

Guevara Díaz, Jorge Alberto¹
 Maldonado, Manuel Rojas²
 Valadez Padilla, Daniel Eduardo³
 Muro Díaz, Ricardo⁴
 Matsumoto Palomares, Iván Rikimatsu⁵

Resistencia bacteriana: organismos del grupo ESKAPE

Bacterial resistance: organisms of the ESKAPE group

Fecha de aceptación: febrero 2021

Resumen

OBJETIVO. Realizar un análisis sobre publicaciones actuales relacionadas con el grupo de bacterias ESKAPE que incluyan sus características generales, epidemiología y su mecanismo de resistencia a los antibióticos.

MÉTODOS. Se hicieron rastreos en diversos metabuscadores con una combinación de palabras clave. Esta búsqueda se actualizó al 2 de diciembre de 2020. Se estableció un periodo de búsqueda de documentos publicados/divulgados con fecha desde el 1 de enero de 2000 hasta el 10 de noviembre de 2020 y se incluyeron únicamente textos en idiomas español o inglés. También se llevaron a cabo búsquedas manuales en las bibliografías de los estudios incluidos, con el objetivo de contar con más investigaciones auxiliares.

CONCLUSIONES. Existe una necesidad urgente de tomar medidas para estar a la vanguardia en cuanto al conocimiento de los patógenos ESKAPE resistentes a los medicamentos, que son cada vez mayores. Por lo que es imprescindible que el personal de salud esté informado acerca de la patogenia y características básicas sobre estos organismos, para que sean abordados con tratamientos óptimos.

Palabras clave: bacterias ESKAPE, infecciones hospitalarias, resistencia antimicrobiana.

Abstract

Carry out a bibliographic analysis on current publications related to the ESKAPE group of bacteria.

METHODS. Metasearch engines were searched with a combination of keywords. The search was updated on December 2, 2020. A search period for published/disclosed documents was established from January 1, 2000 to November 10, 2020 and only texts in Spanish or English were accepted. We also hand searched the bibliographies of included studies for further ancillary research.

CONCLUSIONS. There is an urgent need to take action to stay at the forefront of the growing drug-resistant ESKAPE pathogens. Therefore, it is essential to keep health personnel informed about the pathogenesis and basic characteristics of these organisms, so that they are approached with the most optimal treatments.

Keywords: ESKAPE bacteria, hospital infections, antimicrobial resistance.

Introducción

Ante la creación en 2016, por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de la lista de prioridad de bacterias por su resistencia a múltiples fármacos, resulta de especial interés describir las características de las principales bacterias que afectan a la población mexicana y los métodos de tratamiento actuales, tomando al grupo de bacterias ESKAPE

como protagonistas, de ahí la importancia de su descripción.

El presente análisis bibliográfico surge de la necesidad de reunir información útil y actualizada para el personal del área de la salud, con el propósito de sintetizar múltiples textos científicos en uno.

Esta síntesis será útil para toda la comunidad médica, ya que aumentará el conocimiento sobre el problema planteado y sus posibles soluciones.

¹ Universidad Autónoma de Sinaloa

² Universidad Autónoma de Chiapas

³ Universidad de Sonora, Campus Hermosillo

⁴ Universidad Autónoma de Baja California

⁵ Universidad Veracruzana

Correspondencia: Dr. Jorge Alberto Guevara Díaz
 Calle Ángel Flores núm. 491, Colonia Centro. C.P. 8000, Culiacán,
 Sinaloa, México.

Dirección electrónica: jorgeguevara.med@gmail.com

Material y métodos

Este trabajo es un estudio documental y descriptivo, dado que el procedimiento implica el rastreo, organización, sistematización y análisis de un conjunto de documentos electrónicos sobre el tema planteado, en los que las palabras clave previamente planteadas aparecieran en el título o resumen en los idiomas inglés y español. Se estableció un periodo de búsqueda de documentos publicados/divulgados con fecha desde el 1 de enero de 2000 hasta el 10 de noviembre de 2020. La búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos como: PubMed, Elsevier, Web of Science, Cochrane Library, SCIELO, Medline, entre otras; el método de revisión se basó en una minuciosa lectura de los títulos, resúmenes y textos completos de los documentos preseleccionados de las bases de datos consideradas, se eligieron aquellos artículos que por su contenido servían al propósito general de este trabajo.

Revisión

La resistencia a los antimicrobianos plantea una amenaza grave para la salud pública. Las cepas farmacorresistentes de agentes infecciosos están repercutiendo de forma devastadora en la lucha contra diversas patologías, causando millones de muertes cada año en todo el mundo.¹ El uso persistente de antibióticos ha provocado la aparición de bacterias resistentes a múltiples fármacos (MDR) y ampliamente resistentes a fármacos (XDR), que hacen que incluso los medicamentos más eficientes ya no lo sean.²

Las siglas ESKAPE incluyen seis patógenos que exhiben resistencia a múltiples fármacos: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp. Recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) también ha incluido los patógenos ESKAPE en la lista de 12 bacterias contra las que se necesitan con urgencia nuevos antibióticos,³ por lo que es importante que se difunda el conocimiento acerca de este grupo de bacterias al personal del área de la salud para que se tomen medidas contra ellos. En México, este grupo de microorganismos se destacan porque son algunos de los principales agentes etiológicos de infecciones asociadas al área de la salud (IAAS), según el informe anual de la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica de 2015.⁴

