

Resistencia bacteriana a los antibióticos: mecanismos de transferencia¹

Bacterial Resistance to Antibiotics: Mechanisms of Transfer

Pilar Sánchez-B. Esp. MSc*

* Bacterióloga de la Universidad Católica de Manizales. Especialista en Laboratorio Clínico Veterinario de la Universidad de Ciencias Aplicadas Ambientales (UDCA). Magíster en Microbiología de la Universidad Nacional de Colombia. Docente del Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Cooperativa de Colombia, sede Ibagué.
Correo electrónico: maria.sanchez@campusucc.edu.co

Rafael Muñoz-M. Esp.**

**Médico Veterinario Zootecnista de la Universidad del Tolima. Especialista en Docencia Universitaria de la Universidad Cooperativa de Colombia, sede Bogotá. Docente del Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Cooperativa de Colombia, sede Ibagué.
Correo electrónico: rafael.munoz@campusucc.edu.co

Norma P. Gutiérrez-M. Esp.***

*** Ingeniera Industrial de la Universidad de Ibagué. Especialista en Gerencia del Talento Humano de la Universidad del Tolima. Docente del Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Cooperativa de Colombia, sede Ibagué.
Correo electrónico: norma.gutierrez@campusucc.edu.co

Recibido: 16 de abril del 2012 • Aceptado: 17 de agosto del 2012

Resumen

La resistencia a los antimicrobianos que han desarrollado las bacterias despertó el interés de los investigadores, ya que esta habilidad adaptativa dificulta el tratamiento y, por ende, la erradicación de enfermedades que se derivan de su acción patógena. Este hecho se comprobó poco tiempo después del inicio exitoso y luego ineficiente de la terapéutica farmacológica en el mundo, situación que actualmente demuestra ser un reto para la ciencia.

El continuo estudio sobre este fenómeno ha permitido entender cómo las bacterias pueden superar la estrategia terapéutica mediante intercambio genético. Se han identificado diversos mecanismos para transferir la resistencia entre bacterias de la misma especie y a especies diferentes, gracias al intercambio de genes, que implica la participación de elementos tales como los

Abstract

Antimicrobial resistance bacteria have drawn the interest of researchers because their adaptive ability has hampered treatment and therefore, the eradication of diseases that stem from their pathogenic action. This was observed soon after the successful beginning of pharmacological therapy around the world that later proved to be inefficient. This is currently a challenge for science.

Continuing study of antimicrobial resistance has made it possible to understand how bacteria can overcome therapeutic strategy by means of genetic transference. Diverse mechanisms have been identified for transferring resistance between bacterium of the same species and different species through exchanges of genes that imply the participation of elements such

Cómo citar este artículo: Sánchez-B. P, Muñoz-M. R, Gutiérrez-M. NP. Resistencia bacteriana a los antibióticos: mecanismos de transferencia. *Spei Domus*. 2012; 8(17):31-37.

¹Artículo de revisión que aborda los tres mecanismos mediante los cuales se transfiere y recombina ADN: la transformación, la transducción y la conjugación, y la participación de los elementos de intercambio genético para la transferencia de la resistencia bacteriana a los antibióticos.

plásmidos, las secuencias de inserción, los integrones, los transposones y los bacteriófagos, los cuales permiten la recombinación genética, de tal forma que elementos genéticos de dos orígenes diferentes se reúnan en una sola unidad, a través de tres mecanismos: la transformación, la transducción y la conjugación.

El presente artículo de revisión aborda los tres mecanismos mencionados y la participación de los elementos de intercambio genético para la transferencia de la resistencia bacteriana a los antibióticos, con el fin de facilitar la comprensión de los procesos de defensa de estos microorganismos que afectan directa o indirectamente la salud de los animales y de las personas.

Palabras clave: bacteriófago, genoma bacteriano, integrones, transposones.

Introducción

La resistencia a los antibióticos es uno de los problemas más graves que existe en la actualidad para el control y el tratamiento de las enfermedades de origen bacteriano. Esta problemática cobra mayor importancia si se tiene en cuenta que dicha resistencia puede ser transferida entre estos microorganismos mediante la utilización de los mecanismos y elementos genéticos que son el objeto de este artículo, y que lo constituyen como un referente válido para la investigación científica, con miras a servir de base conceptual para el desarrollo de sustancias y estrategias que permitan contrarrestar efectivamente las infecciones bacterianas, evitar la aparición de enfermedades nuevas o reemergentes y disminuir el suministro indiscriminado de antibióticos a los pacientes.

