

# Resistencia bacteriana a antimicrobianos: Un problema de salud pública sin ESKAPE

Víctor M. Chávez-Jacobo

Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, UMSNH.  
Morelia, Mich., México.  
Contacto: victor\_mch@hotmail.com

Desde su descubrimiento a principios del siglo XX los antimicrobianos han revolucionado la medicina, han salvado incontables vidas y más aún, muchos de nosotros no estaríamos hoy leyendo este artículo de no ser por el uso de estos agentes. Los antimicrobianos representan un grupo altamente diverso de moléculas que pueden detener el crecimiento (efecto bacteriostático) o provocar la muerte (efecto bactericida), específicamente de bacterias, y han sido empleados durante décadas para tratar infecciones en humanos, animales y plantas (Duijkeren y col., 2018). Sin embargo, las bacterias pueden desarrollar diferentes mecanismos de resistencia. Por ejemplo, pueden tener genes específicos de resistencia y/o adquirir mutaciones en su DNA que las hacen insensibles a los antimicrobianos. Además, las bacterias pueden transferirse fragmentos de DNA unas a otras, con lo cual se puede transmitir la resistencia (Aslam y col., 2018).

Hoy en día la mayoría de los antimicrobianos son productos naturales o derivados de los mismos, colectados de microorganismos aislados del suelo, particularmente del género *Streptomyces* (Aminov. 2017). Debido a sus orígenes muchos antimicrobianos pueden detectarse en la naturaleza, inclusive en muestras tomadas previas a la era del uso masivo de estos agentes, y como producto de esta ubicuidad, es posible encontrar bacterias que han desarrollado de manera ancestral mecanismos de defensa y por lo tanto de resistencia contra estos agentes. En los primeros días de la terapia antimicrobiana, la resistencia no era considerada un problema grave, debido a que el número de bacterias resistentes era muy bajo y se estaban detectando un gran número de agentes antimicrobianos de diferentes clases. Desafortunadamente, el amplio uso y abuso de estos agentes desde 1950 hasta nuestros días, ha acelerado la selección, desarrollo y distribución de bacterias resistentes.

Cuando se habla del mal uso que hemos hecho de los antimicrobianos, queremos hacer énfasis en que muchas