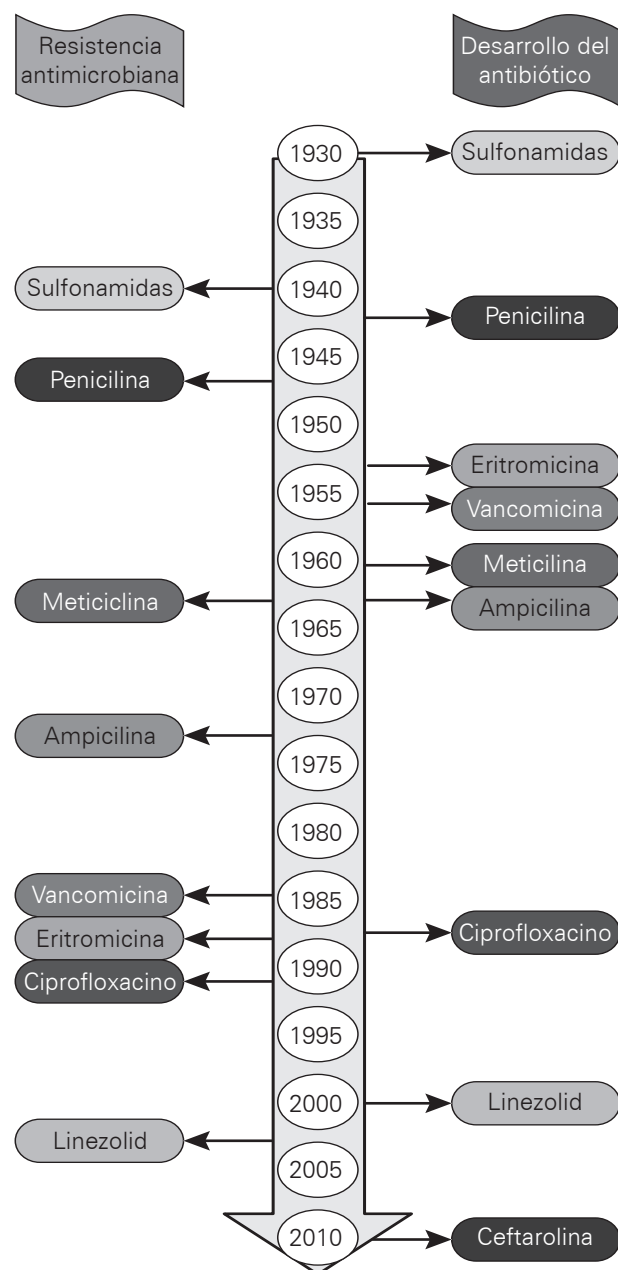
Recientemente, en un trabajo publicado en marzo de 2019, en el que participaron 47 hospitales provenientes de 20 estados de México, se estudiaron 22 943 aislamientos obtenidos de enero a junio de 2018, en los que se encontró un alto porcentaje de bacterias gram negativas resistentes a carbapenemasas: más de 50% de *Acinetobacter baumannii*, 40% de *Pseudomonas aeruginosa* y 12% de *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*. La MDR fue muy elevada en *Acinetobacter baumannii* (53%) y *Klebsiella pneumoniae* (22%). En el grupo de las bacterias gram positivas, 21% fueron *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y 21% fueron enterococos resistentes a vancomicina;⁵ la mayoría de estos agentes son aislamientos resistentes a múltiples fármacos, lo que contribuye a mayores desafíos

en la práctica clínica para el personal del área de la salud, por lo que comprender tanto sus características principales como los mecanismos de resistencia de estas bacterias es crucial para la desarrollo tanto de nuevos agentes antimicrobianos como de herramientas alternativas para combatir estos desafíos de salud pública.⁶ Además, es necesario concientizar al personal del área de salud sobre el peligro de este grupo de bacterias.

Antecedentes históricos

Figura 1.
Avance de la resistencia antimicrobiana a lo largo del tiempo

Línea de tiempo comparativa entre creación de antibióticos y el desarrollo de resistencia antimicrobiana



Desde el descubrimiento de los antimicrobianos a principios del siglo xx, la forma de tratar infecciones revolucionó la medicina moderna y cambió el paradigma terapéutico. Los antibióticos se han convertido en una de las intervenciones médicas más importantes necesarias para el desarrollo de enfoques médicos complejos como procedimientos quirúrgicos, trasplante de órganos y manejo de pacientes inmunológicamente comprometidos, entre otros. Por desgracia, el marcado aumento de la resistencia a los antimicrobianos entre los patógenos bacterianos comunes ahora amenaza este logro terapéutico poniendo en peligro los resultados ya conseguidos en la continua lucha contra las infecciones bacterianas.⁷