Desde el momento en que Alexander Fleming descubrió accidentalmente la penicilina en 1928 y cambió el panorama devastador que se estaba viviendo hasta ese momento, cuando miles de personas y animales morían afectados por infecciones bacterianas. Luego, cuando variaron las tasas de mortalidad en el ámbito mundial de tal manera que las enfermedades que ocuparon el primer lugar fueron el cáncer y la hipertensión, se pensó que la batalla contra las bacterias patógenas estaba por terminar. Esta idea cambió radicalmente cuando aparecieron bacterias que —debido al uso excesivo e indiscriminado de los antibióticos— empezaron a ser resistentes a ellos, dificultando la recuperación de los

as plasmids, sequence insertion, integrons, transposons and bacteriophages. These permit gene recombination, where genetic elements with two different origins come together in one unit, through such mechanisms as transformation, transduction and conjugation.

This review discusses the three transfer mechanisms mentioned above and the participation of genetic exchange elements for the transfer of bacterial resistance to antibiotics with the aim of facilitating understanding of the processes of defense of these microorganisms that directly or indirectly affect animal and human health.

Keywords: bacteriophage, bacterial genome, integrons, transposons.

enfermos, lo que despertó en la comunidad científica mundial el interés por descubrir los mecanismos que utilizaban estas bacterias. Como consecuencia de ello, en 1928, cuando Griffith estaba en busca de una vacuna contra la neumonía bacteriana, encontró a través de sus investigaciones el mecanismo de transformación, el cual fue definido como un cambio genético estable que se produce en las bacterias incorporando ADN exógeno, lo que dio inicio al desarrollo de la investigación en genética molecular. En cuanto a la propagación de la resistencia, Lederberg acuñó en 1953 el término *plásmido* para referirse a elementos genéticos extracromosomales que tienen la capacidad de transferir propiedades entre bacterias al ponerse en contacto directo (1). El término empezó a tener relevancia en la década de 1970, cuando la resistencia infecciosa a los antimicrobianos se convirtió en un problema importante para la medicina (2).

En 1968, Anderson demostró la presentación del fenómeno de transferencia de la resistencia entre enterobacterias (3). En 1979, Levin describió el proceso molecular de la transmisión plasmídica conjugativa (4). A partir de este momento se investigó el surgimiento de nuevas cepas resistentes a los nuevos antibióticos, y se lograron avances que llevaron a la determinación de la transmisión de reservorios. En este campo, Bale, en 1987, demostró mediante pruebas de conjugación el paso de características fenotípicas de bacterias del ambiente a *Pseudomonas aeruginosa* (5). Años después, Ghigo y otros investigadores realizaron pruebas de

conjugación, en biofilms, y demostraron la capacidad que tienen los microorganismos patógenos de formar reservorios como mecanismo de supervivencia (6).

El genoma bacteriano

Para comprender la esencia de la capacidad de las bacterias de transferir y propagar su resistencia a antibióticos entre unas y otras, es importante conocer sus bases genéticas. El término genoma fue acuñado en 1920 por Hans Winkler, profesor de botánica en la Universidad de Hamburgo, como un acrónimo de las palabras *gene* y *chromosoma*, se refiere a la totalidad del ADN contenido en una célula.

