



ARTICULO REVISIÓN

El rol de las bombas de eflujo en la resistencia microbiana: un acercamiento al tema

The role of efflux pumps in microbial resistance: an approach to the topic

O papel das bombas de efluxo na resistência microbiana: uma abordagem ao tema

Segundo Moisés San Lucas-Coque¹, **Jennifer Beatriz Cardenas-Najera**¹, **Sara Maribel Evas-Evas**¹, **Washington Paúl Culqui-Molina**¹

¹Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ambato, Ecuador

Recibido: 30 de diciembre de 2025

Aceptado: 31 de diciembre de 2025

Publicado: 31 de diciembre de 2025

Citar como: San Lucas-Coque SM, Cardenas-Najera JB, Evas-Evas SM, Culqui-Molina WP. El rol de las bombas de eflujo en la resistencia microbiana: un acercamiento al tema. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2025 [citado: fecha de acceso]; 29(S2): e7066. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/7066>

RESUMEN

Introducción: la resistencia bacteriana a los antibióticos constituye una amenaza mundial para la salud pública, impulsada por mecanismos adaptativos como las bombas de expulsión.

Objetivo: describir el papel de las bombas de expulsión en la resistencia microbiana y su implicación en cepas resistentes a múltiples medicamentos.

Métodos: se realizó una revisión sistemática de la literatura científica en diferentes bases de datos, utilizando un algoritmo con palabras clave y operadores booleanos para identificar fuentes pertinentes. Los estudios seleccionados, tras aplicar rigurosos criterios de inclusión y exclusión, fueron evaluados críticamente en cuanto a actualidad, calidad metodológica y relevancia temática, integrándose de manera coherente en la síntesis final de la revisión.

Desarrollo: las bombas de expulsión son proteínas de membrana que eliminan antibióticos fuera de la célula, reduciendo su concentración interna. Se clasifican en familias como transportadores dependientes de energía de adenosín trifosfato, facilitadores principales, resistencia nodulación división, resistencia a múltiples fármacos pequeña y expulsión de compuestos tóxicos. Estas estructuras están presentes en bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Acinetobacter baumannii*. Además, se relacionan con la formación de biopelículas y tolerancia antimicrobiana. La investigación sobre inhibidores de bombas de expulsión plantea alternativas terapéuticas prometedoras, aunque aún no existen fármacos aprobados para uso clínico.

Conclusiones: las bombas de expulsión son mecanismos clave en la resistencia bacteriana y en la generación de cepas resistentes a múltiples medicamentos. Su estudio abre posibilidades para el diseño de inhibidores que potencien la eficacia de antibióticos existentes.

Palabras clave: Farmacorresistencia Microbiana; Proteínas Bacterianas; Resistencia a Múltiples Medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: bacterial resistance to antibiotics constitutes a global threat to public health, driven by adaptive mechanisms such as efflux pumps.

Objective: to describe the role of efflux pumps in microbial resistance and their involvement in multidrug-resistant strains.

Methods: a systematic review of the scientific literature was conducted across different databases, using a keyword algorithm with Boolean operators to identify relevant sources. The selected studies, after applying rigorous inclusion and exclusion criteria, were critically evaluated in terms of timeliness, methodological quality, and thematic relevance, and coherently integrated into the final synthesis of the review.

Development: efflux pumps are membrane proteins that expel antibiotics out of the cell, reducing their internal concentration. They are classified into families such as ATP-binding cassette transporters, major facilitators, resistance-nodulation-division, small multidrug resistance, and multidrug and toxic compound extrusion. These structures are present in Gram-positive and Gram-negative bacteria, including pathogens such as *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *Acinetobacter baumannii*. They are also associated with biofilm formation and antimicrobial tolerance. Research on efflux pump inhibitors suggests promising therapeutic alternatives, although no drugs have yet been approved for clinical use.