En 1945 Alexander Fleming dio la alarma sobre el uso excesivo de antibióticos cuando advirtió que «Llegará un momento en que la penicilina podrá ser comprada por cualquiera en los negocios. Existe el peligro de que un hombre ignorante pueda fácilmente aplicarse una dosis insuficiente de antibiótico y, al exponer a los microbios a una cantidad no letal del medicamento, los haga resistentes».⁸ Para el año 1967 ya se habían reportado casos de resistencia a penicilina, tetraciclina, eritromicina y meticilina en bacterias como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, entre otras,^{9,10} en respuesta a esto se introdujo la vancomicina para el tratamiento de las bacterias con resistencia a la meticilina, como en *Staphylococcus aureus*; la resistencia a la vancomicina era difícil de conseguir, ya que se creía que era muy poco probable que ocurriera. Hasta fines de la década de 1980, se consideraba la vancomicina como el fármaco de último recurso para el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias gram positivas como *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y *Streptococcus pneumoniae*.¹¹ Sin embargo, se informaron casos de resistencia a la vancomicina en estafilococos coagulasa negativos en 1979 y 1983.¹¹ A principios de 1980 se introdujeron muchos antibióticos nuevos intentando solucionar el problema de resistencia, pero después de eso, las bacterias comenzaron a ganar terreno y los antibióticos empezaron a disminuir su efectividad. Así, se introdujeron menos medicamentos nuevos.¹² Finalmente, en la actualidad, mucho tiempo después de que los primeros pacientes fueran tratados con antibióticos, las infecciones bacterianas se han convertido otra vez en una amenaza.¹² En la figura 1 se observa parte de este recuento histórico de la creación de los antimicrobianos y el desarrollo de su respectiva resistencia.

Mecanismos de resistencia

Las bacterias desarrollan mecanismos de resistencia mediante el uso de instrucciones proporcionadas por su ADN. A menudo, los genes de resistencia se encuentran dentro de pequeños fragmentos de ADN llamados plásmidos, que llevan instrucciones genéticas de una bacteria a otra. Esto significa que algunas bacterias pueden compartir su ADN y hacer que otras bacterias se vuelvan resistentes.¹³

Existen diferentes mecanismos mediante los cuales las bacterias evitan que los antibióticos tengan efecto en ellas, entre éstos destacan:

- **Restringir el acceso del antibiótico:** las bacterias restringen el acceso cambiando las entradas o limitando el número de entradas, un ejemplo serían las bacterias gram negativas, las cuales tienen una capa

externa (membrana) que las protege de su entorno. Estas bacterias pueden usar esta membrana para evitar selectivamente la entrada de antibióticos.¹³

- **Deshacerse del antibiótico:** mediante bombas en sus paredes celulares eliminan los antibióticos que ingresan en ellas. *Pseudomonas aeruginosa* pueden producir bombas para eliminar varios antibióticos importantes diferentes, como fluoroquinolonas, betalactámicos, cloranfenicol y trimetoprima.¹³
- **Cambiar o destruir el antibiótico:** las bacterias cambian o destruyen los antibióticos con enzimas, proteínas que descomponen el medicamento. *Klebsiella pneumoniae* produce enzimas llamadas carbapenemasas, que descomponen los fármacos carbapenémicos y la mayoría de los demás fármacos betalactámicos.
- **Evitar los efectos del antibiótico:** algunas bacterias desarrollan nuevos procesos celulares que evitan utilizar el objetivo del antibiótico. *Staphylococcus aureus* pueden evitar los efectos farmacológicos de la trimetoprima.¹³
- **Cambiar los objetivos del antibiótico:** muchos antibióticos están diseñados para seleccionar y destruir partes específicas de una bacteria. Los gérmenes cambian el objetivo del antibiótico, por lo que el medicamento ya no puede encajar y hacer su trabajo. *Escherichia coli*, con el gen *mcr-1*, puede agregar un compuesto al exterior de la pared celular para que el fármaco colistina no se adhiera a ella.¹³

Enterococcus faecium

Las bacterias del género *Enterococcus* son cocos gram positivos, anaerobias facultativas, que pueden formar pares y cadenas de diversas longitudes y crecen de manera óptima a 35 °C. En los seres humanos, los enterococos son la microbiota del tracto gastrointestinal¹⁴ y son de los primeros agentes causales de infecciones hospitalarias. Afectan principalmente a pacientes tratados con varios esquemas de antibióticos, huéspedes inmunocomprometidos, enfermos portadores de catéteres intravasculares, internados en terapia intensiva, entre otros.¹⁵ *Enterococcus* es una causa importante de endocarditis, bacteriemias enterocócicas, infecciones del tracto urinario, neonatales, del sistema nervioso central, intrabdominal y pélvica.¹⁶ Las infecciones causadas por estos organismos son duras, persistentes y, en su mayoría, complicadas.