6 Milenaria, Ciencia y Arte

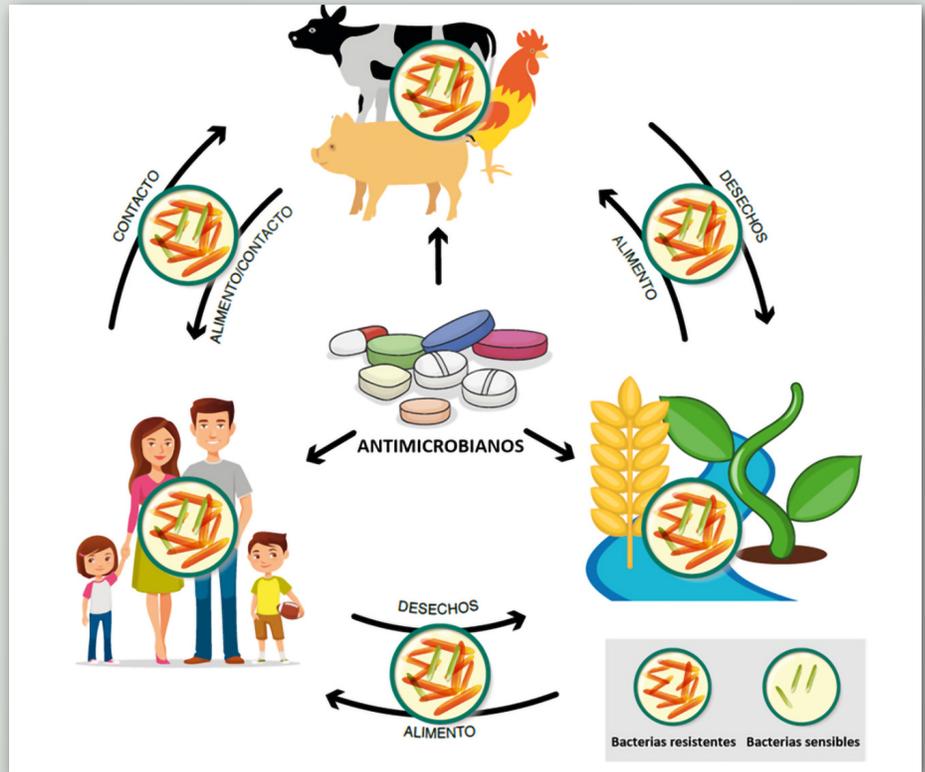


Figura 1. Selección y transmisión de bacterias resistentes a antimicrobianos. La administración excesiva de antimicrobianos ha provocado la selección de bacterias resistentes a estos agentes y su transmisión entre humanos, animales y medio ambiente (agua, suelo y aire), a través de múltiples vías (Modificado de Pérez-Morales y Bustamante-Santillán. 2018).

**Resumen:** La resistencia a antimicrobianos es uno de los más grandes retos de la medicina moderna. Durante la última década, un grupo de seis bacterias han probado ser capaces de relativamente “escapar” de los efectos de casi cualquier antimicrobiano y son las principales causantes de infecciones hospitalarias. Debido a sus características se les denominó como ESKAPE (*Enterococcus* spp, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.). El presente artículo tiene como objetivo describir el fenómeno de resistencia a antimicrobianos asociado a este grupo específico de bacterias.

**Palabras clave:** Bacterias ESKAPE, resistencia a antimicrobianos, infecciones hospitalarias.

veces estos no se emplean únicamente para tratar enfermedades infecciosas en humanos y animales. También se aplican para prevenir infecciones e incluso promover el crecimiento en animales de granja. Se emplean en cultivos agrícolas y para la preservación de alimentos de origen animal y vegetal (Aslam y col., 2018). Para el año 2013 se hizo una estimación de que solo en EUA se administraron mas de 17,000 toneladas de antimicrobianos en un año,

80% en animales y menos de 20% en humanos (O’Neil. 2016). Por lo que se han encontrado bacterias resistentes en hospitales, granjas, ríos, aire y en otros lugares ambientales, las cuales pueden ser transmitidas entre humanos, animales y medio ambiente (Figura 1).

Actualmente, las infecciones causadas por bacterias resistentes a múltiples antimicrobianos, aisladas principalmente en unidades

hospitalarias, son también un problema económico muy importante. Se estima que el gobierno de los Estados Unidos gasta alrededor de 20 mil millones de dólares al año en la prevención y tratamiento de este tipo de enfermedades. Además, se estima que para 2050 las muertes prematuras causadas por bacterias multirresistentes alcanzarán cifras de 10 millones al año, mientras que actualmente es de 700,000, siendo África y Asia las regiones más comprometidas (Figura 2), por lo que la Organización Mundial de la Salud ha decretado a la resistencia antimicrobiana como uno de los principales problemas del siglo XXI (O'Neil. 2016). Se pone especial atención en un grupo de seis bacterias patógenas denominadas ESKAPE (*Enterococcus* spp, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.) que serán descritas a través del presente con el objetivo de entender el grave problema de la resistencia a antimicrobianos.

*Enterococcus* spp es un género de bacterias Gram (+), anaerobias facultativas, catalasa negativas y no esporuladas, que se pueden encontrar distribuidas extensamente en la naturaleza, tanto en suelo, agua, plantas y formando parte de la flora normal del tracto entérico de humanos. *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis* son los principales patógenos de este grupo, asociados con una gran variedad de enfermedades como: infecciones de heridas, bacteremia, infecciones de vías urinarias, infecciones dentales, endocarditis, infecciones abdominales y sepsis neonatal. Tradicionalmente, para las infecciones causadas por este género de bacterias se empleaban  $\beta$ -lactámicos y glucopéptidos; sin embargo, actualmente la resistencia es casi total para los primeros, teniendo una prevalencia de 98.8% para ampicilina e imipenem, por lo que este grupo de antimicrobianos es completamente inútil en el tratamiento de infecciones causadas por esta bacteria. En el caso de los glucopéptidos, el más empleado es vancomicina, sin embargo, han sido reportados al menos nueve determinantes de resistencia alrededor

del mundo, siendo *vanA* el más común (Reinseth y col., 2019).

