas, como se ha reseñado antes), ANT(2'')-Ia, APH(3')-Ia, APH(3')-IIa, APH(3'')-Ib, ANT(2'')-Ia y ANT(3'')-Ia; debe tenerse en cuenta, en todo caso, que ciertas enzimas afectan a compuestos que, en la actualidad, tienen escaso interés clínico (p.ej., ANT3''-Ia afecta solamente a estreptomina y espectinomina)<sup>36</sup>. El nuevo compuesto plazomicina escapa a la práctica totalidad de este tipo de enzimas modificadoras<sup>38</sup>.

La modificación ribosómica como causa de resistencia a aminoglucósidos puede deberse a alteraciones en las proteínas del ribosoma o —más importante por su frecuencia— a la modificación de sitios específicos en el 16SrRNA por metiltransferasas (metilasas) de codificación plasmídica<sup>37</sup>. Hay dos grandes familias de estas metilasas: N7-G1405 (ArmA y variantes de Rmt) y N1-A1408 (NmpA). Las dos familias inactivan los aminoglucósidos de interés clínico (gentamicina, tobramicina, amikacina, e incluso plazomicina), ocasionando resistencia de alto nivel, y se diferencian entre sí por inactivar o no otros compuestos que raramente se usan en la práctica clínica actual. Mucha de la información disponible sobre este mecanismo de resistencia se refiere al estudio de cepas multirresistentes; en España, recientemente, se ha comprobado que el 5,1% de enterobacterias

productoras de carbapenemasa (principalmente, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*) producen metilasas, en particular RmtF<sup>39</sup>.

### Resistencia a polimixinas

Varias de las enterobacterias más frecuentemente aisladas en muestras clínicas presentan resistencia intrínseca a polimixinas, incluyendo *Proteus* spp., *Morganella*, *Providencia* spp., *Serratia marcescens* y *Hafnia alvei*.

Otras especies pueden desarrollar resistencia adquirida por diversos mecanismos, de los que el más importante es la modificación del lipopolisacárido (LPS) por la adición de diversas moléculas, más frecuentemente 4-amino-4-deoxi-L-arabinosa o galactosamina (mediada por genes cromosómicos) o fosfoetanolamina (por genes cromosómicos, o por los recientemente descubiertos genes plasmídicos de tipo *mcr*)<sup>40-42</sup>. Tras esta modificación, la carga negativa neta del LPS disminuye, con lo que se dificulta la interacción de las polimixinas con la bacteria. La importancia comparativa de otros mecanismos, como la producción de cápsula o bombas de expulsión activa, es secundaria.

Los genes cromosómicos que añaden los compuestos indicados se activan como consecuencia de mutaciones en sistemas de doble componente (constituidos por una proteína histidina-quinasa transmembrana sensora que se autofosforila en determinadas condiciones, y otra proteína citoplásmica que, cuando se fosforila, modula la expresión de distintos genes). Entre estos sistemas se incluyen PhoP-PhoQ, PmrA-PmrB y CrrA-CrrB<sup>40-42</sup>. En *K. pneumoniae*, las mutaciones de MgrB (una pequeña proteína transmembrana que en condiciones normales regula negativamente la actividad quinasa del sistema PhoP/PhoQ) son una de las principales causas de resistencia a polimixinas<sup>43</sup>.

La familia de genes plasmídicos *mcr* codifica transferasas de fosfoetanolamina que modifican el LPS de forma análoga a como hacen otros genes cromosómicos. Su expresión no siempre se traduce en niveles que sobrepasan el punto de corte clínico de resistencia<sup>41</sup>.

## Bacilos gramnegativos no fermentadores

### *Pseudomonas aeruginosa*

#### Resistencia a betalactámicos

*P. aeruginosa* posee una cefalosporinasa cromosómica de tipo AmpC (fig. 4), y su expresión constitutiva caracteriza la resistencia natural de *P. aeruginosa* a las aminopenicilinas (incluida la asociación amoxicilina-clavulánico), cefalosporinas de primera y segunda generación, algunas cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona) y ertapenem<sup>44</sup>. Las ureidopenicilinas (piperacilina, ticarcilina), algunas cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima) y la cefalosporina de cuarta generación cefepima, no se afectan por la expresión basal de esta betalactamasa.