Desde la primera aparición de las cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina (VRE), aislados en Inglaterra, éstas se ha extendido rápidamente y ahora se detectan en varios hospitales de todo el mundo causando serios problemas. Los *Enterococcus* se vuelven resistentes a la vancomicina al adquirir genes (*vanA*, *vanB*) a través de plásmidos que permiten a las bacterias modificar su pared celular, así como cambiar los objetivos del antibiótico en su pared celular, de esta manera logran la inmunidad y hacen más difícil su tratamiento.¹⁷

Los nuevos antimicrobianos pueden ser útiles en las infecciones por *Enterococcus* resistentes a vancomicina, las opciones de tratamiento incluyen:¹⁸ oxazolidinonas (linezolid), estreptograminas (quinupristina/dalfopristina), lipopéptidos (daptomicin) y glicilicilina (tigeciclina).

La estrategia de prevención y control contra *Enterococcus* resistente a vancomicina debe incluir limitar el uso excesivo de vancomicina y cefalosporinas por parte del personal de salud, evitar hospitalizaciones innecesarias, capacitar al personal hospitalario para la detección rápida y la notificación de las cepas resistentes y emplear limpieza ambiental sin contacto para prevenir la transmisión de persona a persona.¹⁷

Staphylococcus aureus

Es una bacteria cocoide gram positiva, inmóvil y coagulasa positiva, de forma característica, como racimos irregulares. En los humanos, *Staphylococcus aureus* se encuentra en la microbiota humana de la mucosa nasal en entre 20 y 40% de la población general.¹⁹ Las infecciones patógenas generalmente se inician por lesiones en barreras cutáneas o mucosas, lo que permite que las bacterias accedan a los tejidos adyacentes o al torrente sanguíneo, causando una variedad de patologías asociadas a la comunidad y al hospital, como bacteriemia, endocarditis, neumonía, osteomielitis, artritis y enfermedades de la piel.²⁰ En las infecciones relacionadas con el área de la salud afectan principalmente a pacientes después de procedimientos quirúrgicos o con dispositivos que requieren perforar la piel, por ejemplo, en el caso de pacientes con catéter central.²¹

A partir de la década de 1960, con el surgimiento de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), ésta se diseminó en todo el mundo y se convirtió en una de las principales causas de infecciones bacterianas asociadas al área de la salud. Las manifestaciones clínicas de MRSA varían desde la colonización asintomática de la mucosa nasal hasta infecciones leves de la piel y los tejidos blandos o enfermedad invasiva fulminante con alta mortalidad, lo que representa un gran reto para los sistemas de salud.¹⁹

Staphylococcus aureus genera resistencia a la meticilina al adquirir los genes *mecA* y *mecC* por medio de plásmidos, esto le permite modificar su pared celular y de esta manera cambiar los objetivos del antibiótico, conocidos como proteínas de unión a penicilina, así logra que el antibiótico no tenga efecto sobre la pared celular de la bacteria.^{19,22}

Durante décadas la vancomicina ha sido el antibiótico de elección para el tratamiento de cepas resistentes a la meticilina, pero también es factible el uso de diferentes tratamientos como:²⁰ nuevas cefalosporinas (ceftarolina y ceftobiprol), glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina), lipopéptidos (telavancina, dalbavancina y oritavancina), lipopéptidos (daptomicina) y oxazolidinonas (linezolid, tedazolid y radezolid).

La prevención de las infecciones por *Staphylococcus aureus* se basa en la implementación de las precauciones de contacto, donde la higiene de las manos es una de las intervenciones más importantes para prevenir las infecciones por *Staphylococcus aureus* dentro y fuera del entorno sanitario, además de seguir los lineamientos de higiene cuando se hagan procedimientos que requieren perforar la piel.²⁰

Klebsiella pneumoniae

Se trata de un bacilo gram negativo anaerobio facultativo, inmóvil, no formador de esporas, usualmente encapsulada y perteneciente a la familia de los Enterobacteriaceae.²³ Fue descrita por primera vez en 1882, aislada en los pulmones

de pacientes que habían muerto de neumonía.²⁴ Es un patógeno considerado clásicamente como oportunista, ya que es común que causa infecciones en pacientes hospitalizados o inmunodeprimidos.

Normalmente se encuentra de forma ubicua en el ambiente, como en el agua, el suelo o las plantas; y en mucosas de algunos mamíferos como los humanos, los caballos y los cerdos; incluso puede llegar a colonizar dispositivos del entorno sanitario, ya que crece de manera óptima a temperaturas entre los de 30 a 37 °C, por lo que actualmente se considera como la tercera causa principal de IAAS en Estados Unidos^{23,24} y el segundo agente más común encontrado en pacientes hospitalizados en unidades de cuidado intensivo (UCI).²⁵

Klebsiella pneumoniae causa infección del tracto urinario (ésta es la infección más común) y neumonía en personas sin enfermedades de base, pero la mayoría de las infecciones son adquiridas en el hospital y/o en pacientes con alguna condición debilitante, además, es causante de bacteriemia, infecciones del sitio quirúrgico, infecciones del tracto biliar, peritonitis y meningitis;²³ en el ser humano se encuentra específicamente en la mucosa de la nasofaringe y del intestino, alcanzando cifras de detección de entre 5 y 38% en heces, y entre 1 al 6% en la nasofaringe,²³ donde el tracto gastrointestinal de los pacientes y las manos del personal al cuidado de ellos son los principales reservorios para la transmisión en el ambiente hospitalario,²⁴ cabe mencionar que la tasa de colonización se incrementa hasta tres veces en el mismo de forma directamente proporcional a la duración de la estancia.²⁵

