

Evolución de la resistencia de bacilos gram negativos en un hospital de tercer nivel en México: 2001-2020

Esparza Ahumada, Sergio¹
Garza González, Elvira²
González Díaz, Esteban^{1,3}
Pérez Gómez, Héctor R.¹
Morfin Otero, Rayo¹
Vázquez León, Marisela³
Pérez Santana, Cristian¹

Heredia Cervantes, Julia R.¹
Zavala Silva, Martha L.¹
Escobedo Sánchez, Rodrigo³
Aguirre Díaz, Sara A.³
Garay Silva, Antonio³
Pitones Paz, María G.³
Rodríguez Noriega, Eduardo¹

Evolution of resistance of gram-negative bacilli in a tertiary hospital in Mexico: 2001-2020

Fecha de aceptación: noviembre 2023

Resumen

Se investigó la resistencia de bacterias gram negativas aisladas durante 2001-2020 en un hospital de tercer nivel en México. Se analizaron los resultados de resistencia antimicrobiana en aislamientos de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp. obtenidos de especímenes clínicos durante 20 años. Los aislamientos con susceptibilidad intermedia se agruparon con los resistentes y se asignaron como no susceptibles (NS). Todos los resultados se analizaron utilizando el software WHONET 5.6. Los resultados se estratificaron en cuatro periodos de cinco años y se compararon. Se registró un total de 61 691 aislamientos únicos, de los cuales 28 518 fueron de *E. coli*, 9 629 de *K. pneumoniae*, 9 124 de *A. baumannii*, 10 031 de *P. aeruginosa* y 4 389 de *Enterobacter* spp. Hubo un aumento significativo en la resistencia de *K. pneumoniae* NS a la mayoría de los antibióticos. Por el contrario, se observó una disminución en la NS de *P. aeruginosa* y *Enterobacter* spp. a la mayoría de los antibióticos. Además, hubo un aumento en la NS de *A. baumannii* a cefepime y meropenem durante 2010-2020. Por último, la NS de *E. coli* aumentó constantemente para cefalosporinas de tercera generación y ciprofloxacino. La resistencia de bacilos gram negativos está aumentando para algunos antibióticos en un hospital de tercer nivel en México. Es crucial la necesidad de un monitoreo continuo de la resistencia a los antibióticos.

Palabras clave: *ESKAPE*, resistencia, gram negativo, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Abstract

Gram-negative bacteria are steadily evolving and developing antibiotic resistance. In this study, the resistance of gram-negative bacteria isolated during 2001-2020 in a tertiary care hospital in Mexico was studied. Routine drug resistance results for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter* spp. isolates from clinical specimens over twenty years were analyzed. The isolates with intermediate susceptibility were grouped with resistant ones, forming a non-susceptible group (NS). All results were analyzed using the WHONET 5.6 software. Results were stratified into four five-year periods and compared. A total of 61 691 unique isolates were recorded, of which 28 518 were *E. coli* isolates, 9 629 *K. pneumoniae*, 9 124 *A. baumannii*, 10 031 *P. aeruginosa*, and 4 389 *Enterobacter* spp. There was a significant increase in the resistance of NS *K. pneumoniae* to most antibiotics. In contrast, there was a decrease in the non-susceptibility of *P. aeruginosa* and *Enterobacter* spp. to most antibiotics. Furthermore, there was an increase in the NS of *A. baumannii* to cefepime and meropenem during 2010-2020. Lastly, the NS of *E. coli* constantly increased for third generation cephalosporins, and ciprofloxacin. Gram-negative bacilli resistance is increasing for some antibiotics in a third-level hospital in Mexico. The need for continuous monitoring of antibiotic resistance is crucial.

Keywords: *ESKAPE*, resistance, gram-negative, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

¹ Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario, Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

² Facultad de Medicina, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey

³ Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

Correspondencia: Dr. Eduardo Rodríguez Noriega

Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario, Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara

Dirección electrónica: idfcolima@yahoo.com

Introducción

La resistencia bacteriana a antibióticos se ha convertido en un problema global. Las bacterias gram negativas como *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* encabezan la epidemia de la resistencia antimicrobiana, ya que han disminuido su susceptibilidad a carbapenémicos y cefalosporinas. Este fenómeno es seguido de *Acinetobacter baumannii* multirresistente. La evolución de patógenos nosocomiales resistentes a los antibióticos y la necesidad de financiamiento adecuado para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos llevaron a la creación de las siglas ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.).¹⁻³ Las bacterias gram negativas del grupo ESKAPE se encuentran entre las causas más frecuentes de infecciones adquiridas en el hospital (IAH), son resistentes a la mayoría de los antibióticos de primera línea y están asociadas con una alta mortalidad.⁴