Las primeras descripciones que se tuvieron acerca de la arquitectura del ADN bacteriano se hicieron cuando Worcel y Burgi lo aislaron de *E. coli* (7). En la mayoría de las bacterias, todo el ADN es una sola molécula (sin una membrana que lo limite) en forma de círculo cerrado que se enrolla para poder ser contenido en el interior de la célula; dicha molécula se denomina cromosoma bacteriano, el cual se encuentra ubicado en una región llamada *nucleoide* (8). En pocos casos, como en el *Streptomyces* (9) o en la *Borrelia* (10), se ha encontrado ADN lineal. El nucleoide, además de la molécula de ADN condensada, contiene moléculas de ARN, enzimas como la ARN polimerasa, las topoisomerasas y proteínas básicas (11). El modelo actual de nucleoide más completo es el de la bacteria *E. coli*, con un peso aproximado de 3×10^9 d (daltons), con 4,2 millones de pares de bases (aproximadamente 4.300 genes) y alrededor de 1 mm de longitud (12). El cromosoma bacteriano supera en 1.000 veces la longitud de la bacteria, y para poderse ubicar dentro de ella se enrolla sobre sí mismo (superenrollado) mediante la utilización de unas proteínas llamadas topoisomeras (13). En muchas bacterias, además de la molécula de ADN encontrada en el nucleoide, pueden hallarse moléculas de ADN adicionales más pequeñas llamadas plásmidos. Su tamaño y la facilidad que ofrecen para purificarlos, agregarles o suprimirles fragmentos de ADN y, además, de reintroducirlas a las bacterias, fueron las características que permitieron el nacimiento de la ingeniería genética (12).

Mecanismos de transferencia de resistencia bacteriana a los antibióticos

Las bacterias han desarrollado diferentes mecanismos para intercambiar genes de resistencia; estos no se producen exclusivamente entre poblaciones bacterianas de la misma especie, sino que también se han identificado entre especies diferentes, lo que explica parcialmente el aumento de la resistencia a los antimicrobianos. El intercambio de genes implica la participación de elementos genéticos de transferencia o unidades de captura de genes entre los que se incluyen los plásmidos, las secuencias de inserción (IS), los integrones, los transposones (Tn) y los bacteriófagos (14).

Los plásmidos son moléculas extracromosomales que generalmente tienen menos de un veinteavo del tamaño del cromosoma; su peso molecular oscila de 2×10^6 a 10^8 d. variando desde 1 hasta 1.000 kilo bases (kb) (15); con frecuencia se les aísla en forma de un círculo cerrado (1) y en menor proporción en forma lineal como sucede en la *Borrelia* (16), el *Streptomyces* (17) y en *Salmonella* (18). Los plásmidos, al igual que el cromosoma, poseen doble cadena de ADN superenrollado, pero sin proteínas asociadas. Tienen replicación independiente del cromosoma bacteriano, motivo por el cual también se les conoce con el nombre de replicones (8). Estos están presentes normalmente en gran cantidad de bacterias, y en algunas ocasiones en organismos eucariotas como las levaduras (19). El número de plásmidos puede variar, dependiendo de su tipo, desde una sola copia de este hasta algunos cientos por célula. En la mayoría de los casos se considera que no son moléculas esenciales para la existencia de la bacteria; sin embargo, poseen información genética importante para ellas; por ejemplo, los genes que codifican las proteínas que las hacen resistentes a los antibióticos. Se han identificado diferentes tipos de plásmidos, entre los cuales se encuentran los integrativos, que tienen la capacidad de insertarse en el cromosoma bacteriano, rompiéndolo momentáneamente y situándose en su interior, quedando automáticamente su replicación bajo el control de los cromosomas bacterianos (8). Otro tipo de plásmidos son los conjugativos o *sexuales*, los cuales portan genes que codifican pilis (proyecciones citoplasmáticas) en la superficie de la bacteria, y cuya función es la transferencia de los plásmidos de célula a célula. Este tipo de plásmidos está presente en *E. coli*, conocido con el nombre de factor F, y en *Pseudomonas*, en la que se le conoce con el nombre de plásmido K.

También fueron identificados los plásmidos R, los cuales portan genes que brindan resistencia antimicrobiana a las bacterias. Un solo plásmido puede conferir resistencia a múltiples antibióticos (20,21,22). Es así como la *Klebsiella* puede producir betalactamasas, que inactivan los antibióticos betalactámicos, el *Staphylococcus* puede hacerse resistente a la meticilina, y las bacterias *E. coli* y *K. pneumoniae* pueden hacerse multirresistentes.