La permanencia de este patógeno en las manos y en el ambiente hospitalario se puede explicar teniendo en cuenta las características morfológicas y las particularidades del microorganismo, así como sus factores de virulencia, entre los que se encuentran su capacidad de resistir a la desecación en el medio y la de sobrevivir en la piel debido a su cápsula hidrófila, misma que además protege a la bacteria de la fagocitosis por polimorfonucleares, macrófagos y de los diversos factores bactericidas del hospedero,²⁴ inhibiendo la activación del complemento, especialmente del C3b.²³ Dicha cápsula se compone de polisacáridos complejos y tiene subunidades repetidas de cuatro a seis azúcares, además de ácidos urónicos con carga negativa.²³ Además de la cápsula, *Klebsiella pneumoniae* cuenta con otros componentes como:

- Adhesinas y fimbrias no flagelares: localizadas en su superficie y constituidas por subunidades de proteínas poliméricas, mismas que le permiten adherirse a las superficies, así como mantener el contacto con la célula hospedera²⁴
- Lipopolisacáridos: *Klebsiella pneumoniae* posee tres tipos de polisacáridos (O, central y lípido A) que protegen a la bacteria contra la muerte mediada por el complemento²⁵
- Sideróforos: son quelantes de hierro esenciales para el crecimiento bacteriano, ya que de esta manera asegura la obtención de tal nutriente y facilita su permanencia en el tejido afectado²⁴
- Plásmidos: relacionados con la expresión de proteínas que median la fijación de este microorganismo a

superficies plásticas, como las de catéteres vasculares y sondas vesicales²⁵

Teniendo en cuenta cada uno de estos componentes podemos dilucidar la gran capacidad que tiene este patógeno para resistir ante las principales defensas del cuerpo. Actualmente es una de las enterobacterias de mayor importancia debido a su alto índice de resistencia antimicrobiana. Esta resistencia, detectada por primera vez en Alemania en el año de 1983, se basa principalmente en la producción de betalactamasas,²³ las cuales inactivan a los antimicrobianos betalactámicos (los más prescritos en el mundo), sumada a la pérdida o modificación de porinas, esto lleva a la disminución de la permeabilidad de la membrana externa bacteriana,²⁴ así como la resistencia a carbapenémicos debido a la producción de carbapenemasas, mismas que fueron detectadas por primera vez en 2004 y se les dio el nombre de KPC-2,²⁵ éstas tienen la capacidad de degradar las cefalosporinas de últimas generaciones y el aztreonam.²³

De esta forma, *Klebsiella pneumoniae* ha demostrado ser un patógeno con gran capacidad infecciosa y con una amplia resistencia bacteriana tanto a los antimicrobianos de primera línea, como a los de amplio espectro. Actualmente los aminoglucósidos son los fármacos de elección para controlar las infecciones causadas por este agente.²⁶

La prevención de la infección por *Klebsiella pneumoniae* se basa en seguir las normas de precaución estándar como lavado de manos, uso de mascarillas, guantes, esterilización de instrumental, equipo y elementos invasivos con los cuales se interviene a los pacientes, con estas prácticas se evita la transmisión en el ambiente intrahospitalario entre cuidadores y pacientes.²⁶

Acinetobacter baumannii

Es un coccobacilo gram negativo, no formador de esporas, aerobio estricto, inmóvil, catalasa positivo y oxidasa negativo, tiene la capacidad de oxidar la glucosa y otras aldosas, crece de manera óptima a temperaturas entre los 20 a 30 °C, lo que provoca que se encuentre distribuido ampliamente en la naturaleza y en el medio hospitalario; debido a esto último, se considera un patógeno nosocomial.²⁷ En el ser humano forma parte de la flora normal de la piel humana y es capaz de colonizar transitoriamente el tracto respiratorio superior, sin que se considere patógeno en las personas sanas, afecta sobre todo a pacientes inmunosuprimidos y a los que se encuentran en las UCI, principalmente a quienes requieren ventilación mecánica.²⁸ *Acinetobacter baumannii* es causante de múltiples infecciones nosocomiales como septicemias, neumonías, infecciones del tracto urinario, meningitis e incluso endocarditis; en especial afecta el tracto urinario y respiratorio, este último es el sitio de mayor colonización.²⁷

Si bien se considera como patógeno de bajo grado y con limitada virulencia, este microorganismo tiene ciertas características que le permiten incrementar esta última, algunas de ellas son:²⁹

- Presencia de una cápsula polisacáridica, misma que lo protege de la fagocitosis
- Presencia de fimbrias que le permiten adherirse a las células epiteliales humanas

- Secreción de sideróforos que le brindan la habilidad de captar el hierro y sobrevivir en el cuerpo humano
- Múltiple resistencia antimicrobiana