El uso generalizado de antibióticos ha conducido a un previsible surgimiento de la resistencia bacteriana. Esto ha dado lugar a un mejor entendimiento de los distintos mecanismos genéticos y moleculares de los patógenos que afectan con mayor frecuencia al ser humano. A nivel mundial, las bacterias del grupo ESKAPE asociadas a la atención de la salud representan paradigmas de patogénesis, transmisión y resistencia.¹ El efecto de las IAH y el acceso a nuevos y efectivos antibióticos contra las bacterias gram negativas multirresistentes difieren entre los países desarrollados y en vías de desarrollo.⁵⁻⁷ Se estima que más de 700 mil personas mueren cada año en todo el mundo a causa de infecciones provocadas por bacterias resistentes a los antibióticos, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) predice que estas cifras podrían aumentar a más de 10 millones para el año 2050.⁸ En 2019 la mortalidad global causada por infecciones se estimó en 13.7 millones de muertes relacionadas con infecciones y, de éstas, 7.7 millones de muertes asociadas con cinco patógenos principales (*S. aureus*, *E. coli*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*), y las infecciones del torrente sanguíneo son responsables de más de 2 millones de muertes.⁹ En 2019, en América Latina la tasa de mortalidad estandarizada por edad de las muertes causadas por los cinco patógenos bacterianos mencionados fue de 50-100 por cada 100 mil personas.⁹ La resistencia antimicrobiana representa un importante desafío en la actualidad, ya que la pérdida de antimicrobianos efectivos podría transformar infecciones comunes en amenazas potenciales para la vida y obstaculizar la capacidad para llevar a cabo procedimientos quirúrgicos estándar y otros tratamientos médicos.¹⁰

La evolución de esta resistencia antimicrobiana en bacterias prioritarias, incluidas las bacterias gram negativas del grupo ESKAPE, es un factor en constante cambio en México que amenaza con infecciones adquiridas en el hospital en centros de atención terciaria. Este informe describe la evolución de las bacterias gram negativas resistentes en el grupo ESKAPE encontradas en un hospital de tercer nivel desde 2001 hasta 2020.

Material y métodos

Los datos fueron recopilados en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Este hospital es un centro de tercer nivel con 899 camas, ubicado en Guadalajara, la segunda ciudad más grande de México. Ofrece atención a pacientes adultos y pediátricos en 31 áreas distribuidas en tres edificios conectados. Este estudio observacional incluyó datos de susceptibilidad rutinaria de *K. pneumoniae*, *E. coli*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa* recuperados de infecciones provenientes de vías urinarias, sangre, tracto respiratorio, piel, tejidos blandos y líquidos estériles.

La susceptibilidad antimicrobiana se determinó mediante el sistema VITEK 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia), según las indicaciones del fabricante. Se incluyó sólo un aislado por paciente. La clasificación de los aislados como susceptibles, intermedios o resistentes se basó en la guía clínica del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) de 2020 (<https://clsi.org>). Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de tigeciclina se incluyeron en el inserto del paquete aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos.

Los datos de las tasas de resistencia de 2001 a 2020 se estratificaron en periodos de cinco años de la siguiente manera: 1 (2001-2005), 2 (2006-2010), 3 (2011-2015) y 4 (2016-2020). Se incluyó sólo un aislado por paciente. Los aislados con susceptibilidad intermedia se agruparon con los resistentes, formando el grupo no susceptible (NS). Se utilizó el programa WHONET 5.6 para analizar las bases de datos. Finalmente, los datos se analizaron utilizando SPSS (IBM SPSS Statistics, Estados Unidos) v. 24, y se empleó la prueba de χ^2 para evaluar las diferencias entre los grupos. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como significativo.

Resultados

Especies detectadas de las muestras clínicas

Durante el periodo estudiado se analizaron 61 691 aislados exclusivos de gram negativos del grupo ESKAPE. De estos aislados, 28 518 fueron de *E. coli*, 9 629 de *K. pneumoniae*, 9 124 de *A. baumannii*, 10 031 de *P. aeruginosa* y 4 389 de *Enterobacter* spp. (cuadro 1). Además, se recuperaron 21 332 aislados del tracto urinario (ranquin 1), donde *E. coli* fue el más frecuente, seguido por *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* (cuadro 1). El resto de los aislamientos recuperados incluyeron 7 908 aislamientos de sangre (ranquin 4), con 1 808 pertenecientes a *K. pneumoniae* (ranquin 1); 9 823 aislamientos respiratorios (ranquin 3), con 2 754 pertenecientes a *A. baumannii* (ranquin 1); 19 618 aislamientos de piel y tejidos blandos (ranquin 2), *E. coli* fue el más frecuente; y 2 373 aislamientos de fluidos estériles (ranquin 5), también *E. coli* fue el más común. Los 637 aislamientos restantes pertenecían al grupo de otros sitios (ranquin 6).

