

Super SKAPE: La Problemática de las Superbacterias

Super SKAPE: The Superbug Problem

Felipe Diel¹

União Brasileira de Faculdades – UNIBF, Joinville/SC, Brasil

Resumen

Esta investigación explora los conceptos y el historial del conocimiento sobre el desarrollo de las superbacterias, así como la problemática que representa para los profesionales de la salud, en especial, a los médicos para el tratamiento y prevención de infecciones nosocomiales. Las principales superbacterias conocidas por la comunidad científica están identificadas en cada letra del acrónimo ESKAPE – Enterococcus spp., Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumonia, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa y Enterobacter spp. Este estudio presenta la necesidad de establecer protocolos y políticas públicas de salud para combatir el uso indiscriminado de antimicrobianos para prevenir o al menos ralentizar el proceso de multiresistencia bacteriana.

Palabras clave: Superbacterias, multiresistencia bacteriana, infecciones nosocomiales.

Abstract

This research explores the concepts and history of knowledge about the development of superbugs, as well as the problems it represents for health professionals, especially doctors for the treatment and prevention of nosocomial infections. The main superbugs known to the scientific community are identified in each letter of the acronym ESKAPE – Enterococcus spp., Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumonia, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa and Enterobacter spp. This study presents the need to establish protocols and public health policies to combat the indiscriminate use of antimicrobials to prevent or at least slow down the process of bacterial multiresistance.

Keywords: superbugs, bacterial multiresistance, nosocomial infections.

Introducción

La literatura incluye diferentes conceptos para los antimicrobianos, pero en general, se puede decir que se trata de un grupo muy diverso de moléculas capaces de inhibir el crecimiento (efecto bacteriostático) o causar la muerte (efecto bactericida) de bacterias (1). Aminov (2017) explica que el primer antimicrobiano producido de manera industrial se utilizó en el tratamiento de la sífilis, arsfenamina, en 1907 (2). Sin embargo,

hoy día, la gran mayoría de este tipo de agente se origina en hongos, como los del género *Streptomyces*, y otros elementos naturales, incluidas sustancias del metabolismo secundario de las propias bacterias (3).

En la siguiente tabla, se puede visualizar un listado con la historia del aislamiento del agente antimicrobiano y el organismo productor. Es posible identificar la importancia de los hongos para este proceso.

¹ Especialización en Docencia en Ciencias de la Salud. Formación Pedagógica en Ciencias Biológicas. Grado en Tecnología en Radiología.

Tabla 1. Agentes antimicrobianos.

Clase	Agente antimicrobiano	Organismo productor	Año de aislamiento/descripción
Arsfenaminas	Salvarsan	Sintético	1907
B-Lactámicos	Penicilinas	<i>Penicillium notatum Cephalosporium</i>	1929-1940
	Cefalosporinas	<i>acremonium Streptomyces cattleya</i>	1945-1953 1976
	Imipenem Aztreonam	<i>Chromobacterium violaceum</i>	1981
Glucopéptidos	Vancomicina	<i>Amycolaptosis orientalis Amycolaptosis</i>	década de los
	Teicoplanina, ovaparcina	<i>coloradensis</i>	50 1975
Macrólidos	Eritromicina	<i>Streptomyces erythreus Streptomyces</i>	1952 1955
	Espiramicina	<i>ambofaciens</i>	
Lincosamidas	Lincomicina	<i>Streptomyces lincolnesis</i>	1963
Estreptograminas	Estreptogramina A+B	<i>Streptomyces diastaticus Streptomyces</i>	1953 1955
	Virginiamicina A+B	<i>virginiae</i>	
Tetraciclinas	Clortetraciclina	<i>Streptomyces aureofaciens</i>	1948 1950
	Oxitetraciclina	<i>Streptomyces rimosus</i>	
Fenicoles	Cloranfenicol	<i>Streptomyces venezueleae</i>	1947
Aminoglucósidos	Estreptomina	<i>Streptomyces griseus Streptomyces</i>	1943 1949 1957
	Neomicina Kanamicina	<i>fradiae Streptomyces kanamyceticus</i>	
	Gentamicina	<i>Micromonospora purpura Streptomyces</i>	1963 1967
	Tobramicina	<i>tenebrarius</i>	
Aminociclitoles	Espectinomina	<i>Streptomyces spectabilis</i>	1961
Pleuromutilinas	Pleuromutilina,	<i>Pleurotus</i> sp., Sintético	1951, 1976
	Tiamulina		
Polipéptidos	Polimixina B Colistina	<i>Bacillus polymyxa B.</i>	1947 1949 1943
	Bacitracina	<i>Polymyxa var. colistinus Bacillus licheniformis</i>	
Epóxidos	Fosfomicina	<i>Streptomyces fradiae</i>	1969
Ácidos pseudomónicos	Mupirocina	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1971
Esteroides	Ácido fusídico	<i>Fusidium coccineum</i>	1960
Estreptotricina	Nourseotricina	<i>Streptomyces noursei</i>	1963
Sulfonamida	Sulfametoxazol	Sintético	1935
Trimetoprima	Trimetoprim	Sintético	1956
Quinolonas	Ácido Nalidíxico	Sintético	1962
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina	Sintético	1973
Oxazolidinonas	Linezolida	Sintético	1987