*Staphylococcus aureus* es una bacteria Gram (+) con un crecimiento característico formando lo que se denomina "racimos de uvas". Forma parte de la flora normal de la piel y se encuentra principalmente en el tracto nasal y en el perineo de los mamíferos. Normalmente, las infecciones causadas por *S. aureus* eran tratadas con penicilina, sin embargo, el uso y abuso de este tratamiento ha causado que la resistencia se extienda, por lo que actualmente el 90% de los aislamientos clínicos de *S. aureus* son resistentes a penicilina y aproximadamente el 60% de éstos son también, resistentes a meticilina (MRSA), que era empleado como última opción. El tratamiento para las infecciones causadas por MRSA era vancomicina, sin embargo, una vez más, han aparecido *S. aureus* capaces de resistir a sus efectos, lo que ha supuesto un grave riesgo para poblaciones de personas inmunocomprometidas (Vestergaard y col., 2019).

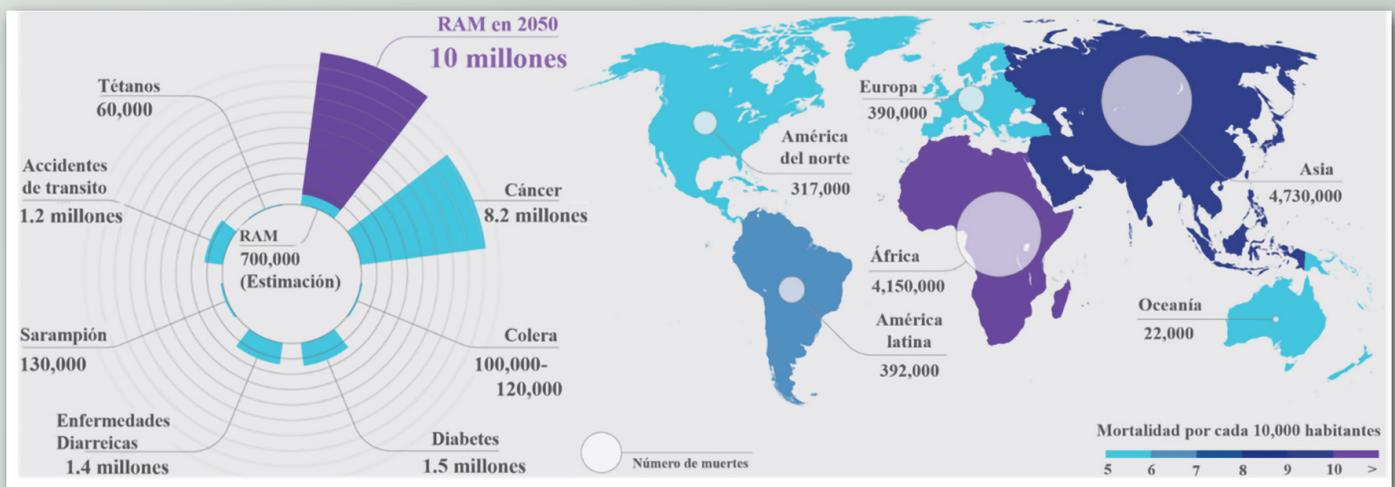
*Klebsiella pneumoniae* es un bacilo Gram (-) y se considera una bacteria intrínsecamente virulenta debido a la presencia de adhesinas y de una cápsula que actúa como un factor antifagocítico. Se considera un patógeno oportunista y se asocia comúnmente con infecciones de vías urinarias y de vías respiratorias. *K. pneumoniae* es notoria por la acumulación y rápida diseminación de múltiples determinantes de resistencia a antimicrobianos: uno de los más importantes es la adquisición de  $\beta$ -lactamasas, enzimas capaces de hidrolizar el anillo  $\beta$ -lactámico común en todas las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos (Clegg y Murphy. 2016). Debido a que los carbapenémicos, principalmente imipenem y meropenem, son los antimicrobianos de primera línea en el tratamiento de infecciones causadas por esta bacteria, las opciones de tratamiento son limitadas.