Cuadro 1.
Frecuencia de los bacilos gram negativos por sitio de aislamiento y número de bacterias (ranquin)

Sitio	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterobacter sp.</i>	<i>E. coli</i>	Total
Tracto urinario	2 306 (2)	643 (4)	1 292 (3)	608 (5)	16 483 (1)	21 332 (1)
Sangre	1 808 (1)	1 783 (2)	1 641 (4)	995 (5)	1 681 (3)	7 908 (4)
Respiratorio	2 108 (3)	2 754 (1)	2 708 (2)	917 (5)	1 336 (4)	9 823 (3)
APTBS	2 963 (4)	3 352 (3)	3 847 (2)	1 554 (5)	7 902 (1)	19 618 (2)
Fluidos estériles	305 (4)	513 (2)	447 (3)	238 (5)	870 (1)	2 337 (5)
Otros	139 (2)	79 (4)	96 (3)	77 (5)	246 (1)	637 (6)
Total	9 629 (3)	9 124 (4)	10 031 (2)	4 389 (5)	28 518 (1)	61 691

APTBS: aislamientos de piel y tejidos blandos.

Cuadro 2.
Distribución de la resistencia a fármacos en los periodos de estudio

	2001-2005		2006-2010		2011-2015		2016-2020		p
	No susceptible	Susceptible	No susceptible	Susceptible	No susceptible	Susceptible	No susceptible	Susceptible	
<i>E. coli</i>									
Amikacina	207	3 800	570	5 131	375	5 878	1 324	6 954	<0.001
Ceftriaxona	681	3 326	1 938	3 763	2 876	3 377	4 470	3 808	<0.001
Ciprofloxacino	1 963	2 044	3 535	2 166	4 190	2 063	5 381	2 897	<0.001
Meropenem	120	3 887	114	5 587	125	6 128	66	8 212	<0.001
Tigeciclina	NR	NR	NR	NR	188	6 065	166	8 112	<0.001
<i>K. pneumoniae</i>									
Amikacina	325	1 383	215	1 575	57	1 837	179	2 808	<0.001
Ceftriaxona	615	1 093	573	1 217	701	1 193	1 434	1 553	<0.001
Ciprofloxacino	376	1 332	555	1 235	758	1 136	1 344	1 643	<0.001
Meropenem	85	1 623	90	1 700	57	1 837	358	2 629	<0.001
Tigeciclina	NR	NR	NR	NR	379	1 515	777	2 210	<0.001
<i>Enterobacter sp.</i>									
Amikacina	170	777	162	852	62	826	95	1 091	<0.001
Ceftriaxona	426	521	345	669	258	630	344	842	<0.001
Ciprofloxacino	256	691	254	760	178	710	166	1 020	<0.001
Meropenem	47	900	41	973	27	861	107	1 079	<0.001
Tigeciclina	NR	NR	NR	NR	337	551	296	890	<0.001
<i>P. aeruginosa</i>									
Amikacina	366	1 097	527	1 499	621	1 767	293	1 800	<0.001
Ceftazidima	512	951	648	1 378	812	1 576	398	1 695	<0.001
Ciprofloxacino	424	1 039	527	1 499	764	1 624	419	1 674	<0.001
Meropenem	468	995	669	1 357	764	1 624	712	1 381	0.45833
Piperacilina/tazobactam	483	980	507	1 519	860	1 528	733	1 360	<0.001
Cefepime	439	1 024	466	1 560	549	1 839	356	1 737	<0.001
<i>A. baumannii</i>									
Amikacina	490	230	1 087	511	2 540	484	1 252	1 729	<0.001
Ceftazidima	590	130	1 294	304	2 752	272	2 743	238	<0.001
Ciprofloxacino	540	180	1 374	224	2 812	212	2 653	328	<0.001
Meropenem	180	540	927	671	2 722	302	2 623	358	<0.001
Ampicilina/sulbactam	NR	NR	1 087	511	1 572	1 452	2 415	566	<0.001
Cefepime	252	468	767	831	2 147	877	2 683	298	<0.001
Tigeciclina	NR	NR	NR	NR	1 966	1 058	1 252	1 729	<0.001

NR: no realizado.