Conclusions: efflux pumps are key mechanisms in bacterial resistance and in the emergence of multidrug-resistant strains. Their study opens possibilities for designing inhibitors that enhance the effectiveness of existing antibiotics.

Keywords: Drug Resistance, Microbial; Bacterial Proteins; Drug Resistance, Multiple.

RESUMO

Introdução: a resistência bacteriana aos antibióticos constitui uma ameaça mundial à saúde pública, impulsionada por mecanismos adaptativos como as bombas de efluxo.

Objetivo: descrever o papel das bombas de efluxo na resistência microbiana e sua implicação em cepas resistentes a múltiplos medicamentos.

Métodos: foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica em diferentes bases de dados, utilizando um algoritmo com palavras-chave e operadores booleanos para identificar fontes pertinentes. Os estudos selecionados, após rigorosos critérios de inclusão e exclusão, foram avaliados criticamente quanto à atualidade, qualidade metodológica e relevância temática, sendo integrados de forma coerente na síntese final da revisão.

Desenvolvimento: as bombas de efluxo são proteínas de membrana que eliminam antibióticos para fora da célula, reduzindo sua concentração interna. Elas se classificam em famílias como transportadores dependentes de ATP, facilitadores principais, resistência-nodulação-divisão, resistência a múltiplos fármacos pequena e expulsão de compostos tóxicos. Essas estruturas estão presentes em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Acinetobacter baumannii*. Além disso, relacionam-se com a formação de biofilmes e tolerância antimicrobiana. A pesquisa sobre inibidores de bombas de efluxo aponta alternativas terapêuticas promissoras, embora ainda não existam fármacos aprovados para uso clínico.

Conclusões: as bombas de efluxo são mecanismos-chave na resistência bacteriana e na geração de cepas resistentes a múltiplos medicamentos. Seu estudo abre possibilidades para o desenvolvimento de inibidores que aumentem a eficácia dos antibióticos existentes.

Palavras-chave: Resistência Microbiana a Medicamentos; Proteínas de Bactérias; Resistência a Múltiplos Medicamentos.

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de los antibióticos revolucionó la medicina al ofrecer terapias eficaces contra infecciones bacterianas, pero su uso indiscriminado y la presión evolutiva ejercida sobre los microorganismos han favorecido la aparición de cepas resistentes, convirtiéndose en una amenaza global para la salud pública. La resistencia antibiótica es un fenómeno complejo sustentado en diversos mecanismos, entre los cuales destacan las bombas de eflujo, proteínas de membrana que permiten a las bacterias expulsar los antimicrobianos y reducir su eficacia. Estos sistemas, presentes en múltiples patógenos, reflejan la rápida capacidad de adaptación bacteriana y subrayan la necesidad de respuestas científicas específicas que garanticen la efectividad de los tratamientos y la seguridad de los pacientes.⁽¹⁾

Para hacer frente a esta creciente amenaza, se hace imperativo desarrollar nuevas estrategias de tratamiento y abordar el problema de manera coordinada a nivel mundial. La investigación de alternativas terapéuticas, el desarrollo de métodos de diagnóstico rápidos para iniciar tratamientos antibióticos específicos de manera precoz, la implementación de estrategias de vacunación a nivel global, campañas educativas e informativas, mejoras en el control de infecciones y el respaldo a la transición hacia sistemas de cría y producción animal con un menor consumo de antibióticos son esenciales.⁽²⁾

La literatura científica actual refleja una creciente preocupación ante la propagación de la resistencia antibiótica, destacando la contribución significativa de las bombas de eflujo en este escenario. Numerosos estudios han identificado la presencia y la función de estas proteínas de membrana en diversas cepas bacterianas, evidenciando su participación activa en la expulsión de antibióticos y, por ende, en la disminución de la eficacia terapéutica. La resistencia mediada por bombas de eflujo no solo afecta a una amplia gama de antibióticos, sino que también se asocia con la aparición de cepas multirresistentes, complicando aún más la gestión clínica de las infecciones.⁽³⁾