*Acinetobacter baumannii* es un coccobacilo aeróbico, Gram (-). Se considera un patógeno oportunista y es

el responsable del 2-10% de las infecciones hospitalarias causadas por bacterias Gram (-). Se asocia comúnmente con infecciones en la piel, bacteriemia, meningitis, neumonía e infección de heridas. *A. baumannii* puede ingresar fácilmente al cuerpo humano a través de heridas abiertas, catéteres intravasculares y ventiladores mecánicos, debido a su capacidad para crecer en un gran intervalo de temperaturas, pH y niveles de nutrientes, puede sobrevivir dentro del cuerpo humano. La principal preocupación en el caso de este microorganismo es la rápida aparición y propagación de cepas resistentes a  $\beta$ -lactámicos, ya que se ha observado resistencia a colistina e imipenem, los antimicrobianos de última elección en el tratamiento de infecciones causadas por esta bacteria (Lee y col., 2017).

*Pseudomonas aeruginosa* es una bacteria Gram (-), anaerobia facultativa, que puede encontrarse en animales, plantas y suelo, y ha sido reconocida como la bacteria patógena oportunista más asociada a infecciones hospitalarias en pacientes que utilizan ventiladores. En personas sanas raramente puede llegar a afectar su salud, sin embargo, presenta una mortalidad alta en pacientes con fibrosis quística y en individuos inmunocomprometidos. Esta bacteria presenta resistencia a múltiples antimicrobianos, principalmente por su capacidad de producir  $\beta$ -lactamasas. Anteriormente, el tratamiento estándar era imipenem, pero ahora está totalmente descartado. Hoy en día las fluoroquinolonas continúan siendo efectivas en el tratamiento de infecciones causadas por esta bacteria a pesar de que se han reportado determinantes de resistencia a este grupo de antimicrobianos en este género de bacterias (Pang y col., 2019).

*Enterobacter* sp un bacilo Gram (-), anaerobio facultativo que se asocia comúnmente con infecciones de vías urinarias y del tracto respiratorio, aunque también se encuentra en infecciones sanguíneas en pacientes inmunocomprometidos. *Enterobacter cloacae* y *Enterobacter aerogenes* son las bacterias más representativas de este



**Figura 2.** Muertes atribuidas a infecciones producidas por bacterias Resistentes a Antimicrobianos (RAM) cada año, comparada con otras de las mayores causas de muerte (Modificado de O'Neil, 2016).

grupo y las más comúnmente asociadas con resistencia a antimicrobianos. Aunque se han reportado aislados resistentes a  $\beta$ -lactámicos y fluoroquinolonas, que eran la primera opción para tratar este tipo de infecciones, hasta el momento el empleo de colistina y ciprofloxacina han dado buenos resultados (Davin-Regli y col., 2019).