Figura 1.
Distribución de la resistencia a antimicrobianos en los periodos estudiados



Resistencia a antibióticos

Para *E. coli*, la NS a ceftriaxona y ciprofloxacino aumentó durante el periodo de estudio ($p < 0.001$), en el caso de la amikacina también su NS fue significativo, pero esta NS continúa estando por abajo de 20%. En cambio, la NS a meropenem disminuyó con el tiempo ($p < 0.001$). En el caso de la tigeciclina, sólo se consideraron los dos últimos periodos (cuadro 2, figura 1). En el caso de *K. pneumoniae*, la NS a amikacina disminuyó ($p < 0.001$), con un aumento en la NS a cefalosporinas de tercera generación, ciprofloxacino, meropenem y tigeciclina ($p < 0.001$) (cuadro 2, figura 1). En *Enterobacter* spp., la NS a amikacina, ceftriaxona y ciprofloxacino disminuyó durante el periodo de estudio ($p < 0.001$), con un incremento en la NS a meropenem de 2016 a 2020 ($p < 0.001$) (cuadro 2, figura 1). A lo largo de los veinte años a analizados, en el caso de *P. aeruginosa*, la NS a amikacina, ceftazidima, ciprofloxacino y cefepima disminuyó ($p < 0.001$). La NS a piperacilina/tazobactam aumentó con el tiempo. No hubo cambio en cuanto a meropenem durante este tiempo ($p = 0.0458$) (cuadro 2, figura 1). Finalmente, para *A. baumannii* se observó un aumento en la NS a ceftazidima, ciprofloxacino, meropenem, ampicilina/sulbactam y cefepima ($p < 0.001$). Asimismo, el incremento más significativo en la NS a cefepima y meropenem ocurrió durante 2010-2020 y ampicilina/sulbactam durante 2016-2020 (cuadro 2, figura 1).

Discusión

En este estudio se describe la evolución de la resistencia a medicamentos antimicrobianos en bacterias gram negativas a lo largo de 20 años en un hospital en México. Se detectó que para *E. coli* y *K. pneumoniae*, la resistencia a cefalosporinas de tercera generación y quinolonas se incrementó a lo largo del periodo de estudio.

La aparición de resistencia mediada por cefalosporinas de amplio espectro marcó el comienzo de tiempos difíciles en encontrar tratamientos adecuados para las infecciones causadas por bacilos gram negativos. Entre 1988 y 1991 hubo un aumento persistente en la resistencia de los gram negativos a las cefalosporinas de tercera generación, imipenem y quinolonas.¹¹ Un informe de 2012 describió las tendencias de resistencia de las bacterias gram negativas que causaron IAH en dos hospitales mexicanos durante 2005-2010.¹² *E. coli* fue el aislamiento más frecuente con más de 50% de resistencia a ciprofloxacino y levofloxacino, y 33.2% de resistencia a ceftazidima; *K. pneumoniae* tuvo una resistencia de 33.1% a ceftazidima, y *P. aeruginosa* presentó más de 12.8% de resistencia a carbapenémicos.¹² En 2013, la atención se centró en *A. baumannii*, que mostró una disminución persistente en la susceptibilidad a meropenem, pasó de 92% susceptible en 1999 a 12% en 2011.¹³

En 2014, las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de tercera generación causaron aproximadamente 6.4 millones de infecciones del torrente sanguíneo y 50.1 millones de infecciones graves en todo el mundo.¹⁴ De 2009 a 2016, *E. coli* causó 71 909 infecciones en 67 583 pacientes, y las infecciones del tracto urinario fueron recurrencias comunes. De estas *E. coli*, 9.18% fueron resistentes a las cefalosporinas de amplio espectro y

28.22% a las fluoroquinolonas. La resistencia a las cefalosporinas de amplio espectro aumentó de 5.46 a 12.97% durante un periodo de estudio de ocho años.¹⁵

En 2022, durante la pandemia de COVID-19, se observó un aumento distintivo en la resistencia a carbapenémicos en los aislamientos de *K. pneumoniae*. Datos anteriores mostraron que los aislamientos respiratorios aumentaron los porcentajes de resistencia a imipenem y meropenem, pero esta tendencia desapareció para la resistencia a imipenem cuando sólo se analizaron los centros de COVID-19.¹⁶

El análisis de aislamientos de sangre indicó un aumento en la resistencia a imipenem y meropenem.¹⁶ *Klebsiella* se ha vuelto altamente resistente a los antibióticos debido a la adquisición generalizada de genes que codifican enzimas, como las betalactamasas de espectro extendido (ESBL) y las carbapenemasas.⁸ En este estudio se detectó un aumento en la resistencia a meropenem, pasó de 5.24% (85/1 623) a 13.6% (358/2 629) ($p < 0.001$) durante los 20 años analizados.