Un análisis crítico de los trabajos previos resalta la complejidad de este fenómeno. Cada bomba de eflujo consta de tres componentes fundamentales: el canal de la membrana externa, la lipoproteína periplásmica y el transportador de la membrana interna. La resistencia antimicrobiana en *Acinetobacter baumannii* se vincula a cuatro clases distintas de bombas de eflujo: la superfamilia de facilitadores principales (MFS), la familia de resistencia-nodulación-división (RND), la familia de resistencia multidrogas pequeña (SMR) y la familia de extrusión de compuestos multidrogas y tóxicos (MATE). Aunque diversas bombas desempeñan un papel, las investigaciones detalladas se han centrado principalmente en las familias MFS y RND de transportadores.⁽⁴⁾

Tanto AdeABC como las bombas de eflujo del tipo RND no solo contribuyen a la resistencia a los aminoglicósidos, sino que también se relacionan con la resistencia a una variedad de otros antibióticos, como tigeciclina, lactamas, cloranfenicol, eritromicina y tetraciclina. Entre las cinco superfamilias de bombas, los sistemas de resistencia-nodulación-división (RND) destacan como especialmente significativos en el contexto de *A. baumannii* resistente a múltiples fármacos. Este sistema exhibe una amplia variedad de sustratos, que incluyen antibióticos, colorantes, biocidas, detergentes y antisépticos.^(5,6)

Las bombas de eflujo no solo actúan expulsando antibióticos de las células bacterianas, sino que también pueden estar codificadas por genes cuya expresión se induce por la presencia de antibióticos. Este fenómeno crea un círculo vicioso que perpetúa la resistencia bacteriana, ya que la exposición continua a los antibióticos estimula la producción y actividad de estas bombas. Además, se ha observado una variabilidad considerable en la presencia y actividad de estas bombas entre distintas cepas y especies bacterianas, subrayando la necesidad de abordar este fenómeno de manera específica y adaptada a cada contexto clínico.⁽⁷⁾ En este contexto, el presente trabajo se propone como objetivo describir el papel de las bombas de expulsión en la resistencia microbiana y su implicación en cepas resistentes a múltiples medicamentos. El alcance de esta investigación se enfoca en comprender la función y la relevancia de estas bombas en la resistencia antibiótica bacteriana, considerando la variabilidad genética y fenotípica de las bacterias.

MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura conforme a PRISMA 2020, con el propósito de analizar el papel de las bombas de eflujo en la resistencia antibiótica bacteriana. El periodo de búsqueda se delimitó entre 2018 y 2024, considerando estudios recientes sobre mecanismos moleculares y clínicos.

Las fuentes de información incluyeron Scielo, Elsevier, Google Scholar y PubMed, además de literatura gris y referencias secundarias. Se consideraron artículos en español e inglés, garantizando la cobertura internacional. La estrategia de búsqueda se construyó con términos MeSH y DeCS: "bombas de eflujo", "resistencia antibiótica", "bacterias multirresistentes", "mecanismos de resistencia", combinados con operadores booleanos.

Los criterios de inclusión fueron artículos originales, revisiones sistemáticas y estudios experimentales que abordaran específicamente el papel de las bombas de eflujo en la resistencia bacteriana. Se excluyeron estudios sin acceso completo, duplicados y aquellos que no aportaban información sobre mecanismos de resistencia. Un proceso riguroso de selección permitió depurar los registros iniciales y garantizar la transparencia metodológica. Se incluyeron finalmente un conjunto reducido de artículos clave, seleccionados por su relevancia y calidad metodológica.

La extracción y análisis de datos se centró en variables como tipo de bomba de eflujo, bacterias implicadas, antibióticos afectados y mecanismos genéticos asociados. Se efectuó una síntesis cualitativa de los hallazgos y se organizaron cronológicamente para mostrar la evolución del conocimiento en el área.