#### Penicilinas y cefalosporinas

*P. aeruginosa* posee una importante capacidad para desarrollar resistencia por mutación, principalmente la selección de mutantes con hiperproducción constitutiva de su

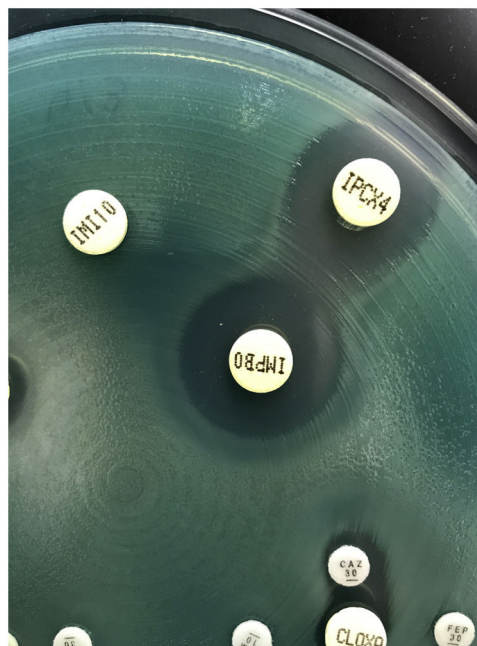


Figura 4 *Pseudomonas aeruginosa*, expresión inducible de cefalosporinasa AmpC. La asociación con cloxacilina (IPCX4) y/o ácido borónico (IMPBO) devuelve la sensibilidad a imipenem (IMI).

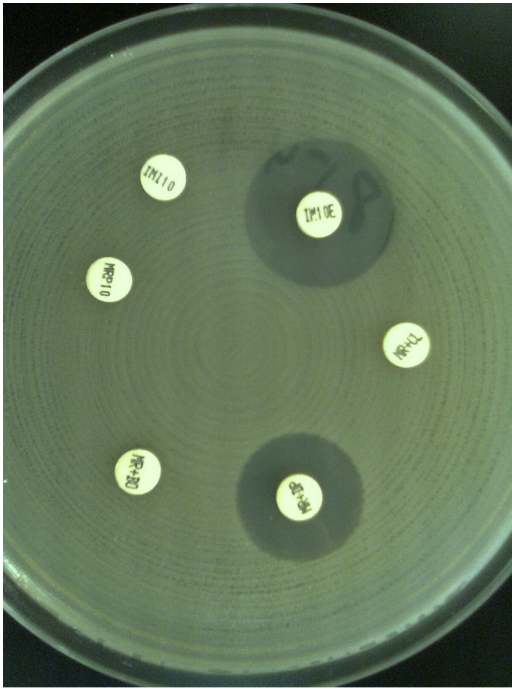
cefalosporinasa cromosómica AmpC<sup>45</sup>, siendo este el principal mecanismo de resistencia a las penicilinas (piperacilina, piperacilina-tazobactam) y cefalosporinas (ceftazidima y cefepima). La hiperproducción unida a modificaciones estructurales de la cefalosporinasa cromosómica AmpC es el principal mecanismo de resistencia clínica a ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam *in vivo*<sup>46,47</sup>.

Por otro lado, la hiperexpresión de cualquiera de sus múltiples bombas de expulsión, principalmente MexAB-OprM, MexXY-OprM y MexCD-OprJ, contribuye significativamente a los fenotipos de resistencia a cefalosporinas. La hiperexpresión mutacional de MexAB-OprM afecta por igual a cefepima y a ceftazidima, y la de MexXY-OprM y MexCD-OprJ, a cefepima<sup>48</sup>.

*P. aeruginosa* puede también presentar resistencia a las cefalosporinas mediada por betalactamasas de espectro extendido (BLEE) vehiculizadas en plásmidos y/o integrones que afectan a la sensibilidad de ceftazidima y de cefepima, pero no de manera uniforme. Las betalactamasas tipo GES, PER, TEM, SHV y VEB tienen actividad ceftazidimasa principalmente, afectando en menor medida a cefepima, y algunas BLEE del tipo GES pueden afectar a los carbapenémicos<sup>49</sup>. Las BLEE tipo OXA pueden presentar, según el tipo, actividad ceftazidimasa o cefepimasa<sup>50</sup>, y recientemente se ha descrito el desarrollo de resistencia mediada por OXA-10 a ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam<sup>51</sup>.