Fuente: Modificado de Duijkeren *et al.*, 2017, apud Chavez-Jacobo, 2020

Las mismas bacterias que sufren acción bacteriostática o bactericida tienen mecanismos de protección y transmisión de información a sus descendientes que les permiten producir resistencia a cualquier molécula con la que hayan entrado en contacto y, por alguna razón, sobrevivido (4). Es a partir de este fenómeno que surge un importante problema de salud pública. Si un

antimicrobiano dado ya no tiene acción sobre una determinada cepa de bacterias, es necesario cambiar la prescripción a otra, luego a otra, hasta que, en algún momento, ningún agente antimicrobiano conocido tenga más efecto. Ahora mismo, ¿qué se puede hacer? ¿Se dejará que las personas sufran la acción de estos seres unicelulares como se hacía antes de la penicilina?

Superbacteria es el nombre que recibe los que se vuelven resistentes a múltiples antimicrobianos. Más que una clasificación que expone el poder de adaptación casi absoluto del microorganismo es necesario evidenciar que la aparición de superbacterias es un fenómeno de consecuencia humana: el uso indiscriminado con o sin prescripción médica de antimicrobianos, la interrupción temprana del tratamiento y las combinaciones farmacológicas durante décadas es lo que ha permitido un número creciente de bacterias multiresistentes.