El mecanismo patogénico por el cual se produce la infección es muy poco conocido, sin embargo, la proteína A de la membrana externa (ompA) del *Acinetobacter baumannii* juega un papel muy importante:²⁹ ésta se une a los epitelios y mitocondrias del huésped, una vez que se une a las mitocondrias, ompA induce la disfunción mitocondrial y hace que las mitocondrias aumenten su tamaño, a esto le sigue la liberación del citocromo c, una proteína hemo, que conduce a la formación de apoptosoma, finalmente todo esto contribuye a la apoptosis de la célula.²⁹

Durante la década de 1970 se pensaba que *Acinetobacter baumannii* era sensible a la mayoría de los antibióticos, hoy en día el patógeno parece exhibir una gran resistencia a la mayoría de los antibióticos de primera línea como penicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación, y en muchos casos a cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos y fluoroquinolonas.²⁸

Incluso recientemente se ha documentado la aparición de cepas resistentes a los carbapenémicos, que hasta ahora han constituido el antibiótico de elección.²⁹

Los mecanismos de resistencia antimicrobiana son múltiples, entre los que destacan:²⁸

- Resistencia a betalactámicos: producida por la presencia de betalactamasas
- Resistencia a fluoroquinolonas: por mutaciones en la ADN girasa debido a alteraciones en el gen *gyrA* y *parC*
- Resistencia a aminoglucósidos: por presencia de enzimas inactivantes como: APH (3'5")I y AAD, así como la baja permeabilidad de la membrana externa. Actualmente suele haber sensibilidad a ceftazidima, imipenem o meropenem, mismos que son los antimicrobianos de elección para el tratamiento por *Acinetobacter baumannii*.²⁷

Pseudomonas aeruginosa

Es una bacteria gram negativa, aerobio (en ocasiones anaerobio facultativo), que forma parte de la flora microbiana normal. De comportamiento oportunista, es frecuente encontrar altas tasas de contagio en pacientes hospitalizados, particularmente en aquellos inmunocomprometidos. La mayoría de los contagios ocurren por medio de una fuente exógena (contacto directo o indirecto), y se ha reportado la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* de fuente endógena en 2.6 a 24% de pacientes hospitalizados.^{6,30}

Desde 2017 la OMS incluyó a *Pseudomonas aeruginosa* en el grupo "crítico" cuya necesidad de nuevos antibióticos era prioritaria. El aumento en los últimos años de cepas de tipo MDR/XDR de *Pseudomonas aeruginosa* representa un problema preocupante debido a una prevalencia en aumento que va del 15 al 30% alrededor del mundo.³¹ A esto se agrega la severidad de las infecciones causadas por esta bacteria y la alta mortalidad que tienen. Aquí destacan los pacientes que desarrollan bacteriemia, pues la mortalidad llega hasta 30%. Los factores del huésped que juegan un papel más significativo en el aumento de la mortalidad son

el choque séptico, el sitio inicial de infección y la inmunosupresión al momento que desarrollan bacteriemia. Los factores de virulencia, en especial el sistema de secreción tipo III (TSS), se asocian a una evolución clínica poco favorecedora para las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. También se ha observado un peor pronóstico y mayor mortalidad en las cepas con el genotipo exoU, relacionado con perfiles de susceptibilidad específicos.³²

La susceptibilidad intrínseca limitada de numerosas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* depende de mecanismos como la expresión inducible de cefalosporinasa ampc, la producción de bombas de eflujo y la baja permeabilidad de la membrana externa. La sobreproducción de cefalosporinasa ampc cromosómica es el mecanismo más común de resistencia por mutaciones en betalactámicos, y se encuentra en alrededor del 20% de los aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*. Otro mecanismo es la producción de betalactamasas de espectro extendido (ESBLs), así como la capacidad de albergar enzimas carbapenemasas, estas enzimas (en conjunto con otras) son las que causan cifras elevadas de resistencia al carbapenem. Esquemas de terapia de ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam han tenido resultados variables en cepas productoras de ESBLs, el segundo es el más favorable.^{6,31}

Los tratamientos actuales para las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* incluyen aminoglucósidos, fosfomicina, betalactámicos y polimixinas. Dentro de los aminoglucósidos, la amikacina inhalada en altas concentraciones puede ser útil en neumonías. La fosfomicina intravenosa con otros agentes (en especial carbapenemas) tiene buenos resultados clínicos, aunque las dosis y combinaciones no están del todo establecidas. Las carbapenemas, con su actividad antibacteriana dependiente del tiempo, requieren de dosis elevadas para las infecciones difíciles de tratar, pero con resultados positivos. Otros betalactámicos antipseudomonas clásicos utilizados en monoterapia como la cefepima, ceftazidima y aztreonam se han estudiado como posibles opciones, con efectos variables y sin un régimen establecido. Por último están las polimixinas B y E (colistina), aunque efectivas para la mayoría de los casos de MDR/XDR, se utilizan como último recurso por sus efectos de neurotoxicidad y nefrotoxicidad.³¹

Entre las estrategias más recientes para combatir a *Pseudomonas aeruginosa* está el uso de antibióticos en combinación (o con adyuvantes), bacteriófagos y péptidos antimicrobianos, entre otros. El enfoque combinatorio se sugiere debido a las limitaciones existentes en los agentes terapéuticos debido a la resistencia desarrollada. Estas monoterapias se pueden administrar simultáneamente o conjugadas.²

Los péptidos antimicrobianos (AMPs) son una alternativa para combatir los patógenos MDR gracias a su capa-

cidad para interactuar con la membrana celular bacteriana, causando lisis celular. El daño físico que producen a través de interacciones electrostáticas dificulta que se genere resistencia. En experimentos *in vitro*, los péptidos r(P)ApOBL y r(P)ApOBS demostraron efectos antiinflamatorios, cicatrizantes, antimicrobianos y que evitan la formación de tapices bacterianos de cepas MDR de *S. aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.²

Enterobacter spp.