Los transposones y las secuencias de inserción son grupos de genes que hacen posible la movilidad dentro del genoma de los organismos, ya que en ciertas condiciones son capaces de cambiar de lugar. La primera descripción de la existencia de elementos móviles en el ADN la realizó Barbara McClintock en 1947, estudiando la herencia del color y la distribución de la pigmentación del maíz (23). Entre los procariones se encuentran elementos móviles transponibles, los cuales se denominaron transposones (Tn) (8). Un transposón es una secuencia de ADN que puede moverse de manera autosuficiente a diferentes partes del genoma de una célula. Cada uno lleva uno o más genes que especifican las actividades enzimáticas requeridas para su propia transposición; esta puede causar mutaciones en el cromosoma bacteriano o modificar el ADN de sus inmediaciones, arrastrando un gen codificador, rompiéndolo por la mitad o haciendo que desaparezca del todo, lo que permite que en estos lugares se pueda producir recombinación con genes de ADN del mismo cromosoma con genes foráneos, provocando la reorganización del genoma (24).

Se pueden encontrar diferentes clases de transposones. Los más sencillos son las secuencias de inserción o transposones simples, que parecen no tener más genes que los necesarios para lograr su propia transposición. Son segmentos cortos de ADN, de unos 1.000 nucleótidos de largo, que se pueden integrar en sitios específicos del genoma; se encuentran en cromosomas, plásmidos y en ciertos bacteriófagos (virus que afectan exclusivamente a las bacterias), convirtiéndolos en elementos genéticos móviles (25,26). Para diferenciar las diversas secuencias de inserción se les designa por la sigla "SI", seguida de un número que identifica su tipo. Por ejemplo en la *Escherichia coli* se han identificado ocho copias de SI1 y cinco copias de SI2 (24). Para que la transposición sea posible, se requiere una enzima llamada transposasa, que puede ser codificada por el elemento SI, pero también puede ser codificada por el cromosoma, el plásmido o el fago al cual está unida la SI (27).

Los transposones compuestos son elementos móviles que contienen secuencias de inserción; en cada uno de sus extremos colindan con otras regiones genéticas, y en el centro portan genes específicos que son usualmente de resistencia a los antibióticos. Ejemplos de ellos son el Tn9, que porta genes de resistencia para cloranfenicol, el Tn10 para la tetraciclina y el Tn903 y el Tn5 para la kanamicina (8). Estos transposones también pueden provocar mutaciones, ya que pueden moverse de un lugar a otro en el cromosoma o entre cromosomas; por esto fueron llamados "genes saltarines" (28).

El término integrón o elemento de integración fue propuesto por Stokes y Hall en 1989, aunque la actual definición fue introducida en 1995 por Hall y Collis (29). Los integrones son una familia de elementos genéticos potencialmente móviles, capaces de integrar y expresar genes de resistencia a los antibióticos (30). Se han detectado principalmente en bacilos Gram negativos fermentadores de las familias *Enterobacteriaceae* y *Vibrionaceae* (31,32,33), y en algunos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Además, se ha descrito un integrón funcional en bacterias Gram positivas, en una cepa de *Corynebacterium glutamicum* (34). Formando parte de la estructura básica del integrón, se encuentra el gen que codifica una proteína con actividad de recombinación denominada integrasa y, adyacente a él, se halla el sitio de recombinación específica, en el que se integra el gen o genes de resistencia, a los que se les conoce con el nombre de cassette genético de resistencia (35). Los integrones no pueden realizar autotransposición, pero frecuentemente se asocian con secuencias de inserción, o bien a transposones y plásmidos conjugativos que les sirven como vehículos para su transmisión inter e intra especie (30).

Se considera que los *cassettes* genéticos son elementos móviles que no codifican enzimas u otros productos involucrados en su propia movilización. Estos elementos pueden existir libremente en forma de moléculas circulares covalentemente cerradas, que son escindidas o rotas por la integrasa para la recombinación del *cassette* con el integrón (35). La integrasa interactúa con los sitios de recombinación del integrón y del *cassette* (36). Los *cassettes* genéticos codifican resistencia a una amplia gama de compuestos antibacterianos, que incluyen antibióticos β lactámicos, aminoglicósidos, trimetoprim, sulfonamidas, fenicoles, tetraciclinas, rifampicina, eritromicina y, según informaciones recientes, a quinolonas (37,38,39). Los elementos anteriores son necesarios para la transferencia de la resistencia bacteriana.