DESARROLLO

Desde el descubrimiento de la primera bomba de eflujo resistente a medicamentos en la década de 1990, el avance en microbiología molecular ha llevado a la caracterización de numerosas bombas de eflujo en bacterias grampositivas, que incluyen *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Streptococcus pneumoniae* y en bacterias gramnegativas como *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, entre otras. Dado que estas bombas de eflujo transportan sustratos en contra de un gradiente de concentración, dependen de la energía. Según el mecanismo por el cual obtienen esta energía, las bombas de eflujo se clasifican ampliamente en dos categorías. Las bombas de eflujo primarias obtienen energía mediante la hidrólisis activa de ATP, mientras que las secundarias obtienen energía a partir de gradientes químicos formados por protones o iones como el sodio.⁽⁴⁾

La identificación de las principales bacterias resistentes a antibióticos por parte de la OMS destaca la urgencia de actuar. Estas estrategias, junto con la conciencia sobre la importancia de la resistencia antibiótica en la salud pública, son clave para mitigar el impacto de las infecciones resistentes a antibióticos. La cooperación internacional y la implementación de medidas concretas son esenciales para preservar la eficacia de los tratamientos médicos y salvaguardar la salud global. La necesidad de un enfoque global y coordinado en la investigación y desarrollo de soluciones terapéuticas se vuelve evidente ante la magnitud de este desafío sanitario emergente.⁽⁸⁾

Dada la importancia de las bombas de eflujo en la mediación de la resistencia a los antibióticos, resulta valioso esperar que eludir estos determinantes de resistencia pueda potenciar la actividad de los antibióticos sustrato. La abolición del eflujo podría lograrse de diversas maneras:⁽⁴⁾

- Regulando la expresión de los genes de las bombas de eflujo interfiriendo en la regulación genética
- Rediseñando antibióticos que ya no son reconocidos como sustratos
- Inhibiendo el ensamblaje de bombas de eflujo funcionales
- Bloqueando la bomba para evitar que el sustrato se una al sitio activo
- Colapsando el mecanismo de energía responsable de energizar estas bombas

La superfamilia ABC (ATP Binding Cassette) comprende transportadores primarios que utilizan directamente la energía derivada de la unión e hidrólisis de ATP para facilitar el transporte de solutos fuera de la célula bacteriana. Estructuralmente, estos transportadores exhiben dominios transmembrana (TMD) con regiones de unión a sustratos y dominios de unión a nucleótidos (NBD), donde la hidrólisis de ATP impulsa el ciclo de transporte. Se distinguen en homodiméricos y heterodiméricos, siendo estos últimos de especial importancia en la resistencia antibiótica de bacterias Gram positivas. Los ABC heterodiméricos presentan un único sitio de unión a nucleótidos que no participa en la hidrólisis de ATP, proporcionando información valiosa para diferenciarlos de los homodiméricos.⁽⁹⁾

La superfamilia de facilitadores principales (MFS) constituye la familia más extensa de transportadores con mayor diversidad. Sus miembros, de tamaño considerable, funcionan como unidades monoméricas con estructuras que comprenden dominios con hélices transmembrana. Se clasifican como uniportadores, simportadores o antiportadores según el acoplamiento con gradientes iónicos en el proceso de transporte. Su presencia en cada dominio de la vida subraya su relevancia. (du wang). La familia de expulsión de toxinas y múltiples fármacos (MATE) se organiza en subfamilias como NorM, DinF y eucariotas. Sus transportadores presentan estructuras de dos paquetes de seis hélices transmembrana con una topología diferente a la de la superfamilia MFS. Los transportadores MATE bacterianos impulsan sustratos mediante fuerza protón-motriz o gradientes de Na⁺, exportando fármacos poliaromáticos y catiónicos.^(4,9)