En cuanto a *P. aeruginosa*, su resistencia a aminoglucósidos, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, y quinolonas exhibió una notable reducción a lo largo de dos décadas ($p < 0.001$). En contraste, la resistencia a agentes antipseudomonas y piperacilina/tazobactam mostró una tendencia creciente. De manera interesante, no hubo cambio en la resistencia a carbapenémicos en este periodo. Un reporte integral de 2012 describió a *Pseudomonas aeruginosa* como el tercer organismo más prevalente en el grupo estudiado, después de *E. coli* y *Klebsiella* spp. Es importante destacar que estas tendencias coinciden con hallazgos de un estudio previo sobre la resistencia de bacterias gram negativas que causan IAH en dos hospitales de México durante 2005-2010,^{12,17} donde *P. aeruginosa* presentó 17.8% de resistencia a imipenem y 12.8% de resistencia a meropenem.¹²

De forma similar, *A. baumannii* mostró una tendencia ascendente en la resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como a quinolonas (< 0.001). En 2020 se obtuvo información sobre la evolución de la resistencia bacteriana a partir de 46 centros mexicanos en 22 estados, desde enero de 2009 hasta diciembre de 2018.¹⁸ Los aislamientos del complejo *A. baumannii* presentaron resistencia a múltiples fármacos, incluida la resistencia a carbapenémicos, *Klebsiella* sp. en el torrente sanguíneo tuvo resistencia a meropenem.¹⁸

En otra cohorte examinada durante 2005-2010, se encontró que este organismo fue el cuarto bacilo gram negativo más comúnmente aislado, y más de 60% de los aislamientos mostraron resistencia a todos los antibióticos probados, excepto imipenem, meropenem y colistina/polimixina B, los cuales presentaron menos de 40% de resistencia.¹³

En México la evolución de la resistencia ha sido implacable. En un informe de 2012, los organismos más frecuentemente aislados fueron *A. baumannii* (15.8%) y *P. aeruginosa* (14.3%), con resistencia a carbapenémicos detectada en 75.3% de *A. baumannii*. En 2018 y 2020, las bacterias del grupo ESKAPE-E se identificaron como los patógenos más significativos, en aislamientos de infecciones del torrente sanguíneo en pacientes con cáncer.^{20,21} En 2019 se recopilaron 22 943 aislamientos de 47 centros mexicanos durante seis meses. Estos aislamientos revelaron que tres

patógenos *ESKAPE-E* eran resistentes a múltiples fármacos: *Acinetobacter* sp., *Klebsiella* sp. y *E. coli*, con resistencia a carbapenémicos de 12.5% en *Klebsiella* sp. y de 40% en *P. aeruginosa*.²²

En 2021 se investigaron fenotipos y genotipos en 51 laboratorios en México.²³ En *K. pneumoniae* se detectaron *bla*_{TEM} (68.79%), *bla*_{SHV} (72.3%) y *bla*_{CTX} (91.9%), y en *E. coli*, se detectaron *bla*_{TEM} (20.8%), *bla*_{SHV} (4.53%) y *bla*_{CTX} (85.7%). Entre las Enterobacteriaceae, el gen que codifica carbapenemasas más frecuentemente detectado fue *bla*_{NDM-1} (81.5%).²³ En otro informe, *A. baumannii* y *P. aeruginosa* causaron brotes significativos en pacientes con COVID-19 bajo ventilación mecánica.¹⁹

En nuestro informe, *E. coli* es una bacteria cuya resistencia ha evolucionado prominentemente, esto respalda su inclusión en el grupo *ESKAPE* original. En 2014, *E. coli* y *K. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de tercera generación causaron aproximadamente 6.4 millones de infecciones del torrente sanguíneo y 50.1 millones de infecciones graves en todo el mundo.¹⁴ *E. coli* es una causa frecuente de bacteriemia. En una revisión sistemática de la literatura, este patógeno representó 27% de los episodios documentados (18% en IAH, 33% adquiridos en la comunidad), la tasa de incidencia aumentó con la edad (>300 por 100 mil en el grupo de 75-85 años) y tuvo una tasa de mortalidad de 12%.²⁴ En Israel, *E. coli* fue la principal causa de bacteriemias durante 2018-2019; 11 113 episodios ocurrieron en 10 218 pacientes para una incidencia anual de 92.5 por cada 100 mil.²⁵ En este informe, 65% de los aislamientos fueron resistentes a múltiples fármacos, con una tasa de mortalidad a un año de 47%.²⁵ Las infecciones del torrente sanguíneo causadas por otros gram negativos del grupo *ESKAPE-E* son de particular interés. La sepsis a partir de una infección es una causa significativa de morbilidad y mortalidad que requiere intervenciones agresivas tempranas, incluidos antibióticos empíricos.²⁶ Sin embargo, el efecto de la resistencia a múltiples fármacos afecta la selección apropiada de antibióticos.²⁷ Las infecciones del torrente sanguíneo causadas por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos en pacientes inmunosuprimidos tienen tasas de mortalidad elevadas.^{20,21,28}

Las infecciones del torrente sanguíneo por Gram negativos resistentes a múltiples fármacos se pueden abordar como infecciones difíciles de tratar.⁴ De acuerdo con los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), las definiciones fenotípicas de bacterias difíciles de tratar se suman a la definición de bacterias resistentes a carbapenémicos, bacterias productoras de cefalosporinas de amplio espectro y bacterias resistentes a fluoroquinolonas.