Transferencia de genes y recombinación genética en las bacterias

La recombinación genética es el proceso mediante el cual los elementos genéticos de dos orígenes diferentes se reúnen en una sola unidad; a nivel molecular, sólo se ha estudiado en procariotes y virus. La recombinación ocurre por la inserción en una célula receptora de un fragmento de ADN exógeno, derivado de una célula donante; después debe integrarse este fragmento al genoma de la célula receptora, lo que implica que es mediante este proceso que las bacterias incorporan genes de resistencia a antibióticos. En estas, se han estudiado tres mecanismos mediante los cuales se transfiere y recombina el ADN: la transformación, la transducción y la conjugación (8).

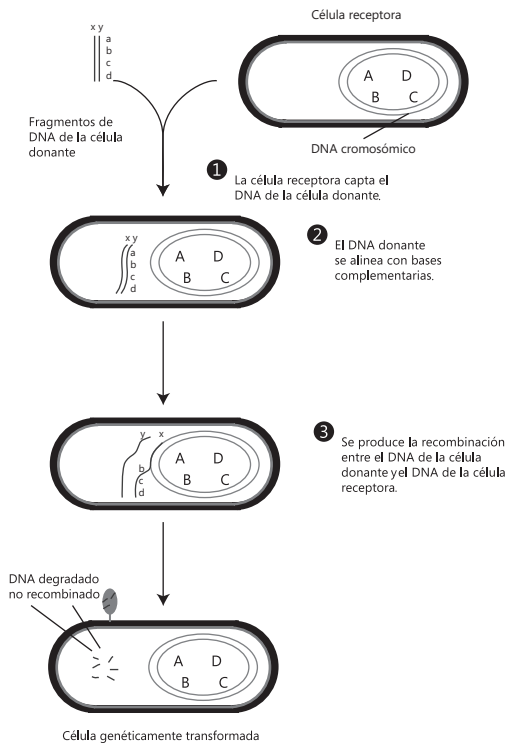


Figura 1. Transformación genética
Fuente: Tortora, Berdell y Case (40)

La transformación genética es un proceso mediante el cual el ADN libre se incorpora a la célula receptora y provoca un cambio genético (figura 1). Se dice que una célula capaz de adquirir una molécula de ADN y transformarse, es *competente*. Sólo ciertas cepas en la naturaleza son competentes, por lo que, parece, es el mecanismo menos común de transferencia de la resistencia (8). La competencia está gobernada por proteínas especiales ubicadas en la membrana de la

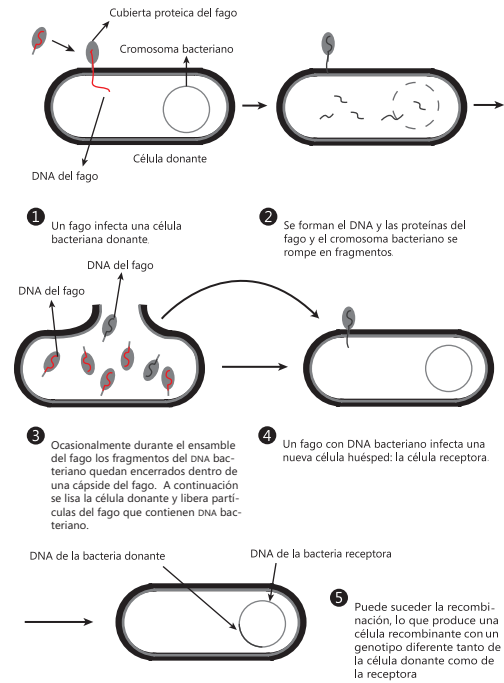


Figura 2. Transducción genética
Fuente: Tortora, Berdell y Case (40)

bacteria y en cepas que son deficientes de algunas ADNas, las cuales normalmente destruirían el ADN entrante. Entre las bacterias competentes se encuentran *Bacillus* (40) y *Streptococcus* (41). En el laboratorio, mediante algunos procedimientos, ha sido posible transformar la *E. coli* con técnicas de ingeniería genética (8).