La superfamilia de resistencia-nodulación-división celular (RND) destaca en bacterias Gram negativas, siendo altamente conservada entre especies. Las proteínas RND son más grandes y forman homotrímeros. Diversas bacterias clínicamente significativas, como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, emplean estas bombas de eflujo para resistir una amplia variedad de antibióticos. La pequeña familia de resistencia a múltiples fármacos (SMR) presenta bombas de eflujo de tamaño reducido que confieren resistencia a fármacos con estructuras de amonio cuaternario y moléculas catiónicas lipofílicas. Ejemplos incluyen *Acinetobacter baumannii* resistente a cloranfenicol, ciprofloxacino, y eritromicina mediante la bomba AbeS. *Mycobacterium tuberculosis* utiliza la bomba Mmr para resistir a ofloxacino y rifampicina, mientras que *Neisseria gonorrhoeae* presenta resistencia a aminoglucósidos, penicilina, azitromicina y ceftriaxona gracias al transportador EmrE.^(9,10)

Por un lado, la tolerancia antimicrobiana mediada por biofilms representa un desafío significativo, especialmente en infecciones relacionadas con la atención en salud. Los biofilms, caracterizados por la matriz de exopolisacáridos y la presencia de bacterias persistentes, despliegan varios mecanismos, como *quorum sensing*, porinas, bombas de eflujo, expresión génica, vesículas de membrana, ADN extracelular y enzimas. En esta revisión, se busca identificar los mecanismos y efectos específicos del biofilm de *Pseudomonas aeruginosa* en la resistencia a antibióticos. Por ende, el impacto de los biofilms en la tolerancia bacteriana a los antibióticos es crucial. La exposición a cantidades mínimas de antibióticos induce la expresión de genes específicos en estas estructuras microbianas, disminuyendo la penetración y eficacia de los tratamientos. *Pseudomonas aeruginosa*, al crecer en forma de biofilm, exhibe una tolerancia hasta mil veces mayor a los antibióticos en comparación con su forma libre. Este fenómeno se asocia principalmente con diversos mecanismos, como *quorum sensing*, porinas, bombas de eflujo, expresión génica, vesículas de membrana, ADN extracelular y enzimas.⁽¹⁾

El *quorum sensing*, un mecanismo de comunicación intercelular permite a las bacterias dentro del biofilm adaptarse a cambios microambientales. Este proceso, mediado por moléculas llamadas autoinductores, coordina la expresión génica y la regulación de genes diana para ajustarse a la densidad bacteriana circundante. Los sistemas basados en acil homoserina lactona y quinolonas, como *Pseudomonas quinolone* signal, juegan un papel crucial en este proceso. Las bombas de eflujo, integrantes esenciales de los biofilms, desempeñan un papel destacado en la supervivencia y la tolerancia a antibióticos. Estas bombas, capaces de bombear antibióticos fuera de las bacterias, contribuyen tanto a la tolerancia intrínseca como adquirida. La sobreproducción de estas bombas, combinada con la modificación de sitios diana y la inactivación de antibióticos, genera un fenotipo de tolerancia que puede ser inducido por diversos tipos de estrés en el biofilm, como el estrés oxidativo o nitrosativo.⁽¹¹⁾

En varios estudios, se expone que las bombas de eflujo contribuyen significativamente a la formación de biofilm. La formación de biofilm es un fenómeno complejo y las bombas de eflujo se consideran elementos que desempeñan un papel importante en este proceso. Por ende, la inhibición de estas bombas de eflujo podría representar una manera potencial de mejorar la actividad de los antibióticos, especialmente en un momento en el que descubrir nuevos antibióticos se vuelve cada vez más difícil. Los inhibidores de bombas de eflujo (EPIs, por sus siglas en inglés), son moléculas diseñadas para bloquear la actividad de las bombas de eflujo. Estos compuestos se han considerado agentes terapéuticos potenciales para revitalizar la actividad de los antibióticos que han perdido su eficacia contra las bacterias. Sin embargo, aún falta determinar los sustratos específicos para estas bombas y se está investigando el efecto de la actividad alterada de estas bombas en la formación de biofilm.⁽¹²⁾