Las bacterias difíciles de tratar tienen un nivel intermedio o son resistentes a todos los agentes informados en las categorías de los CDC.⁴ El desarrollo de antibiogramas a nivel estatal para detectar tendencias en la resistencia a antibióticos de patógenos *ESKAPE* es otro esfuerzo para encontrar tempranamente tratamientos apropiados.²⁹ El uso de algoritmos de grupos de palabras en el texto del código de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) durante la admisión (por ejemplo, *Staph*, *Pseudomonas*, *pneumoniae*, *tract*, *ulcer*, *abscess*, *foot*, *leg*, *cutaneous*, *shock*, *pressure*, *anemia*) puede ayudar a prever un cultivo de sangre positivo con bacterias *ESKAPE*.³⁰

El traslado entre instituciones de la persona infectada por bacterias resistentes es una causa significativa de la diseminación de estas bacterias. Una diferencia importante entre los patógenos pandémicos es que las bacterias resistentes pueden sobrevivir y viajar en individuos colonizados. Las personas con bacterias colonizadas en sus intestinos suelen ser asintomáticas y pueden portar patógenos resistentes. Por ejemplo, el personal sanitario que trabaja en diferentes instituciones puede transportar bacterias problemáticas entre hospitales.³¹

Este reporte presenta varias limitaciones, incluida la falta de resultados de los pacientes, la ausencia de información sobre la terapia adecuada de la infección una vez que se confirmó el patógeno, y la falta de seguimientos prolongados de los pacientes infectados.

En conclusión, la evolución continua de la resistencia en las bacterias gram negativas sigue siendo un obstáculo constante para el uso efectivo de antibióticos. Los organismos resistentes a múltiples fármacos a menudo causan infecciones difíciles de tratar, y el uso inadecuado de antibióticos en entornos de atención médica es un impulsor fundamental de la resistencia bacteriana. Las infecciones causadas por bacterias resistentes aumentan los costos de la estancia hospitalaria y producen una mayor mortalidad.

La crisis de salud global causada por la continua pandemia de resistencia bacteriana debe enfrentarse con programas adecuados de gestión de antimicrobianos, una vigilancia completa de las bacterias resistentes y programas de educación para el personal de salud y el público en general. En la actualidad existen opciones de tratamiento limitadas para algunas bacterias resistentes a múltiples fármacos. Hay una necesidad urgente de nuevos antibióticos y de nuevos enfoques en la combinación de antibióticos.

Conflictos de interés: No

Financiamiento: No

Referencias

- Rice, L.B., "Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no escape", *J Infect Dis*, 2008, 197: 1079-1081. doi: 10.1086/533452. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18419525>.
- Boucher, H.W., Talbot, G.H., Bradley, J.S., Edwards, J.E., Gilbert, D., Rice, L.B., Scheld, M., Spellberg, B. y Bartlett, J., "Bad bugs, no drugs: no escape! An update from the infectious diseases society of America", *Clin Infect Dis*, 2009, 48: 1-12. doi: 10.1086/595011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035777>.
- De Angelis, G., Fiori, B., Menchinelli, G., D'Inzeo, T., Liotti, F.M., Morandotti, G.A., Sanguinetti, M., Posteraro B. y Spanu, T., "Incidence and antimicrobial resistance trends in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* at a large teaching hospital in Rome, a