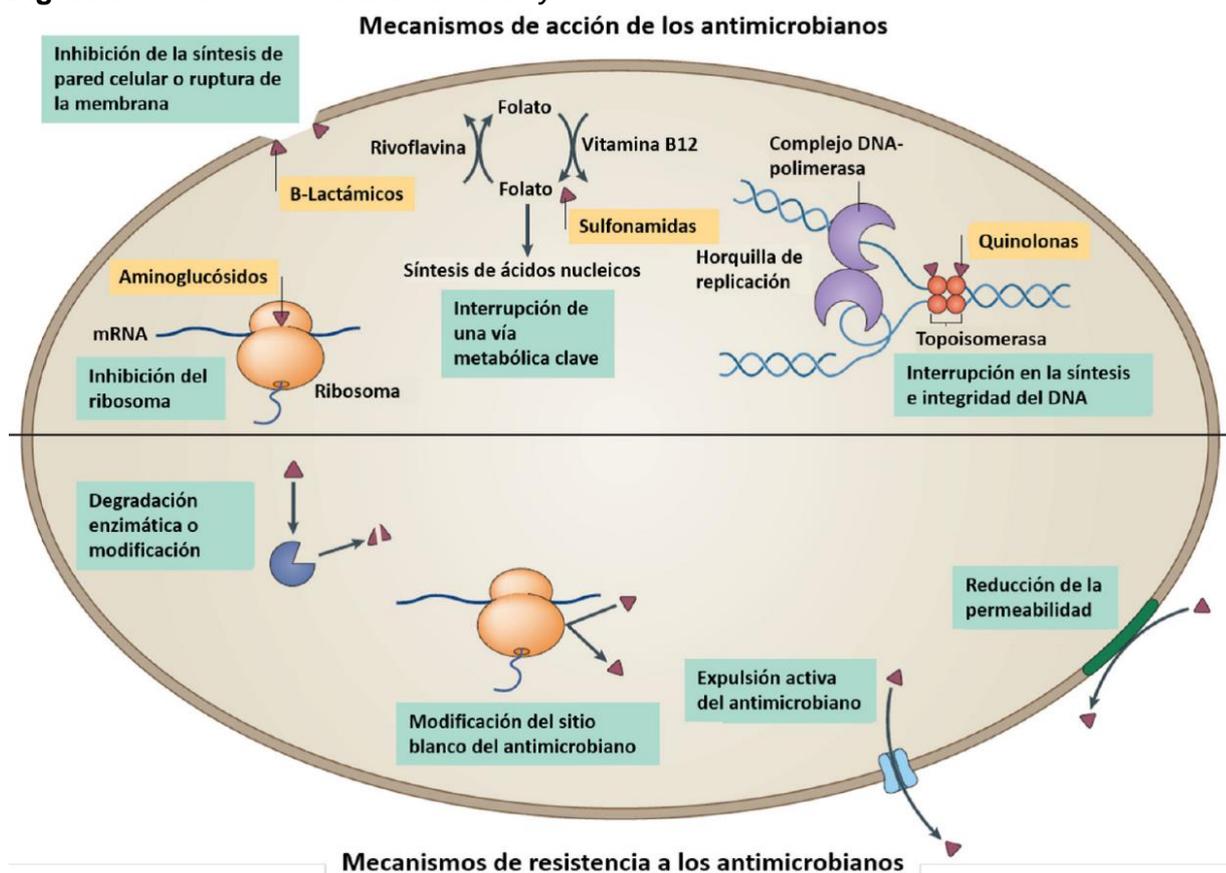
Fundamentación teórica

Las bacterias pueden desarrollar resistencia antimicrobiana de dos maneras: intrínseca, cuando heredan genéticamente

información de sus antepasados para crear mecanismos contra los efectos bactericidas y bacteriostáticos, y de forma adquirida, cuando un organismo que era sensible sufre una mutación genética al obtener determinantes de resistencia transferidos de otros organismos resistentes.

Esta segunda forma puede ocurrir por transducción (un bacteriófago introduce material genético en una bacteria, que incorpora información en su ADN) transformación (una bacteria donante sufre lisis y otra bacteria receptora incorpora el material genético extravasado) la conjugación (una bacteria dona discos de plásmidos para otra receptora).

Figura 1. Acción de los antimicrobianos y mecanismos de resistencia.



Fuente: Chavez-Jacobo VM. La batalla contra las superbacterias: No más antimicrobianos, no hay ESKAPE. In: TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 23: 1-11, 2020. doi: 10.22201/fesz.23958723e.2020.0.202

Los efectos de esta resistencia pueden manifestarse alterando la permeabilidad de la membrana celular, formando una barrera impermeable a los antimicrobianos. También pueden permitir que el cuerpo expulse específicamente la tetraciclina y otros al unirse al ATP, un mecanismo presente en aproximadamente 80% de las infecciones hospitalarias multirresistentes a gramos (-), como *P. aeruginosa* y *S. aureus* (5).

Otras manifestaciones de resistencia son la mutación de genes que codifican el sitio blanco, impidiendo que los fármacos se unan para su acción, ya sea mediante la generación de moléculas que bloquean antimicrobianos como la protección mediada por la metilasa del ARN ribosómico 16S, codificada por el gen *erm*, que impiden la unión de macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (6). También existe un efecto de esta alteración sobre la modificación enzimática de antimicrobianos, que es la resistencia más presente, en la que la bacteria es capaz de degradar o modificar B-lactámicos, aminoglucósidos, fenicoles y macrólidos, que se encuentra comúnmente en aislados de *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* (7).