Se ha propuesto rescatar la actividad de antimicrobianos que ya no son efectivos contra patógenos bacterianos, como *Pseudomonas aeruginosa*, con el objetivo de combatir la resistencia a los medicamentos antimicrobianos. Se presentan EPIs novedosos que muestran una potenciación significativa en combinación con levofloxacin contra *P. aeruginosa* ATCC 27853, una cepa salvaje. Se describe la relación estructura-actividad de carboxamidas heterocíclicas sustituidas con arilo que contienen una cadena lateral de pentano diamino. Dentro de varias clases de carboxamidas heterocíclicas fusionadas, el compuesto 6j de carboxamida de indol arilo (TXA01182) muestra una potenciación 8 veces mayor de levofloxacin a 6.25 µg/mL. Asimismo, el TXA01182 demuestra tener actividades sinérgicas igualmente con otras clases de antimicrobianos contra *P. aeruginosa*. Además, esta misma presenta un efecto sinérgico con levofloxacin contra varias cepas clínicas de *P. aeruginosa* resistentes a múltiples fármacos. Este enfoque representa una estrategia prometedora para superar la resistencia antimicrobiana, proporcionando nuevas herramientas en la lucha contra patógenos bacterianos resistentes y destacando la importancia de los EPIs.⁽¹³⁾

La alta mortalidad y morbilidad asociada a la tuberculosis (TB), especialmente en países en desarrollo, es una de las características importantes que caracterizan a la TB como un importante problema de salud pública a nivel mundial. En ausencia de una vacuna más efectiva, la quimioterapia es una de las principales herramientas de control de la TB. La tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR) es causada por cepas de MTB que son resistentes al menos a rifampicina e isoniazida, dos medicamentos importantes en el tratamiento de la enfermedad. Aunque se ha estudiado los mecanismos de eflujo en varias micobacterias, *M. smegmatis* se ha utilizado como el sistema modelo para expresar genes heterólogos de bombas de eflujo y estudiar el mecanismo de eflujo. La primera bomba de eflujo descrita en micobacterias fue LfrA, una superfamilia de facilitadores principales (MFS) presente en *M. smegmatis*, que expresada en plásmidos multicopia confiere resistencia a bajo nivel a fluoroquinolonas, bromuro de etidio, acridina y algunos compuestos de amonio cuaternario. Otras bombas de eflujo inicialmente caracterizadas en micobacterias fueron TetV, que confiere resistencia a tetraciclina, y Tap (Rv1258c), que se ha demostrado que confiere resistencia a bajo nivel a aminoglucósidos y tetraciclina cuando se sobreexpresa en *M. smegmatis*.⁽¹⁴⁾

La familia de bombas de eflujo SMR (proteínas de eflujo) confiere resistencia a arqueas y bacterias contra antibióticos que se asemejan a moléculas del tipo amonio cuaternario y otras moléculas catiónicas lipofílicas. Estas bombas son de tamaño minúsculo y poseen solo cuatro hélices transmembrana (TMH). Funcionalmente, suelen presentarse como homodímeros o heterodímeros. Un ejemplo típico de un miembro de la familia SMR de bombas de eflujo es EmrE presente en *E. coli*. Se observa un arreglo antiparalelo de protómeros cuando se analizó la estructura de esta proteína de *E. coli* mediante técnicas de cristalografía de rayos X, criomicroscopía electrónica (cryo-EM) y resonancia magnética nuclear (NMR).⁽⁹⁾