#### Carbapenémicos

La resistencia a los carbapenémicos en *P. aeruginosa* se asocia, generalmente, a mutaciones cromosómicas que alteran sus porinas, la sobreexpresión de bombas de expulsión, la desrepresión de betalactamasas intrínsecas o una



**Figura 5** *Pseudomonas aeruginosa*, aislamiento productor de metalobetalactamasa. La asociación con ácido dipicolínico (DP) y/o EDTA (OE) devuelve la sensibilidad a meropenem (MRP) y/o a imipenem (IMI).

combinación de ellas<sup>52</sup>. Pero estos mecanismos no afectan de manera uniforme a imipenem y a meropenem.

El principal mecanismo de resistencia al imipenem es la represión o inactivación de la porina OprD, que, junto con la expresión inducible de su cefalosporinasa AmpC, aumenta su CMI basal a valores de 8-32 mg/l<sup>53</sup> (fig. 3). Meropenem, sin embargo, aunque también utiliza OprD, se sirve de otras vías alternativas de entrada, de manera que experimenta un aumento más discreto de la CMI con valores de 2-4 mg/l<sup>54</sup>. La hiperexpresión de la bomba MexAB-OprM más la inactivación de OprD es la causa más frecuente de resistencia clínica a meropenem<sup>55</sup>.

En menor medida, la resistencia a carbapenémicos puede ser mediada por carbapenemasas adquiridas, principalmente metalobetalactamasas, que son capaces de hidrolizar la mayoría de los antibióticos betalactámicos. Los genes que codifican estas metalobetalactamasas generalmente se encuentran en integrones que con frecuencia llevan genes adicionales que codifican la resistencia a antibióticos no betalactámicos. Las metalobetalactamasas más prevalentes y extendidas son los tipos VIM e IMP, y en menor medida NDM<sup>56</sup> (fig. 5). Como se destacó anteriormente, algunas betalactamasas BLEE del tipo GES muestran actividad carbapenemasa.

#### Resistencia a fluoroquinolonas

La resistencia de alto nivel a fluoroquinolonas es debida a la interacción de mutaciones en las topoisomerasas, incluyendo ADN girasa (GyrA y GyrB) y topoisomerasa IV (ParC y ParE) asociada a la hiperexpresión por mutación de las bombas de expulsión MexAB/XY/CD/EF<sup>49</sup>.

La resistencia de bajo nivel a las quinolonas generalmente está mediada por plásmidos y generalmente asociada a enzimas modificadoras AAC(6')-Ib-cr<sup>57</sup>.

#### Resistencia a aminoglucósidos

La resistencia a aminoglucósidos generalmente viene mediada por tres mecanismos: modificación enzimática, mecanismos de expulsión activa y metilación del ARN16s.

Los mecanismos de modificación enzimática están codificados frecuentemente por plásmidos, pudiendo ser de tres tipos: acetiltransferasas (AAC), adeniltransferasas (ANT) y fosforiltransferasas (APH). Estas enzimas, no afectan de manera uniforme a todos aminoglucósidos. Entre las más prevalentes se encuentran AAC(69)-II, AAC(3)-II y ANT(29)-I, que determinan resistencia a gentamicina y a tobramicina, mientras que AAC(3)-I está asociada con resistencia a gentamicina<sup>58</sup>.

Otros mecanismos incluyen la reducción de la concentración intracelular de aminoglucósidos por cambios en la permeabilidad de la membrana externa o bombas de expulsión (MexAB-OprM)<sup>59</sup> y mecanismos de metilación del ARN16s mediados por metilasas codificadas en transposones insertados en plásmidos, que confieren una resistencia de alto nivel a todos los aminoglucósidos<sup>60</sup>.

Adicionalmente, se describen aumentos graduales en la CMI de los aminoglucósidos debido a mecanismos no enzimáticos asociados a mutación en su lipopolisacárido o proteínas externas de membrana.

#### Resistencia a polimixinas

El desarrollo de resistencia a colistina generalmente implica la modificación de su lipopolisacárido mediada por mutaciones en los sistemas de dos componentes codificados por genes *pmrAB*, *phoPQ* o *parRS*<sup>61</sup>.

De manera similar, la expresión inducible del operón *arnBCADTEF*, responsable de la adición de un 4-aminoarabinosa residual al lípido A del lipopolisacárido, es fundamental para el desarrollo de resistencia inducible y/o adaptativa a la colistina<sup>62</sup>.