La transducción es el mecanismo en el que el ADN se transfiere de una célula a otra mediante la participación de un virus (figura 2). virus que infectan bacterias o bacteriófagos están formados de material genético con una cubierta de proteínas. Algunos bacteriófagos tienen la capacidad de incorporar su ácido nucleico al cromosoma de la célula huésped, de forma que los genes virales se replican junto con el ADN bacteriano, tomando el nombre de profago, virus temperado o en estado lisogénico.

En muchas ocasiones, el fago pasa de este estado de reposo a desencadenar una acción de replicación viral, al punto de producir lisis en la bacteria, o lo que se conoce como estado lítico del fago, en el cual se liberan partículas de este. Estas nuevas partículas pueden tener ADN bacteriano incorporado al genoma viral, que penetrará en una nueva célula huésped cuando el fago la infecte. Al pasar a un nuevo estado lisogénico, la célula huésped recién infectada replicará el ácido nucleico del virus y la porción del ácido nucleico procedente del huésped anterior (42). Entre los bacteriófagos presentes

en las bacterias que pueden transmitir resistencia se hallan el *Fago lambda* y el *Mu*, que infectan la *E. coli* (43), teniendo el segundo la propiedad de comportarse como un transposón o elemento genético móvil.

La conjugación bacteriana es la transferencia de material genético entre bacterias por contacto directo célula a célula, mediante puentes de unión y conexión entre las dos (44) (figura 3).

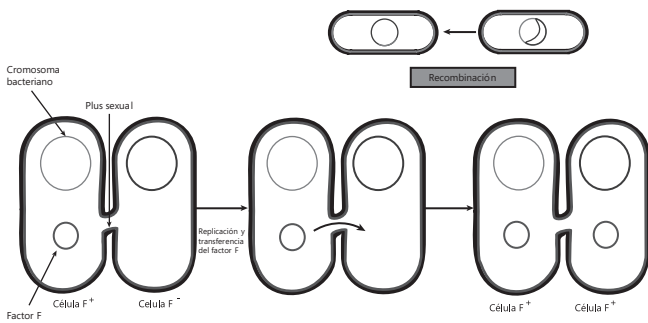


Figura 3. Conjugación bacteriana
Fuente: Tortora, Berdell y Case (40)

El material genético transferido puede ser un plásmido, un transposón, un integrón o una porción del cromosoma movilizada por un plásmido. En la conjugación, una célula donante transmite información genética a otra célula receptora, pero debe ocurrir un apareamiento específico entre estas dos células. La célula donante, en virtud de que posee un plásmido conjugativo, posee una estructura en la superficie, denominada *pelo* sexual, que se retrae y forma el puente entre las dos bacterias; por este puente pasa el ADN de una de las células a la otra. Se ha demostrado experimentalmente que el círculo de ADN del plásmido se abre y una cadena sencilla del plásmido es transferida y posteriormente replicada en la célula receptora; al final, los genes del plásmido se encuentran tanto en la bacteria donante como en la receptora. Los plásmidos conjugativos se pueden diseminar rápidamente entre poblaciones (8); esta característica los convierte en los principales elementos que intervienen en la transferencia de la resistencia bacteriana, como se observa en el *Acinetobacter multiresistente* (45), en la *Klebsiella productora* de Beta lactamasas (46). En este mismo sentido, en un estudio realizado en México, se observó la presencia de plásmidos en *Pseudomonas* aisladas de peces de ornato, que manifestaron resistencia a varios antibióticos (47,48). En 1998, se descubrió la resistencia a las quinolonas transmitida por este tipo de elementos (49,50).

Con todo lo anterior es posible concluir que las bacterias poseen una gran capacidad de supervivencia frente a los agentes antimicrobianos, los cuales, a pesar de ser productos derivados del interés de la industria farmacéutica por contrarrestar efectivamente las enfermedades que se presentan tanto en animales como en humanos, y que son originadas por estas células procariotas, han sido superados tanto por los mecanismos de resistencia, como por la capacidad de transmisión de dicha resistencia entre especies iguales y diferentes, lo que es posible gracias a la recombinación genética bacteriana, que se da por el intercambio directo entre estas células por la incorporación de ADN exógeno en forma libre, o por la incorporación de ADN portado por un bacteriófago. También cobran gran importancia los elementos genéticos que intervienen en dicha transferencia, como son los plásmidos, que poseen la capacidad de integrarse al genoma, los transposones, que pueden producir mutaciones al intercambiar genes en la bacteria, por su capacidad de moverse libremente por el cromosoma, y los integrones, que pueden incorporar *cassettes* genéticos (51).