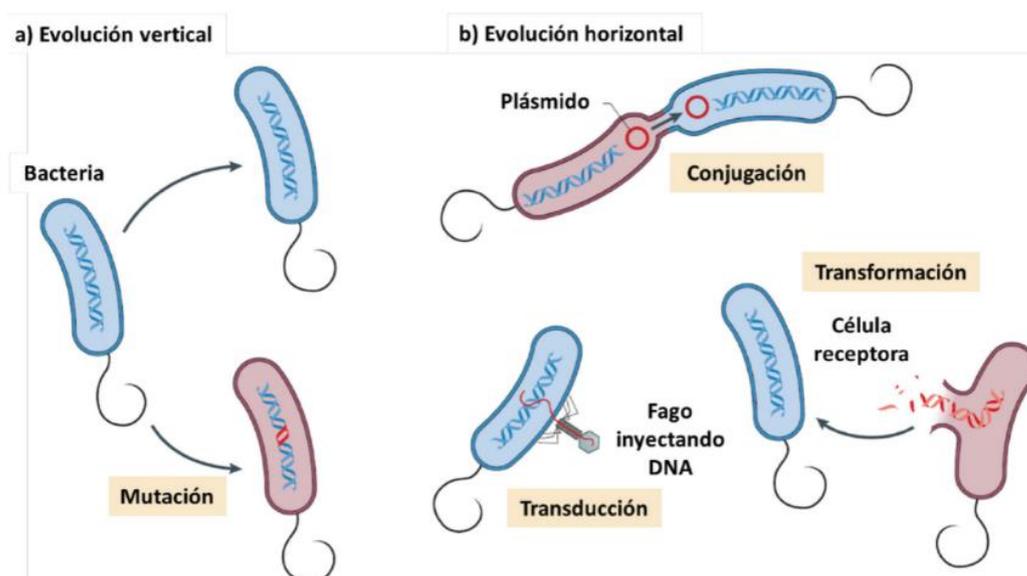
Los estudios estadísticos indican que el aumento en la incidencia de superbacterias debería alcanzar el número de 10 millones de muertes prematuras por año para el 2050 (8). La situación es tan crítica que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha decretado la resistencia a los antimicrobianos como uno de los principales problemas del siglo XXI (9).

Materiales y Discusión

Para identificar las principales características y discusiones actuales realizadas sobre las superbacterias y su problemática se ha realizado un estudio exploratorio, bibliográfico, del tipo revisión de literatura integrativa, con el fin de sintetizar las principales informaciones que conforman el estado del arte sobre el asunto.

A partir del informe de la Organización Mundial de la Salud (9) que organiza las principales superbacterias en *Enterococcus* spp, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter* spp, se buscó en las bases Scientific Electronic Library Online (SciELO) Web of Science e National Library of Medicine (PubMed/Medline), Biblioteca Virtual en Salud (BVS), y Google Académico artículos de revisión bibliográfica publicados en los últimos 20 años que

Figura 2. Medios de resistencia de bacterias.



Fuente: Chavez-Jacobo VM. La batalla contra las superbacterias: No más antimicrobianos, no hay ESKAPE. In: TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 23: 1-11, 2020. doi: 10.22201/fesz.23958723e.2020.0.202

integraran el nombre de la bacteria con los términos multiresistencia OR resistencia antibiótica, en español o inglés (multidrug resistance OR reistence), combinados con el operador booleano AND en sus títulos, estableciendo el carácter informativo sobre estudios que demuestran claramente la problemática de resistencia del microorganismo a antibióticos diversos en su resumen. Fueron excluidos los artículos que no se basaban en estudios originales y de literatura gris.

Los artículos encontrados en más de una base de datos fueron contabilizados solo una vez. Después de la búsqueda fueron encontrados 69 artículos del que se excluyeron 20 trabajos. Durante esta fase, el investigador evaluó los artículos completos de forma crítica para hacer la debida selección. Fue realizada la comparación con el conocimiento teórico, identificación de conclusiones e implicaciones resultantes de la revisión integrativa. Se llegó a 29 trabajos, de los cuales se realizó una lectura crítica y posterior presentación de una síntesis establecida y revisión del contenido de forma narrativa, según el tema.

Resultados y discusión

Super ESKAPE: Las Superbacterias

Por razones especiales, un grupo de bacterias entre toda la flora conocida ha sido descrito en revisiones bibliográficas por investigadores de todo el mundo. Se llaman ESKAPE (1, 10), como acrónimo de sus iniciales:

- E – *Enterococcus* spp.
- S – *Staphylococcus aureus*
- K – *Klebsiella pneumoniae*
- A – *Acinetobacter baumannii*
- P – *Pseudomonas aeruginosa*
- E – *Enterobacter* spp.

Cada año se han descrito puntualmente nuevos casos de multiresistencia. Sin embargo, este estudio, trabaja algunas características de las bacterias de este grupo específicamente, ya que corresponden a la abrumadora presencia de casos.