La capacidad de los EPIs para revertir la resistencia a los antibióticos es un punto crucial que merece una atención detenida. En un momento en que la resistencia bacteriana se ha convertido en una amenaza global, el hecho de poder aprovechar las propiedades farmacológicas ya establecidas de los antibióticos existentes proporciona una solución potencialmente eficiente y económica. Esta estrategia no solo ahorra tiempo y recursos asociados con el desarrollo de nuevos antibióticos, sino que también podría ofrecer respuestas rápidas y efectivas frente a infecciones que, de otro modo, podrían volverse intratables.⁽⁴⁾

La combinación de antibióticos y EPIs no solo aborda bacterias ya resistentes, sino que también se erige como una defensa anticipada contra futuros problemas de resistencia. Este enfoque estratégico no solo implica la búsqueda de nuevos antibióticos sino la optimización y maximización del potencial terapéutico de aquellos ya existentes. Sin embargo, en este viaje hacia la innovación, se encuentran desafíos que deben ser abordados para garantizar la seguridad y eficacia de esta estrategia emergente.⁽¹⁰⁾

Al considerar el desarrollo de EPIs de amplio espectro, es esencial abordar varias preocupaciones. En primer lugar, las bombas de eflujo brindan protección solo en células bacterianas en crecimiento activo, lo que podría limitar su eficacia contra patógenos de crecimiento lento o no crecimiento. Este factor plantea interrogantes sobre la aplicabilidad generalizada de esta estrategia y destaca la necesidad de un enfoque personalizado según la naturaleza de la infección. Además, se plantea una preocupación crucial relacionada con la presencia de bombas de eflujo dependientes de ATP en células humanas. Estas bombas, que se sobre expresan en células cancerosas multi droga resistentes, están diseñadas para evitar la toxicidad causada por agentes anticancerígenos.⁽¹⁴⁾

A pesar de los sustanciales esfuerzos dedicados a la búsqueda de nuevos adyuvantes antibióticos que actúen como EPIs, y a pesar de varios resultados prometedores, es lamentable constatar que actualmente no existen EPIs autorizados para uso humano o veterinario, ni en ensayos clínicos. Este vacío subraya la necesidad de una mayor inversión y compromiso en la investigación y desarrollo de esta área.

En última instancia, la discusión sobre la resistencia bacteriana y el papel de los EPIs nos lleva a una reflexión más amplia sobre las estrategias de control de infecciones. Desde el descubrimiento de la penicilina, las tácticas han evolucionado lentamente, y la mayoría de los esfuerzos siguen centrados en buscar nuevas clases de antibióticos. Sin embargo, la resistencia bacteriana persistente exige un cambio de paradigma. Es imperativo no solo buscar nuevas opciones, sino también extender la vida de los antibióticos existentes y, simultáneamente, enfrentar los mecanismos de resistencia bacteriana de manera más integral.⁽¹⁵⁾

CONCLUSIONES

Las bombas de eflujo representan una estrategia clave frente a la resistencia antibiótica, pues su papel en familias como ABC, MFS, MATE, RND y SMR evidencia cómo la exposición continua a fármacos puede favorecer la resistencia bacteriana; en este contexto, los EPIs emergen como alternativa prometedora, aunque aún sin aprobación clínica, lo que subraya la necesidad de investigación y desarrollo para combinarlos con antibióticos existentes y potenciar su eficacia contra cepas multirresistentes. La exploración de compuestos sintéticos (quinolinas, indoles, piridinas, fenoles, heterociclos con azufre), productos naturales y herramientas de aprendizaje automático refleja la diversidad y dinamismo de este campo, mientras que los retos de especificidad, seguridad y adaptación farmacocinética demandan una evaluación rigurosa. En