#### *Acinetobacter baumannii*

##### Resistencia a betalactámicos

- **Cefalosporinas.** *A. baumannii* posee una sensibilidad reducida a las cefalosporinas, debido a que produce una cefalosporinasa de tipo AmpC no inducible y una oxacilinas de tipo OXA-51, lo que, unido a una expresión constitutiva de bajo nivel de una o más de sus bombas de expulsión<sup>63</sup>, confiere resistencia intrínseca a cefalosporinas de primera, de segunda generación y a algunas cefalosporinas de tercera generación, como cefotaxima y ceftriaxona<sup>64</sup>. La resistencia al resto de cefalosporinas de amplio espectro puede estar mediada por la sobreexpresión de estos mecanismos de resistencia intrínsecos. La sobreexpresión de su cefalosporinasa AmpC intrínseca por una secuencia de inserción ISAbA-1 conduce a resistencia de alto nivel a ceftazidima y cefepima<sup>65</sup>. La sobreexpresión por mutación de la bomba de expulsión AdeABC, también confiere resistencia de alto nivel a cefalosporinas<sup>66</sup>.



Por otro lado, la resistencia a cefalosporinas puede estar mediada por la adquisición de betalactamasas plasmídicas, principalmente del tipo PER, VEB, GES, aunque también de BLEE tipo TEM y SHV<sup>67</sup>. Este mecanismo produce resistencia de alto nivel a ceftazidima y cefepima.

- **Carbapenémicos.** La resistencia a los carbapenémicos en *A. baumannii* se relaciona con numerosas betalactamasas con actividad carbapenemasa, incluidas carbapenemasas de tipo OXA, tanto constitutivas, como OXA-51/69 (hiperproducida por la inserción de la secuencia ISAb1), o bien adquiridas, principalmente oxacilinasas del grupo OXA-23, del grupo OXA-24/40, OXA-58 y OXA-143, metalo-betalactamasas tipo IMP, VIM, SIM y NDM o betalactamasas de espectro extendido (BLEE) tipo GES<sup>68</sup>. Estos mecanismos conducen a resistencia de alto nivel a imipenem y a meropenem con valores de CMI en el rango de 16-32 mg/l. A veces, la resistencia está asociada con la expresión disminuida de sus proteínas de membrana externa.

Además, la sobreexpresión del gen *adeB*, regulado por los genes *adeRS* (sistema regulador de dos componentes de la familia de bombas de expulsión AdeABC), también contribuye a la resistencia a carbapenémicos, aumentando alrededor de dos veces el valor de la CMI de imipenem y de meropenem<sup>69</sup>.

#### Resistencia a quinolonas

La resistencia a fluoroquinolonas es generalmente el resultado de mutaciones cromosómicas que afectan a las regiones determinantes de resistencia a quinolonas de la ADN girasa (GyrA y GyrB) y topoisomerasa IV (ParC y ParE), lo que conduce secuencialmente a resistencia de alto nivel a ciprofloxacino y levofloxacino<sup>70</sup>. Además, la resistencia también puede estar mediada por bombas de expulsión, como AdeABC y AdeM<sup>71</sup>, que incrementan la CMI a niveles más bajos. En este caso, no solo las fluoroquinolonas sino también los aminoglucósidos y las tetraciclinas son afectados.

#### Resistencia a aminoglucósidos

La resistencia puede estar mediada por diversos mecanismos: a) bombas de expulsión; b) alteraciones en la diana, y 3) enzimas modificantes de los aminoglucósidos<sup>72</sup>. Entre las bombas de expulsión, la principal es AdeABC (también implicada en la resistencia a quinolonas), que afecta a la sensibilidad a gentamicina, a tobramicina y a amikacina. Una segunda bomba, AbeM, afecta principalmente a gentamicina.

La producción de metilasas del ARN16s está mediada por plásmidos; la principal es la ArmA, que confiere alto nivel de resistencia a gentamicina, a tobramicina y a amikacina (CMI > 256 mg/l). Respecto a las enzimas modificantes de aminoglucósidos, están mediadas por acetiltransferasas plasmídicas, nucleotidiltransferasas y/o fosfotransferasas, solas o en combinación, principalmente la familia AAC(6), que en sus diversas variantes afecta a gentamicina, a tobramicina y/o a amikacina (y que conducen a resistencia de alto nivel (CMI  $\geq$  32 mg/l).

#### Resistencia a tetraciclinas

La resistencia a tetraciclinas de primera generación (tetraciclina), segunda generación (doxiciclina, minociclina) y tigeciclina (análogo estructural de minociclina) está mediada por bombas de expulsión.