***Enterococcus* spp.** Son bacterias Gram (+), anaerobias facultativas, catalasa negativas y no esporuladas, con crecimiento óptimo a 35° C, que se pueden encontrar extensamente en la naturaleza, y también forman parte de la flora normal del tracto entérico de humanos y animales.

Las principales bacterias patógenas de este grupo son *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*, que producen enfermedades como: infecciones de heridas, bacteriemia, infecciones de vías urinarias, infecciones dentales, endocarditis, infecciones abdominales y sepsis neonatal (11).

Los investigadores señalan que en Europa si se han aislado *Enterococcus* resistentes a la vancomicina, en carne (12) y en productos de leche (13), lo cual convierte a estos alimentos contaminados.

Brown et al. (2008), afirman que las infecciones causadas por *E. faecium* fueron tratadas generalmente con B-lactámicos o glucopéptidos; sin embargo, la resistencia para los primeros es casi total, por ejemplo, para ampicilina, teniendo una prevalencia del 98.8% en Unido en el 2006 (14).

Hoy en día se cree que la resistencia sea total, por lo que este grupo de antimicrobianos es completamente inútil en el tratamiento de infecciones causadas por esta bacteria. Para el caso de los glucopéptidos, elemento vancomicina, existen al menos nueve determinantes de resistencia, *vanA*, B, C, D, E, G, L, M y *vanN*, siendo *vanA* el más distribuido alrededor del mundo y el más comúnmente asociado con la resistencia de *E. faecium* (15).

***Staphylococcus aureus*.** Bacteria Gram (+) con crecimiento en "racimos de uvas", que forma parte de la flora normal de la piel y se encuentra principalmente en el tracto nasal. *S. aureus* cuenta con proteínas extracelulares que emplean como factores de virulencia: hemolisinas, proteasas, hialuronidasas y colagenasas que le ayudan a la colonización y en la búsqueda de nutrientes (16, 17).

El tratamiento de infecciones por *S. aureus* eran realizados 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 la penicilina y aproximadamente el 60% de estos son resistentes a la metilicina (MRSA), que fue empleado como última opción (18).

El tratamiento de primera línea para las infecciones causadas por bacterias MRSA es la vancomicina, sin embargo, una vez más, la fuerte presión selectiva causada por el uso extensivo de este antimicrobiano ha causado la aparición de tipos de resistencia, intermedia y completa.

Japón fue el primer país con informe de resistencia intermedia, a mediados de 1990, convirtiéndose en un problema de interés global por la aparición de cepas con resistencia intermedia en Asia, Europa y América (1). Los científicos han declarado que la resistencia completa es muy poco común y que surgió debido a la transferencia de genes inter-especies con *Enterococcus* resistentes a la vancomicina, ya que se han identificado *S. aureus* con genes *vanA* (19).

***Klebsiella pneumoniae*.** Bacterias de la misma familia que *Escherichia coli*, es un bacilo Gram (-), considerada virulenta por tener proteínas adhesinas y una cápsula que actúa como un factor anti fagocítico. Son llamativas por su capacidad de producir un *biofilm* de polisacáridos y proteínas, eficaz para proteger contra antimicrobianos. Es considerado un patógeno oportunista y se asocia comúnmente con infecciones de las vías urinarias y respiratorias (20).

K. pneumoniae acumula y disemina rápidamente determinantes de resistencia, a ejemplo de la adquisición de una gran variedad de B-lactamasas, enzimas que suelen hidrolizar el anillo B-lactámico común en todas las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos. Debido a que los carbapenémicos son los antimicrobianos de primera línea en el tratamiento de infecciones causadas por esta bacteria, las opciones de tratamiento son limitadas. La *K. pneumoniae*,

productora de carbapenemasas (KPC), ha sido el agente causal de infecciones a gran escala, principalmente en EE. UU. y Unido por la capacidad de transferirse entre diferentes especies (21) como *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis* y *Candida albicans*, entre otros.

***Acinetobacter baumannii*.**

Cocobacilo aeróbico, Gram (-), sin movilidad e incapaz de fermentar glucosa. Es un patógeno oportunista responsable del 2-10% de las infecciones hospitalarias causadas por bacterias Gram (-) comúnmente asociadas con infecciones en la piel, bacteriemia, meningitis, neumonía e infección de heridas (22).