Enterobacter spp. pertenecen a la familia Enterobacteriaceae. Son bacilos gram negativos anaerobios facultativos, de 0.6-1 µm de diámetro y 1.2-3 µm de longitud, móviles por medio de flagelos y fimbrias de clase 1. Producen ácido tras la fermentación de la glucosa, son rojo de metilo negativo y Voges-Proskauer positivo, con una temperatura de crecimiento óptima en 30 °C. El 80% están encapsulados.³³

Enterobacter spp. se han asociado con brotes nosocomiales y se consideran patógenos oportunistas. Pueden causar numerosas infecciones, incluyendo abscesos cerebrales, neumonía, meningitis, septicemia y heridas, tracto urinario (particularmente relacionada con catéteres) e infecciones intestinales/de la cavidad abdominal. Además, se han observado *Enterobacter* spp. en infecciones relacionadas con dispositivos intravasculares e infecciones del sitio quirúrgico (principalmente postoperatorias o relacionadas con dispositivos como stents biliares). Muchas especies pueden causar infecciones extraintestinales, por ejemplo, *Enterobacter sakazakii* se ha asociado con abscesos cerebrales en lactantes con meningitis. Las tasas de mortalidad por meningitis bacteriana oscilan entre 40 y 80%.^{1,13}

En las últimas décadas *Enterobacter* spp. ha surgido como una de las principales etiologías de bacteriemia intrahospitalaria, precedida apenas por *Escherichia coli* y *Klebsiella*. La capacidad de *Enterobacter* spp. para desarrollar resistencia a los antibióticos, lo que reduce las opciones de tratamiento, es particularmente preocupante. Según un informe anterior, el 36% de *Enterobacter* spp. es el causante de infecciones en unidades de cuidados intensivos y fueron resistentes a las cefalosporinas de tercera generación.³⁴

Las cepas de *Enterobacter* se pueden volver resistentes a la mayoría de los betalactámicos, cefalosporinas de tercera generación e inhibidores de betalactamasas comunes: clavulanato, tazobactam y sulbactam.

Sin embargo, estas cepas de *Enterobacter* pueden ser sensibles a los carbapenémicos (por ejemplo, imipenem, meropenem, doripenem y ertapenem). También se han detectado enterobacterias resistentes a carbapenemasas. En ciertos casos, ceftazidima/avibactam, meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam, tigeciclina, eravaciclina y quizás colistina pueden ser los únicos antibióticos activos disponibles.³³

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud (OPS), "Prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos en las Américas. Plan estratégico de vigilancia de la resistencia a los antibióticos", OPS/HCP/HCT/139/99. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/HCP/HCT/EER/Plan-RegionalParaguay.doc>.
2. Mulani, M.S., Kamble, E.E., Kumkar, S.N., Tawre, M.S. y Pardesi, K.R., "Emerging strategies to combat ESAPe pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review", *Front Microbiol*, 2019, 10: 1-24.

3. Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D.L. y Ouellette, M., "Descubrimiento, investigación y desarrollo de nuevos antibióticos: la lista de prioridades de la OMS de bacterias resistentes a los antibióticos y tuberculosis", *Lancet Infect Dis*, 2018, 18 (3): 318-327.
4. "Informe anual de la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica", 2015. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/212974/infoanual_rho-ve_2015.pdf.
5. Garza-González, E., Morfín-Otero, R., Mendoza-Olazarán, S., Bocanegra-Ibarias, P., Flores-Treviño, S., Rodríguez-Noriega, E. *et al.*, "A snapshot of antimicrobial resistance in Mexico. Results from 47 centers from 20 states during a six-month period", *PLoS One*, 2019, 14: e0209865.
6. Santajit, S. e Indrawattana, N., "Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens", *Biomed Res Int*, 2016, 2475067.
7. Munita, J.M. y Arias, C.A., "Mechanisms of antibiotic resistance", *Microbiol Spectrum*, 2016, 4 (2): VM-BF-0016-2015.
8. Quiñones Pérez, D., "Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque 'Una salud'", *Rev Cubana Med Trop*, 2017, 69 (3): 1-17.
9. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades-Oficina de Enfermedades Infecciosas, "Amenazas de resistencia a los antibióticos en los Estados Unidos, 2013", abril de 2013. Disponible en: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>.
10. Ventola, C.L., "La crisis de la resistencia a los antibióticos. Parte 1: causas y amenazas", *P & T*, revista revisada por pares para la gestión de formularios, 2015, 40 (4), 277-283.
11. Sengupta, S., Chattopadhyay, M.K. y Grossart, H.P., "Las funciones multifacéticas de los antibióticos y la resistencia a los antibióticos en la naturaleza", *Fronteras en Microbiología*, 2013, 4: 47.
12. Spellberg, B. y Gilbert, D.N., "The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett", *Clinical Infectious Dis*, 2014, 59 (Suppl 2), s71-s75.
13. Centers for Disease Control and Prevention, "How do germs become resistant?", Disponible en: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about/how-resistance-happens.html>.
14. Guzmán Prieto, A.M., Van Schaik, W., Rogers, M.R., Coque, T.M., Baquero, F., Corander, J. y Willems, R.J., "Global emergence and dissemination of enterococci as nosocomial pathogens: attack of the clones?", *Frontiers Microbiol*, 2016, 7: 788.
15. Lopardo, H., "La resistencia a vancomicina más allá de los enterococos", *Medicina Infantil*, 2016, 23(4), 303-307.
16. Díaz Pérez, M., Rodríguez Martínez, C. y Zhurbenko, R., "Aspectos fundamentales sobre el género *Enterococcus* como patógeno de elevada importancia en la actualidad", *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 2010, 48 (2): 147-161.
17. Raza, T., Ullah, S.R., Mehmood, K. y Andleeb, S., "Vancomycin resistant Enterococci: a brief review", *J Pak Med Assoc*, 2018, 68 (5): 768-772.
18. Ortega González, L.M., "Enterococos: actualización", *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 2010, 9(4), 507-515.
19. Lee, A.S., De Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S., Peschel, A. y Harbarth, S., "Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*", *Nature Reviews Disease Primers*, 2018; 4: 18033. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.33>.
20. Dayan, G.H., Mohamed, N., Scully, I.L., Cooper, D., Begier, E., Eiden, J., Jansen, K.U., Gurtman, A. y Anderson, A.S., "*Staphylococcus aureus*: the current state of disease, pathophysiology and strategies for prevention", *Exp Rev Vaccines*, 2016, 15 (11): 1373-1392.
21. David, M.Z. y Daum, R.S., "Treatment of *Staphylococcus aureus* infections", *Curr Topics Microbiol Immunol*, 2017, 409: 325-383.
22. Deurenberg, R.H. y Stobberingh, E.E., "The evolution of *Staphylococcus aureus*", *Infect Genet Evol*, 2008 8 (6): 747-763.
23. Vargas, J.A. y Echeverri-Toro, L.M., "K. pneumoniae: ¿the new 'superbacteria'? Pathogenicity, epidemiology and resistance mechanisms", *latreia*, 2010, 23 (2):157-165.
24. Echeverri, L. y Cataño, J., "*Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario: epidemiología y resistencia", Echeverri-Toro, L.M., Rueda, Z.V., Maya, W., Agudelo, Y.
25. y Ospina, S., "*Klebsiella pneumoniae* multiresistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia", *Rev Chil Infectol*, 2012, 29 (2):175-182.
26. García, T., Castillo, A. y Salazar, D., "Mecanismos de resistencia a betalactámicos en bacterias gram negativas", *Rev Cuba Salud Publica*, 2014, 40 (1): 8.
27. Howard, A., O'Donoghue, M., Feeney, A. y Sleator, R.D., "*Acinetobacter baumannii*. An emerging opportunistic pathogen", *Virulence*, 2012, 3 (3): 5.
28. López, S.L. y Brea, M., "¿Qué debemos saber acerca de las infecciones por *Acinetobacter baumannii*", *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2000, 18 (3): 153-156.
29. Rosenbaum, P., Aureden, K., Cloughessy, M., Goss, L., Kassai, M., Streed, S.A., Patrick, M.R., Von Behren, S. y Wrigth, M.O., "Guide to the elimination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* transmission in health-care settings", *An APIC Guide*, 2010.
30. Magalhães, B., Valot, B., Abdelbary, M.M., Proud'hom, G., Greub, G., Senn, L. y Blanc, D.S., "Combining standard molecular typing and whole genome sequencing to investigate *Pseudomonas aeruginosa* epidemiology in intensive care units", *Frontiers in Public Health*, 2020, 28, 8:3.
31. Horcajada, J.P., Montero, M., Oliver, A., Sorlí, L., Luque, S., Gómez-Zorrilla, S., Benito, N. y Grau, S., "Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections", *Clinical Microbiology Reviews*, 2019, 32 (4).
32. Pena, C., Cabot, G., Gómez-Zorrilla, S., Zamorano, L., Ocampo-Sosa, A., Murillas, J. *et al.*, "Influence of virulence genotype and resistance profile in the mortality of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections", *Clinical Infectious Diseases*, 2014, 60 (4): 539-548.
33. Thaden, J.T., Pogue, J.M. y Kaye, K.S., "Role of newer and re-emerging older agents in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae", *Virulence*, 2017, 8 (4): 403-416. doi:10.1080/21505594.2016.1207834.
34. Lopardo, H., Predari, S. y Vay, C., *Manual de microbiología clínica de la Asociación Argentina de Microbiología*, Buenos Aires, Porrúa, 2013.