Para neutralizar efectivamente la resistencia bacteriana a los antibióticos y, por consiguiente, para evitar el surgimiento de cepas multiresistentes que disminuyan la probabilidad de controlar las infecciones producidas por ellas, es necesario que la investigación en este campo esté encaminada a destruir sus mecanismos genéticos de defensa interviniendo en sus procesos moleculares.

Referencias

1. Lederberg J, Tatum EL. Gene recombination in *E. coli*. 4016. *Nature*. 1946; 158: 558.
2. Felsenstein J, Yokoyama, S. The evolutionary advantage of recombination. ii. individual selection for recombination. *Genetics*. 1974; 78:737-56.
3. Anderson ES. The ecology of transferable drug resistance in the enterobacteria. *Annu Rev Microbio*. 1968; 22:131-8.
4. Levin BR, Stewart FM, Rice V. The kinetics of transfer of nonconjugative plasmids transmission: fit of a simple mass action model. *Plasmid*. 1979; 2:247-260.
5. Bale MJ, Fry MJ. Plasmid transfer between strains of *Pseudomonas aeruginosa* on membrane filters attached to river stones. *J Gen Microbiology*. 1987; 133: 3099-107.
6. Ghigo JM. Natural conjugative plasmid induce bacterial Biofilm development. *Nature*. 2001; 412:442-5.
7. Worcel A, Burgi E. On the structure of the folded chromosome of *Escherichia coli*. *J Mol Microbiology*. 1972; 71:127.
8. Brock TD, Madigan MT. *Microbiología*. 6. s.l.: Prentice Hall Hispanoamericana; 1993.
9. Lin YS et al. The chromosomal DNA of *Streptomyces lividans* 66 is linear. *Mol Microbiology*. 1993; 10:923-33.