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, así como en diferentes vectores. Además, producir una citotoxina que forma una proteína de membrana externa llamada Omp38 capaz de inducir la apoptosis de las células epiteliales humanas, considerada un importante factor de virulencia para las primeras fases de la infección (23).

Los investigadores apuntan a una asociación de infecciones en heridas de zonas de conflicto armado con una sensibilidad del 35% de las cepas de la bacteria a una clase de antimicrobianos únicamente y el 4% fueron resistentes a todos los tratamientos estándar (24), probablemente por el uso de morfina como tratamiento estándar en estos contextos. Existe una preocupación importante sobre esta bacteria porque es cada vez más común encontrar *A. baumannii* que contiene B-lactamasas de espectro extendido, mostrando resistencias colistina, carbapémica, B-lactámicos y fluoroquinolonas (22).

***Pseudomonas aeruginosa*.** Bacteria Gram (-), anaerobia facultativa, que puede encontrarse en animales, plantas y suelo, siendo reconocida como la bacteria patógena oportunista más asociada a infecciones

hospitalarias en pacientes que utilizan ventiladores, inmunes comprometidos y con alta mortalidad en caso de fibrosis quística (25), siendo infecciones raras en personas sanas.

Tiene una resistencia intrínseca a los múltiples antimicrobianos y es conocido su potencial de resistencia con tratamiento a base de imipenem, tratamiento de elección, para este tipo de infección. La bacteria tiene la capacidad de modificar el gen Ampc que codifica las porinas, pudiendo además producir B-lactamasas de espectro extendido. Otras cepas aisladas han demostrado la capacidad de resistir a los efectos de las fluoroquinolonas, que eran consideradas la nueva esperanza en el tratamiento de infecciones causadas por esta bacteria (1).

Enterobacter spp. Bacilo Gram (-), anaerobio facultativo, que se puede encontrar encapsulado y se asocia comúnmente con infecciones de las vías urinarias y del tracto respiratorio, o en infecciones sanguíneas cuando pacientes inmune-comprometidos (27).

Los principales son *Enterobacter cloacae* y *Enterobacter aerogenes*, siendo reportados en la literatura mundial cepas resistentes a B-lactámicos y fluoroquinolonas, que eran la primera opción para tratar este tipo de infecciones, hasta el empleo de colistina que ha dado buenos resultados (28).

Chávez-Jacobo (2020) señala que hoy, junto con *E. coli* y *K. pneumoniae*, representan a las tres enterobacterias con mayor número de casos de resistencia a los antimicrobianos, siendo la resistencia para imipenem hasta el 0,4% (1), para aminoglucósidos hasta el 51%, y para fluoroquinolonas del 64 al 100% (29), por lo que se reducen las opciones de tratamiento adecuadas para las infecciones por *Enterobacter* sp.

Conclusión

Existe la necesidad de establecer parámetros y protocolos más estrictos en el tratamiento de las infecciones bacterianas

para prevenir o al menos ralentizar el proceso de multiresistencia bacteriana.

El uso indiscriminado de antimicrobianos ha favorecido el rápido desarrollo de cepas superbacterianas, mientras que la ciencia y la industria aún intentan trazar caminos hacia moléculas que son aún más potentes en su acción.

El problema con esta situación es que cada vez más medicamentos antimicrobianos se vuelven potencialmente tóxicos para la metabolización de sustancias en el cuerpo humano: hígado y riñón. Los médicos que se enfrentan a las superbacterias ya impiden el uso de antimicrobianos altamente tóxicos, incluyendo a los pacientes en las listas de trasplantes de órganos.

Detener este avance de los mecanismos de resistencia debe ser una prioridad, trabajando fuertemente con acciones de prevención e higiene, reduciendo la demanda de atención secundaria.

También se deben considerar instrumentos más rígidos en la higiene de materiales, instrumentos y espacios hospitalarios, considerando que las superbacterias son, en general, oportunistas, y reciben ganancia en personas inmunodeprimidas que están hospitalizadas.