- 9-year analysis (2007-2015)", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37: 1627-1636. doi: 10.1007/s10096-018-3292-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29948360>.
4. Kadri, S.S., Adjemian, J., Lai, Y.L., Spaulding, A. B., Ricotta, E., Prevots, D.R., Palmore, T.N., Rhee, C., Klompas, M., Dekker, J.P. *et al.*, "Difficult-to-treat resistance in gram-negative bacteremia at 173 US hospitals: retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents", *Clin Infect Dis*, 2018, 67: 1803-1814. doi: 10.1093/cid/ciy378. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30052813>.
 5. Allegranzi, B., Bagheri Nejad, S., Combescure, C., Graafmans, W., Attar, H., Donaldson, L. y Pittet, D., "Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis", *Lancet*, 2011, 377: 228-241. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61458-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146207>.
 6. Ayobami, O., Brinkwirth, S., Eckmanns, T. y Markwart, R., "Antibiotic resistance in hospital-acquired escape infections in low- and lower-middle-income countries: a systematic review and meta-analysis", *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11: 443-451. doi: 10.1080/22221751.2022.2030196. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35034585>.
 7. Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D.L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y. *et al.*, "Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis", *Lancet Infect Dis*, 2018, 18: 318-327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29276051>.
 8. Mancuso, G., Midiri, A., Gerace E. y Biondo, C., "Bacterial antibiotic resistance: the most critical pathogens", *Pathogens*, 2021, 10: doi: 10.3390/pathogens10101310. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34684258>.
 9. Collaborators GBDAR, "Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019", *Lancet*, 2023, 400: 2221-2248. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02185-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36423648>.
 10. European Antimicrobial Resistance, "The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis", *Lancet Public Health*, 2022, 7: e897-e913. doi: 10.1016/S2468-2667(22)00225-0. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36244350>.
 11. Rodríguez Noriega, E., Morfin Otero, R. y Esparza Ahumada, S., "Beta-lactamase production and the patterns of bacterial resistance, 1988-1991", *Gac Med Mex*, 1994, 130: 355-360. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7607365>.
 12. Morfin-Otero, R., Tinoco-Favila, J.C., Sader, H.S., Salcido-Gutiérrez, L., Pérez-Gómez, H.R., González-Díaz, E., Petersen, L. y Rodríguez-Noriega, E., "Resistance trends in gram-negative bacteria: surveillance results from two mexican hospitals, 2005-2010", *BMC Res Notes*, 2012, 5: 277. doi: 10.1186/1756-0500-5-277. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22676813>.
 13. Morfin-Otero, R., Alcantar-Curiel, M.D., Rocha, M.J., Alpuche-Aranda, C.M., Santos-Preciado, J.I., Gayoso-Vázquez, C., Araiza-Navarro, J.R., Flores-Vaca, M., Esparza-Ahumada, S., González-Díaz, E. *et al.*, "*Acinetobacter baumannii* infections in a tertiary care hospital in Mexico over the past 13 years", *Chemotherapy*, 2013, 59: 57-65. doi: 10.1159/000351098. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23839011>.
 14. Temkin, E., Fallach, N., Almagor, J., Gladstone, B.P., Tacconelli, E., Carmeli, Y. y Consortium, D.-A., "Estimating the number of infections caused by antibiotic-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in 2014: a modelling study", *Lancet Glob Health*, 2018, 6: e969-e979. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30278-X. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30103998>.
 15. Begier, E., Rosenthal, N.A., Gurtman, A., Kartashov, A., Donald R.G.K. y Lockhart, S.P., "Epidemiology of invasive *Escherichia coli* infection and antibiotic resistance status among patients treated in us hospitals: 2009-2016", *Clin Infect Dis*, 2021, 73: 565-574. doi: 10.1093/cid/ciab005. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33420788>.
 16. López-Jácome, L.E., Fernández-Rodríguez, D., Franco-Cendejas, R., Camacho-Ortiz, A., Morfin-Otero, M.D.R., Rodríguez-Noriega, E., Ponce-de-León, A., Ortiz-Brizuela, E., Rojas-Larios, F., Velázquez-Acosta, M.D.C. *et al.*, "Increment antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic: results from the invifar network", *Microb Drug Resist*, 2022, 28: 338-345. doi: 10.1089/mdr.2021.0231. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34870473>.
 17. Morfin-Otero, R., Mendoza-Olazarán, S., Silva-Sánchez, J., Rodríguez-Noriega, E., Laca-Díaz, J., Tinoco-Carrillo, P., Petersen, L., López, P., Reyna-Flores, F., Alcantar-Curiel, D. *et al.*, "Characterization of Enterobacteriaceae isolates obtained from a tertiary care hospital in Mexico, which produces extended-spectrum beta-lactamase", *Microb Drug Resist*, 2013, 19: 378-383. doi: 10.1089/mdr.2012.0263. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725513>.
 18. Garza-González, E., Franco-Cendejas, R., Morfin-Otero, R., Echaniz-Avilés, G., Rojas-Larios, F., Bocanegra-Ibarias, P., Flores-Trevino, S., Ponce-de-León, A., Rodríguez-Noriega, E., Alavez-Ramírez N. *et al.*, "The evolution of antimicrobial resistance in Mexico during the last decade: results from the invifar group", *Microb Drug Resist*, 2020, 26: 1372-1382. doi: 10.1089/mdr.2019.0354. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32027229>.
 19. Loyola-Cruz, M.A., Durán-Manuel, E.M., Cruz-Cruz, C., Márquez-Valdelamar, L.M., Bravata-Alcántara, J.C., Cortés-Ortiz, I.A., Curenio-Díaz, M.A., Ibáñez-Cervantes, G., Fernández-Sánchez, V., Castro-Escarpullí, G. *et al.*, "Escape bacteria characterization reveals the presence of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* outbreaks in COVID-19/vap patients", *Am J Infect Control*, 2022. doi: 10.1016/j.ajic.2022.08.012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36002081>.
 20. Velázquez-Acosta, C., Cornejo-Juárez, P. y Volkow-Fernández, P., "Cepas e-escape multidrogresistentes aisladas en hemocultivos de pacientes con cancer", *Salud Pública Mex*, 2018, 60: 151-57. doi: 10.21149/8767. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29738654>.
 21. De la Cruz-Hernández, I., Cornejo-Juárez, P., Téllez-Miranda, O., Barrera-Pérez, L., Sandoval-Hernández, S.,