La resistencia a la primera y segunda generación de tetraciclinas se asocia generalmente a bombas de expulsión codificadas por los genes *tetA* y *tetB* localizados en transposones. El gen *tetA* es responsable de la resistencia a tetraciclina y a doxiciclina, pero no a minociclina, mientras que el gen *tetB* se ha encontrado en los aislamientos que también eran resistentes a la minociclina<sup>73</sup>.

La resistencia a tigeciclina se asocia principalmente a la hipereexpresión de la bomba de expulsión AdeABC; otra bomba de expulsión (AdeJK) podría actuar sinérgicamente con AdeABC<sup>74</sup>.

#### Resistencia a polimixinas

Se han descrito dos mecanismos de resistencia a la colistina en *A. baumannii*: a) alteraciones en el lípido A del LPS como resultado de mutaciones en el sistema de dos componentes PmrAB<sup>75</sup>, y b) pérdida completa de la producción de LPS resultante de mutaciones en los genes *lpxA*, *lpxC* y *lpxD* que codifican las enzimas que catalizan los primeros pasos en la biosíntesis de LPS<sup>76</sup>. La resistencia a colistina mediada por el gen *mrc* de transmisión plasmídica no ha sido descrita en *A. baumannii*<sup>77</sup>.

#### *Stenotrophomonas maltophilia*

*S. maltophilia* presenta un fenotipo intrínseco de multirresistencia que está relacionado con la baja permeabilidad de su membrana externa debido a su bajo número de porinas<sup>78</sup> y a la presencia de una bomba de expulsión SmeDEF, que afecta a betalactámicos, a quinolonas y a aminoglucósidos<sup>79</sup>. Además, es naturalmente resistente a los aminoglucósidos, debido a la presencia de una acetiltransferasa cromosómica, AAC(6)-Iz<sup>80</sup>. También produce dos betalactamasas cromosómicas inducibles: la carbapenemasa L1, que confiere resistencia intrínseca a todos los carbapenémicos, y una cefalosporinasa L2, que, además, hidroliza aztreonam<sup>78</sup>.

Las fluoroquinolonas, y en particular el levofloxacino, son activas a pesar de la expresión a bajo nivel de una proteína Qnr codificada a nivel cromosómico. La resistencia de alto nivel a las fluoroquinolonas puede aparecer por la selección de mutantes con una mayor expresión del gen *smQnr* o de la bomba de expulsión SmeDEF<sup>81</sup>.

Aunque *S. maltophilia* es muy sensible a la combinación trimetoprim-sulfametoxazol, la resistencia a la combinación puede aparecer por la adquisición de genes *sul* y *dfrA*, vehiculizados por plásmidos e integrones de clase 1, que codifican dihidropteroato sintetetasas con actividad sobre las sulfonamidas<sup>82</sup>.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.