Actualmente existe una urgente necesidad de desarrollar nuevas estrategias para combatir específicamente la resistencia a antimicrobianos del grupo de bacterias ESKAPE ya que este grupo es la mayor amenaza a los sistemas de salud pública en todo el mundo, por lo que es necesaria una rápida acción para tratar este problema tan grave. Hasta el momento no ha sido suficiente la implementación de terapias empleando combinaciones de fármacos y, desafortunadamente, no parecen existir avances en el desarrollo de nuevos antimicrobianos contra *P. aeruginosa* y *A. baumannii* (Pang y col., 2019). Por el momento es urgente explorar nuevas estrategias, como podrían ser: terapia con bacteriófagos acoplados con la tecnología CRISPR/Cas (Chávez-Jacobo, 2018) o la terapia de fotoinactivación (Nakonieczna y col., 2019). Por el momento tenemos que poner todas nuestras esperanzas en el desarrollo y perfeccionamiento de estas nuevas estrategias, para tratar infecciones causadas principalmente por el grupo de bacterias ESKAPE. La organización mundial de la salud nos

recomienda algunos cuidados que todos debemos adoptar en orden de prevenir y controlar la diseminación de bacterias resistentes a antimicrobianos: 1) Emplear antimicrobianos únicamente cuando sean prescritos por un médico; 2) seguir las indicaciones del médico en cuanto a la duración del tratamiento, 3) nunca utilizar o compartir antimicrobianos sobrantes; 4) prevenir infecciones bacterianas siguiendo los siguientes parámetros: lavar adecuadamente las manos, preparar comida higiénicamente, evitar el contacto cercano con personas enfermas y mantener actualizada la cartilla de vacunación (https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance).

#### Bibliografía

Aslam B., Wang W., Arshad M. I., Khurshid M., Muzammil S., Rasool M. H., Nisar M. A., Alvi R. F., Qamar M. U., Salamat M. K. F. y Baloch Z. (2018) Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist* 11: 1645-1658. <https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>.

Aminov R. (2017) History of antimicrobial drug discovery – Major classes and health impact. *Biochem Pharmacol* 133: 4-19. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.10.001>.

Chávez-Jacobo V. M. (2018) El sistema de edición genética CRISPR/Cas y su uso como antimicrobiano específico. *TIP Rev Esp Cienc Quím Biol* 21(2): 116-123. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.2.138>.

Clegg S. y Murphy C. N. (2016) Epidemiology and virulence of *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiol Spectr* 4(1): UTI-0005.

<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.UTI-0005-2012>.

Davin-Regli A., Lavigne J. y Pagés J. (2019) *Enterobacter* spp.: Update on taxonomy, clinical aspects, and emerging antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev* 32(4): e00002-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00002-19>.

Duijkeren E., Schink A., Roberts M. C., Wang Y. y Schwarz S. (2018) Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *Microbiol Spectr* 6(1): ARBA-0019. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0019-2017>.

Lee C., Lee J. H., Park M., Park K. S., Bae I. K., Kim Y. B., Cha C., Jeong B. C. y Lee S. H. (2017) Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Front Cell Infect Microbiol* 7:55. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055>.

Nakonieczna J., Wozniak A., Pieranski M., Rapacka-Zdonczyk A., Ogonowska P. y Grinholc M. (2019) Photoinactivation of ESKAPE pathogens: overview of novel therapeutic strategy. *Future Med Chem* 11(5): 443-461. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0329>.

O'Neil J. (2016) Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on antimicrobial resistance. [https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf).

Pang Z., Raudonis R., Glick B. R., Lin T. J. y Cheng Z. (2019) Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv* 37 (1): 177-192. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013>.

Pérez-Morales D. y Bustamante-Santillán V. M. (2018) Crisis mundial por bacterias patógenas resistentes a antibióticos. Si no hay acciones hoy, no habrá cura mañana. *Biociencia en movimiento* 15: 3-6.

Reinseth I S., Ovchinnikov K V., Tonnesen H. H., Carlsen H. y Diep, D. B. (2019) The increasing issue of vancomycin-resistant Enterococci and bacteriocin solution. *Probiotics Antimicrob. Proteins* <https://doi.org/10.1007/s12602-019-09618-6>.

Vestergaard M., Frees D. y Ingmer H. (2019) Antibiotic resistance and the MRS problem. *Microbiol Spectr* 7(2): GPP3-0057. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0057-2018>.