- Vilar-Compte, D., Velázquez-Acosta C. y Volkow, P., "Microbiology and prevalence of escape-resistant strains in catheter-related bloodstream infections in patients with cancer", *Am J Infect Control*, 2020, 48: 40-45. doi: 10.1016/j.ajic.2019.06.008. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31395288>.
22. Garza-González, E., Morfín-Otero, R., Mendoza-Olazarán, S., Bocanegra-Ibarias, P., Flores-Trevino, S., Rodríguez-Noriega, E., Ponce-de-León, A., Sánchez-Francia, D., Franco-Cendejas, R., Arroyo-Escalante, S. *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: doi: e0209865. 10.1371/journal.pone.0209865. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30913243>.
23. Garza-González, E., Bocanegra-Ibarias, P., Bobadilla-Del-Valle, M., Ponce-de-León-Garduño L.A., Esteban-Kenel, V., Silva-Sánchez J., Garza-Ramos, U., Barrios-Camacho, H., López-Jacome, L.E., Colín-Castro, C.A. *et al.*, "Drug resistance phenotypes and genotypes in Mexico in representative gram-negative species: results from the infivar network", *PLoS One*, 2021, 16: doi: e0248614. 10.1371/journal.pone.0248614. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33730101>.
24. Bonten, M., Johnson, J.R., Van den Biggelaar, A.H.J., Georgalis, L., Geurtsen, J., De Palacios, P.I., Gravenstein, S., Verstraeten, T., Hermans, P y Poolman, J.T., "Epidemiology of *Escherichia coli* bacteremia: a systematic literature review", *Clin Infect Dis*, 2021, 72: 1211-19. doi: 10.1093/cid/ciaa210. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32406495>.
25. Feldman, S.F., Temkin, E., Wulffhart, L., Nutman, A., Schechner, V., Shitrit, P., Shvartz, R., Schwaber, M.J., Andremont, A. y Carmeli, Y., "A nationwide population-based study of *Escherichia coli* bloodstream infections: incidence, antimicrobial resistance and mortality", *Clin Microbiol Infect*, 2022, 28: 879 e1-79. doi: 10.1016/j.cmi.2021.12.009. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34922002>.
26. Rudd, K.E., Johnson, S.C., Agesa, K.M., Shackelford, K.A., Tsoi, D., Kievlan, D.R., Colombara, D.V., Ikuta, K.S., Kisson, N., Finfer, S. *et al.*, "Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study", *Lancet*, 2020, 395: 200-211. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31954465>.
27. Girometti, N., Lewis, R.E., Giannella, M., Ambretti, S., Bartoletti, M., Tedeschi, S., Tumietto, F., Cristini, F., Trapani, F., Gaibani, P. *et al.*, "*Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: epidemiology and impact of inappropriate empirical therapy", *Medicine* (Baltimore), 2014, 93: 298-309. doi: 10.1097/MD.0000000000000111. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25398065>.
28. Gómez-Simmonds, A., Greenman, M., Sullivan, S.B., Tanner, J.P., Sowash, M.G., Whittier, S. y Uhlemann, A.C., "Population structure of *Klebsiella pneumoniae* causing bloodstream infections at a New York city tertiary care hospital: diversification of multidrug-resistant isolates", *J Clin Microbiol*, 2015, 53: 2060-7. doi: 10.1128/JCM.03455-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25878348>.
29. Guarascio, A.J., Brickett, L.M., Porter, T.J., Lee, N.D., Gorse E.E. y Covvey, J.R., "Development of a statewide antibiogram to assess regional trends in antibiotic-resistant escape organisms", *J Pharm Pract*, 2019, 32: 19-27. doi: 10.1177/0897190017735425. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29017424>.
30. Marturano, J.E. y Lowery, T.J., "Escape pathogens in bloodstream infections are associated with higher cost and mortality but can be predicted using diagnoses upon admission", *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6: ofz503. doi: 10.1093/ofid/ofz503. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31844639>.
31. Pop-Vicas, A.E. y D'Agata, E.M., "The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital", *Clin Infect Dis*, 2005, 40: 1792-1798. doi: 10.1086/430314. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15909268>.