10. Ferdows MS, Barbour AO. Megabase-sized 1 the bacterium *Borrelia burgdorferi* the lyme disease. USA, *Natí Acad Sci*. 1989; 86:5969-73.
11. Gómez-Eichelmann MC, Camacho-Carranza R. El nucleoid bacteriano. *Lat Amer Microbiology*. 1995; 37:281-90.
12. Jiménez L, Merchant F. *Biología celular y molecular*. México: Pearson Educación; 2003.
13. Zaragosa R et al. *Microbiología aplicada al paciente crítico*. Madrid: Panamericana; 2007.
14. Ausina-Ruiz V, Moreno-Guillén S. *Tratado SEIMC de enfes medades infecciosas y microbiología clínica*. Madrid : Médica Panamericana; 2005.
15. Sambrook J, Russell DW. *Molecular cloning: a laboratory manual*. New York: Spring Cold Harbor Laboratory Press; 2001. Vol. 2.
16. Barbour AG. Plasmid analysis of *Borrelia burgdorferi*, the lyme disease agent. *J Clin Microbiology*. 1988; 26:475-8.
17. Yang CC et al. The terminall proteins of linear streptomyces chromosomes and plasmids: a novel class of replication priming proteins. *Molecular Microbiology*. 2002; 43:297-305.
18. Baker S et al. A novel linear plasmid mediates flagellar variation in *Salmonella Typhi*. *PloS Pathog*. 2007;3:59.
19. Hartley JL, Donelson JE. Nucleotide sequence of the yeast plasmid. *Nature*. 1980; 286:860-5.
20. Poole K. Efflux-mediated multiresistance in Gram- negative bacteria. *Clinical Microbiology and infection*. 2004; 10:12-26.
21. Morita Y et al. Aputative multidrug efflux protein, of vibrio parahaemolyticus its homolog in *Escherichia coli*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1998; 42:1778-82.
22. Conjugative plasmids in multi-resistant bacterial isolates from indian soil. Ansari MI, Grohmann E, Malik, A. *Journal of Applied Microbiology*. 2008; 104:1774-81.
23. McClintock B. Mutable loci in maize. *Carnegie Inst Washington Year Book*. 1951; 47:154-81.
24. Lewin B. *Genes IV*. Barcelona: Reverté; 1996.
25. Shapiro JA. *Mobile genetic elements*. USA: Academic Press; 1983.
26. Heffron F, Craig R, Falkow S. Genetics Translocation of a plasmid dna sequence which mediates ampicillin resistance: Molecular nature and specificity of insertion. USA: s.n. *Proc Nat Acad Sci*. 1975; 72:3623-7.
27. Ohta S et al. Presence of a characteristic D-D-E motif in IS1 transposase. *Journal of Bacteriology*. 2002; 184:22;6146-54.
28. Curtis H, Schnek A, Flores G. *Invitación a la biología*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006.
29. Hall RM, Collis CM. Mobile gene cassettes and integrons: capture and spread of genes by site specific recombination. *Mol Microbiol*. 1995; 15:593-600.
30. González-RG et al. Integrones y cassettes genéticos de resistencia: estructura y rol frente a los antibacterianos. *Revista de Medicina de Chile*. 2004; 132:619-26.
31. Jones ME et al. Widespread occurrence of integrons causing multiple antibiotic resistance in bacteria. *Lancet*. 1997; 349:1742-3.
32. Mazel D et al. A Distinctive Class of Integron in the vibrio cholera genome. *Science*. 1998, 280:605-8.
33. Schmidt AS et al. Characterizationn of class 1 integrons associated with R-plasmids in clinical *Aeromonas salmonicida* isolates from various geographical areas. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001; 47:735-43.
34. Nesvera J, Hochmannová J, Pátek M. An integron of class1 is present on the plasmid pCG4 from gram-positive bacterium *corynebacterium glutamicum*. *FEMS Microbiology Letters*. 1998; 169:391-3.
35. Partridge SR et al. Definition of the attI1 site of class 1 integrons. *Microbiology*. 2000; 146:2855-64.
36. Arakawa Y et al. A novel integron-like element carrying the metallo-beta-lactamase gene blaIMP. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995; 39:1612-5.
37. Manning PA, Clark CA, Focareta T. Gene capture in *Vibrio cholerae*. *Trends In Microbiology*. 1999; 7:93-5.
38. Carattoli A. Importance of integrons in the diffusion of resistance. *Veterinary research*. 2001; 32:243-59.
39. Recchia GD, Sherrat DJ. Gene acquisition in bacteria by integron mediated site specific recombination. [aut. libro]. Nancy L Craig et al. *Mobile DNA II*. Washington D.C.: Asm Press; 2002. p. 162-76.
40. Tortora GJ, Berdell F, Case CL. *Introducción a la microbiología*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, Inc.; 2007.
41. White PA, McIver, CJ, Rawlinson WD. Integrons and Gene Cassettes in the Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45:2658-61.
42. Tran JH, Jacoby GA. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proceedings of the National Academy of Science of United States of America*. 2002; 99:5638-42.
43. Griffith F. The Significance of Pneumococcal Types. *Journal of Hygiene*. 1928; 27:113-59.
44. Dubnau D. Genetic competence in *Bacillus subtilis*. *Microbiol Mol Biol Rev*. September 3, 1991; 55:395-424.
45. Aulton M. *Farmacía: Ciencia y diseño de formas farmacéuticas*. s.l.: Elsevier; 2004.
46. Rasched I, Oberer E. Ff coliphages: Structural and functional. *Microbiology*. 1986; 50:401-27.
47. Holmes RK, Jobling MG. Genetics: conjugation. In: Baron´s medical microbiology. 4. s.l.: Univ of Texas Medical Branch; 1996.
48. Negrete-Redondo P et al. Presencia de pásmidos en *Pseudomonas* aisladas de peces de ornato. *Vet Mex*. 2003; 34(3):289-95.
49. Goldstein W et al. Transferable plasmid-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter*. *Plasmid*. 1983; 10:138-47.
50. Mantilla JR et al. Caracterización molecular de *Klebsiella pneumoniae* productora de B-lactamasas de espectro extendido BLEE del tipo CTX-M-12. *Infectio*. 2004; 8 :2:143. artínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet*. 1998; 351:797-9.