## Bibliografía

1. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al., WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:318–27, [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30753-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30753-3).
2. Bush K. Past and present perspectives on  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62:e01076–1118, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01076-18>.
3. Bonomo RA.  $\beta$ -lactamases: A focus on current challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7, <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a025239>, a025239.
4. Ambler RP, Coulson AF, Frère JM, Ghuysen JM, Joris B, Forsman M, et al. A standard numbering scheme for the class A beta-lactamases. *Biochem J.* 1991;276:269–70, <http://dx.doi.org/10.1042/bj2760269>.
5. Ju LC, Cheng Z, Fast W, Bonomo RA, Crowder MW. The continuing challenge of metallo- $\beta$ -lactamase inhibition: Mechanism matters. *Trends Pharmacol Sci.* 2018;39:635–47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2018.03.007>.
6. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:1211–33, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.39.6.1211>.
7. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:969–76, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01009-09>.
8. Livermore DM. Defining an extended-spectrum beta-lactamase. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl 1:3–10, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01857.x>.
9. Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: An update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist.* 2021;16, <http://dx.doi.org/10.1093/jacamr/dlab092>, dlab092.
10. Peirano G, Pitout JDD. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: Update on molecular epidemiology and treatment options. *Drugs.* 2019;79:1529–41, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-019-01180-3>.
11. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multi-resistant Gram-negative bacteria: The role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35:736–55, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00268.x>.
12. Peirano G, Pitout JD. Molecular epidemiology of *Escherichia coli* producing CTX-M beta-lactamases: The worldwide emergence of clone ST131 O25:H4. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35:316–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.11.003>.
13. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Co-resistance: An opportunity for the bacteria and resistance genes. *Curr Opin Pharmacol.* 2011;11:477–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2011.07.007>.
14. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:161–82, <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00036-08>.
15. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1–11, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.46.1.1-11.2002>.
16. Hanson ND. AmpC beta-lactamases: What do we need to know for the future? *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:2–4, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkg284>.
17. Guérin F, Isnard C, Cattoir V, Giard JC. Complex regulation pathways of AmpC-mediated  $\beta$ -lactam resistance in *Enterobacter cloacae* complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:7753–61, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01729-15>.
18. Kohlmann R, Bähr T, Gatermann SG. Species-specific mutation rates for ampC derepression in Enterobacteriales with chromosomally encoded inducible AmpC  $\beta$ -lactamase. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:1530–6, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dky084>.
19. Fernández-Cuenca F, Rodríguez-Martínez JM, Martínez-Martínez L, Pascual A. In vivo selection of *Enterobacter aerogenes* with reduced susceptibility to cefepime and carbapenems associated with decreased expression of a 40kDa outer membrane protein and hyperproduction of AmpC beta-lactamase. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27:549–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.01.005>.
20. Walther-Rasmussen J, Høiby N. Class A carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:470–82, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkm226>.
21. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: The versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:440–58, <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00001-07>.
22. Martínez-Martínez L, González-López JJ. Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: Types and molecular epidemiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32 Suppl 4:4–9, [http://dx.doi.org/10.1016/s0213-005x\(14\)70168-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0213-005x(14)70168-5).
23. Antonelli A, Giani T, di Pilato V, Riccobono E, Perriello G, Menaccaci A, et al. KPC-31 expressed in a ceftazidime/avibactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* is associated with relevant detection issues. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:2464–6, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkz156>.
24. Porreca AM, Sullivan KV, Gallagher JC. The epidemiology, evolution, and treatment of KPC-producing organisms. *Curr Infect Dis Rep.* 2018;20:13, <http://dx.doi.org/10.1007/s11908-018-0617-x>.
25. Boyd SE, Livermore DM, Hooper DC, Hope WW. Metallo- $\beta$ -lactamases: Structure, function, epidemiology, treatment options, and the development pipeline. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00397-20>, e00397-20.
26. Evans BA, Amyes SG. OXA  $\beta$ -lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27:241–63.
27. Yoon EJ, Jeong SH, Class D.  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76:836–64, <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00117-13>.
28. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, Strydom KA, Matsumura Y. The global ascendency of OXA-48-type carbapenemases. *Clin Microbiol Rev.* 2019;33, <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00102-19>, e00102-19.
29. Martínez-Martínez L. Extended-spectrum beta-lactamases and the permeability barrier. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl 1:82–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01860.x>.
30. Nikaido H, Takatsuka Y. Mechanisms of RND multidrug efflux pumps. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1794:769–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.10.004>.
31. Zhang Y, Kashikar A, Brown CA, Denys G, Bush K. Unusual *Escherichia coli* PBP 3 insertion sequence identified from a collection of carbapenem-resistant enterobacteriaceae tested *in vitro* with a combination of ceftazidime-, ceftaroline-, or aztreonam-avibactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00389-17>, e00389-17.
32. Hooper DC, Jacoby GA. Topoisomerase inhibitors: Fluoroquinolone mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6, <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a025320>, a025320.
33. Will WR, Fang FC. The evolution of MarR family transcription factors as counter-silencers in regulatory networks. *Curr Opin Microbiol.* 2020;55:1–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2020.01.002>.

34. Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet*. 1998;351:797–9, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)07322-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(97)07322-4).
35. Rodríguez-Martínez JM, Cano ME, Velasco C, Martínez-Martínez L, Pascual A. Plasmid-mediated quinolone resistance: An update. *J Infect Chemother*. 2011;17:149–82, <http://dx.doi.org/10.1007/s10156-010-0120-2>.
36. Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist Updat*. 2010;13:151–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drup.2010.08.003>.
37. Doi Y, Wachino JI, Arakawa Y. Aminoglycoside resistance: The emergence of acquired 16s ribosomal RNA methyltransferases. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30:523–37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2016.02.011>.
38. Saravolatz LD, Stein GE. Plazomicin: A new aminoglycoside. *Clin Infect Dis*. 2020;70:704–9, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz640>.
39. Arca-Suárez J, Rodiño-Janeiro BK, Pérez A, Guijarro-Sánchez P, Vázquez-Ucha JC, Cruz F, et al. Emergence of 16S rRNA methyltransferases among carbapenemase-producing Enterobacteriales in Spain studied by whole-genome sequencing. *Int J Antimicrob Agents*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106456>, 106456.
40. Gogry FA, Siddiqui MT, Sultan I, Haq QMR. Current update on intrinsic and acquired colistin resistance mechanisms in bacteria. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:677720, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.677720>.
41. Hussein NH, al-Kadmy IMS, Taha BM, Hussein JD. Mobilized colistin resistance (mcr) genes from 1 to 10: A comprehensive review. *Mol Biol Rep*. 2021;48:2897–907, <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-021-06307-y>.
42. Jeannot K, Bolard A, Plésiat P. Resistance to polymyxins in Gram-negative organisms. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49:526–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.11.029>.
43. Cannatelli A, d'Andrea MM, Giani T, di Pilato V, Arena F, Ambretti S, et al. In vivo emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-type carbapenemases mediated by insertional inactivation of the PhoQ/PhoP mgrB regulator. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:5521–6, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01480-13>.
44. Livermore DM. Interplay of impermeability and chromosomal beta-lactamase activity in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:2046–8, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.36.9.2046>.
45. Balasubramanian D, Schnepfer L, Merighi M, Smith R, Narasimhan G, Lory S, et al. The regulatory repertoire of *Pseudomonas aeruginosa* AmpC  $\beta$ -lactamase regulator AmpR includes virulence genes. *PLoS One*. 2012;7:e34067, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034067>.
46. Lahiri SD, Walkup GK, Whiteaker JD, Palmer T, McCormack K, Tanudra MA, et al. Selection and molecular characterization of ceftazidime/avibactam-resistant mutants in *Pseudomonas aeruginosa* strains containing derepressed AmpC. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:1650–8, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkv004>.
47. Fraile-Ribot PA, Cabot G, Mulet X, Periañez L, Martín-Pena ML, Juan C, et al. Mechanisms leading to in vivo ceftolozane/tazobactam resistance development during the treatment of infections caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:658–63, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkx424>.
48. Masuda N, Sakagawa E, Ohya S, Gotoh N, Tsujimoto H, Nishino T. Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-oprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:3322–7, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.44.12.3322-3327.2000>.
49. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45:568–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.03.001>.
50. Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. Genetic basis of antibiotic resistance in pathogenic *Acinetobacter* species. *IUBMB Life*. 2011;63:1061–7, <http://dx.doi.org/10.1002/iub.532>.
51. Arca-Suárez J, Lasarte-Monterrubio C, Rodiño-Janeiro B-K, Cabot G, Vázquez-Ucha JC, Rodríguez-Iglesias M, et al. Molecular mechanisms driving the in vivo development of OXA-10-mediated resistance to ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam during treatment of XDR *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76:91–100, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkaa396>.
52. Livermore DM. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47:247–50, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/47.3.247>.
53. Sakyo S, Timita H, Tanimoto K, Fujimoto S, Ike Y. Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antibiot*. 2006;59:220–8, <http://dx.doi.org/10.1038/ja.2006.31>.
54. Solé M, Fàbrega A, Cobos-Trigueros N, Zamorano L, Ferrer-Navarro M, Ballesté-Delpierre C, et al. In vivo evolution of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients admitted to an intensive care unit: Mechanisms of resistance and antimicrobial exposure. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:3004–13, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkv228>.
55. Ocampo-Sosa AA, Cabot G, Rodríguez C, Roman E, Tubau F, Macia MD, et al. Alterations of OprD in carbapenem-intermediate and -susceptible strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with bacteremia in a Spanish multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:1703–13, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.05451-11>.
56. Van der Bij AK, van der Zwan D, Peirano G, Severin JA, Pitout JD, van Westreenen M, et al. Metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in the Netherlands: The nationwide emergence of a single sequence type. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:E369–72, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03969.x>.
57. Rodríguez-Martínez JM, Machuca J, Cano ME, Calvo J, Martínez-Martínez L, Pascual A. Plasmid-mediated quinolone resistance: Two decades on. *Drug Resist Updat*. 2016;29:13–29, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drup.2016.09.001>.
58. Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiol Rev*. 1993;57:138–63, <http://dx.doi.org/10.1128/mr.57.1.138-163.1993>.
59. Sobel ML, McKay GA, Poole K. Contribution of the MexXY multidrug transporter to aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:3202–7, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.47.10.3202-3207.2003>.
60. Shakil S, Khan R, Zarrilli R, Khan AU. Aminoglycosides versus bacteria – a description of the action, resistance mechanism, and nosocomial battleground. *J Biomed Sci*. 2008;15:5–14, <http://dx.doi.org/10.1007/s11373-007-9194-y>.
61. Olaitan AO, Morand S, Rolain JM. Mechanisms of polymyxin resistance: Acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol*. 2014;5:643, <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2014.00643>.
62. Chambers JR, Sauer K. The MerR-like regulator BrIR impairs *Pseudomonas aeruginosa* biofilm tolerance to colistin by repressing PhoPQ. *J Bacteriol*. 2013;195:4678–88, <http://dx.doi.org/10.1128/jb.00834-13>.