suma, el avance hacia terapias combinadas más efectivas requiere innovación y colaboración interdisciplinaria para transformar estos hallazgos en soluciones clínicas seguras y sostenibles contra la resistencia antibiótica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bolívar-Vargas AF, Torres-Caycedo MI, Sánchez-Neira Y. Biofilms de *Pseudomonas aeruginosa* como mecanismos de resistencia y tolerancia a antibióticos. Revisión narrativa. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud Universidad del Cauca[Internet]. 2021 [citado 29/12/2025]; 23(2): 47-57. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=10053826>
2. Altíñoz E, Altuner EM. Antibiotic resistance and efflux pumps. Int J Innov Res Rev[Internet]. 2019 [citado 29/12/2025];3(2):1-9. Disponible en: <https://orcid.org/0000-0001-5351-8071>
3. Abdi SN, Ghotaslou R, Ganbarov K, Mobed A, Tanomand A, Yousefi M, et al. *Acinetobacter baumannii* efflux pumps and antibiotic resistance. Infect Drug Resist[Internet]. 2020 [citado 29/12/2025]; 13: 423-4. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7024869/>
4. Sharma A, Gupta VK, Pathania R. Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside. Indian J Med Res[Internet]. 2019 [citado 29/12/2025];149(2):129. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31219077/>
5. Gaurav A, Bakht P, Saini M, Pandey S, Pathania R. Role of bacterial efflux pumps in antibiotic resistance, virulence, and strategies to discover novel efflux pump inhibitors. Microbiology[Internet]. 2023 [citado 29/12/2025]; 169(5): 001333. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37224055/>
6. Rahbar M, Hamidi-Farahani R, Asgari A, Esmailkhani A, Soleiman-Meigooni S. Expression of RND efflux pumps mediated antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. Microb Pathog[Internet]. 2021 [citado 29/12/2025]; 153: 104789. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104789>
7. Ebbensgaard AE, Løbner-Olesen A, Frimodt-Møller J. The role of efflux pumps in the transition from low-level to clinical antibiotic resistance. Antibiotics[Internet]. 2020 [citado 29/12/2025]; 9(12): 855. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9120855>
8. Iglesias JO. Comprendiendo la resistencia a antibióticos. Rev Investig Educ Cienc Salud[Internet]. 2019 [citado 29/12/2025]; 4(2): 84-89. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10017/40234>
9. Du D, Wang-Kan X, Neuberger A, van Veen HW, Pos KM, Piddock LJ, et al. Multidrug efflux pumps: structure, function and regulation. Nat Rev Microbiol[Internet]. 2018 [citado 29/12/2025];16(9):523-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0048-6>
10. Thakur V, Uniyal A, Tiwari V. A comprehensive review on pharmacology of efflux pumps and their inhibitors in antibiotic resistance. Eur J Pharmacol[Internet]. 2021 [citado 29/12/2025]; 903: 174151. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174151>

11. Oluyombo O, Penfold CN, Diggle SP. Competition in biofilms between cystic fibrosis isolates of *Pseudomonas aeruginosa* is shaped by R-pyocins. MBio[Internet]. 2019 [citado 29/12/2025]; 10(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30696740/>
12. AlMatar M, Albarri O, Makky EA, Köksal F. Efflux pump inhibitors: new updates. Pharmacol Rep[Internet]. 2021 [citado 29/12/2025]; 73(1): 1-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00160-9>
13. Yuan Y, Rosado-Lugo JD, Zhang Y, Datta P, Sun Y, Cao Y, et al. Evaluation of Heterocyclic Carboxamides as Potential Efflux Pump Inhibitors in *Pseudomonas aeruginosa*. Antibiotics[Internet]. 2021 [citado 29/12/2025]; 11(1): 30. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11010030>
14. Kanji A, Hasan R, Hasan Z. Efflux pump as alternate mechanism for drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. J Indio Tuberc[Internet]. 2019 [citado 29/12/2025]; 66(1): 20-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2018.07.008>
15. Monteiro KL, de Aquino TM, Mendonça Junior FJB. An update on *Staphylococcus aureus* NorA efflux pump inhibitors. Curr Top Med Chem[Internet]. 2020 [citado 29/12/2025]; 20(24): 2168-2185. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1568026620666200704135837>