63. Abbott I, Cerqueira GM, Bhuiyan S, Peleg AY. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: Laboratory challenges, mechanistic insights and therapeutic strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11:395–409, <http://dx.doi.org/10.1586/eri.13.21>.
64. Gootz TD, Marra A. *Acinetobacter baumannii*: An emerging multidrug-resistant threat. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6:309–25, <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.6.3.309>.
65. Héritier C, Poirel L, Nordmann P. Cephalosporinase over-expression resulting from insertion of ISAbal in *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:123–30, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01320.x>.
66. Yoon EJ, Chabane YN, Goussard S, Snesrud E, Courvalin P, Dé E, et al. Contribution of resistance-nodulation-cell division efflux systems to antibiotic resistance and biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*. *mBio*. 2015;6, <http://dx.doi.org/10.1128/mbio.00309-15>, e00309-15.
67. Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:55, <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055>.
68. Poole K. *Pseudomonas aeruginosa*: Resistance to the max. *Front Microbiol*. 2011;5:65, <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2011.00065>.
69. Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:947–53, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01388-10>.
70. Chopra S, Galande A. A fluoroquinolone-resistant *Acinetobacter baumannii* without the quinolone resistance-determining region mutations. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2668–70, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr364>.
71. Damier-Piolle L, Magnet S, Brémont S, Lambert T, Courvalin P, AdeJK, a resistance-nodulation-cell division pump effluxing multiple antibiotics in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:557–62.
72. Cho YJ, Moon DC, Jin JS, Choi CH, Lee YC, Lee JC. Genetic basis of resistance to aminoglycosides in *Acinetobacter* spp. and spread of armA in *Acinetobacter baumannii* sequence group 1 in Korean hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64:185–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.02.010>.
73. Martí S, Fernández-Cuenca F, Pascual A, Ribera A, Rodríguez-Baño J, Bou G, et al. Prevalencia de los genes tetA y tetB como mecanismo de resistencia a tetraciclina y minociclina en aislamientos clínicos de *Acinetobacter baumannii*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:77–80, <http://dx.doi.org/10.1157/13085012>.
74. Deng M, Zhu MH, Li JJ, Bi S, Sheng ZK, Hu FS, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of tigecycline resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from a Chinese university hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:297–303, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01727-13>.
75. Beceiro A, Llobet E, Aranda J, Bengoechea JA, Doumith M, Hornsey M, et al. Phosphoethanolamine modification of lipidA in colistin-resistant variants of *Acinetobacter baumannii* mediated by the pmrAB two-component regulatory system. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3370–9, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00079-11>.
76. Moffatt JH, Harper M, Harrison P, Hale JD, Vinogradov E, Seemann T, et al. Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4971–7, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00834-10>.
77. Jeannot K, Bolard A, Plesiat P. Resistance to polymyxins in Gram-negative organisms. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49:526–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.11.029>.
78. Denton M, Kerr KGM. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microb Rev*. 1998;11:57–80, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9457429/>.
79. Alonso A, Martínez JL. Cloning and characterization of SmeDEF, a novel efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:3079–86, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.44.11.3079-3086.2000>.
80. Crossman LC, Gould VC, Dow JM, Vernikos GS, Okazaki A, Sebahia M, et al. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. *Genome Biol*. 2008;9:R74, <http://dx.doi.org/10.1186/gb-2008-9-4-r74>.
81. Sánchez MB, Martínez JL. SmQnr contributes to intrinsic resistance to quinolones in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:580–1, <http://dx.doi.org/10.1128/aac.00496-09>.
82. Hu LF, Chen GS, Kong QX, Gao LP, Chen X, Ye Y, et al. Increase in the prevalence of resistance determinants to trimethoprim/sulfamethoxazole in clinical *Stenotrophomonas maltophilia* isolates in China. *PLoS One*. 2016;11, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0157693>, e0157693.