Referencias

- (1) Chavez-Jacobo VM. La batalla contra las superbacterias: No más antimicrobianos, no hay ESKAPE. In: TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 23: 1-11, 2020. doi: 10.22201/fesz.23958723e.2020.0.202
- (2) Aminov R. History of antimicrobial drug Discovery, 2017.
- (3) Wright PM, Seiple IB, Myers AG. The evolving role of chemical synthesis in antimicrobial drug discovery. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 53(34), 8840-8869, 2014. <https://doi.org/10.1002/anie.201310843>.
- (4) Crofts TS, Gasparrini AJ, Dantas G. Next-generation approaches to understand and combat the antibiotic resistome. Nat. Rev. Microbiol., 15(7), 422-

- 434, 2017.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.28>.
- (5) Viale P, Giannella M, Tedeschi S, Lewis R. Treatment of MDR-Gram negative infections in the 21st century: a never-ending threat for clinicians. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 24, 30-37, 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.07.001>.
- (6) Shore AC, Deasy EC, Slickers P, Brenan G, O'Connell B, Monecke S, Ehrlich R, Coleman DC. Detection of Staphylococcal cassette chromosome mec type XI carrying highly divergent mecA, mecI, mecR1, blaZ, and ccr genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 55(8), 3765-3773, 2011.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00187-11>.
- (7) Rossolini GM, D'Andrea MM, Mugnaioli C. The spread of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases. *Clin. Microbiol. Infect.*, 14(1), 33-41, 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01867.x>.
- (8) O'Neil J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on antimicrobial resistance. *amr-review.org*, 2016. https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.
- (9) Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, Ovellette M, Outtersson K, Patel J, Cavalieri M, Cox EM, Houchens CR, Grayson ML, Hansen P, Singh N, Theuretzbacher U, Magrini N. Discovery, research, and the development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotics-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.*, 18, 318-327, 2018. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3).
- (10) Rice, L. B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE. *J. Infect. Dis.*, 197(8), 1079-1081, 2008.
<https://doi.org/10.1086/533452>.
- (11) Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of Enterococcus. *Microbiology*, 155, 1749-1757, 2009.
<https://doi.org/10.1099/mic.0.026385-0>.
- (12) Messi P, Guerrieri E, Niederhaussern S, Sabia C, Bondi M. Vancomycin-resistant enterococci (VRE) in meat and environmental samples. *Int. J. Food Microbiol.*, 107(2), 218-222, 2006.
<https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2005.08.026>.
- (13) Ogier J, Serror P. Safety assessment of dairy microorganisms: The Enterococcus genus. *Int. J. Food Microbiol.*, 126, 291-301, 2008.
<https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2007.08.017>.
- (14) Brown DFJ, Hope R, Livermore DM, Brick G, Broughton K, George RC, Reynolds R. Non-susceptibility trends among enterococci and non-pneumococcal streptococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. *J. Antimicrob. Chemother* 62(2), 75-85, 2008.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkn354>.
- (15) Kang M, Xie Y, He C, Chen ZY, Guo L, Yang Q, Liu JY, Du Y, Ou QS, Wang LL. Molecular characteristics of vancomycin-resistant Enterococcus faecium from a tertiary care hospital in Chengdu, China. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 33(6), 933-939, 2014.
<https://doi.org/10.1007/s10096-013-2029-z>.
- (16) Appelbaum PC. Microbiology of antibiotic resistance in Staphylococcus aureus. *Clin. Infect. Dis.*, 45(3), 165-170, 2007. <https://doi.org/10.1086/519474>.
- (17) Boubaker K, Diebold P, Blanc DS, Vandenesch F, Praz G, Dupuis G, Troillet N. Panton-Valentine leukocidin and Staphylococcal skin infections in schoolchildren. *Emerg Infect Dis.*, 10(1), 121-124, 2004.
<https://doi.org/10.3201/eid1001.030144>.
- (18) Sakoulas G, Moellering RC. Increasing antibiotic resistance among methicillin-

resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Clin. Infect. Dis.*, 46(5), 360-367, 2008. <https://doi.org/10.1086/533592>.

(19) Gardete S, Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Invest.*, 124(7), 2836-2840, 2014. <https://doi.org/10.1172/JCI68834>.

(20) Clegg S, Murphy CN. Epidemiology and virulence of *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiol. Spectr.*, 4(1), UTI-0005, 2016. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.UTI-0005-2012>.

(21) Quennan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β -Lactamases. *Clin. Microbiol. Rev.* 20(3), 440-458, 2007. <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-07>.

(22) Lee C, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, Cha C, Jeong BC, Lee SH. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Front Cell Infect. Microbiol.*, 7, 55, 2017. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055>.

(23) Choi CH, Lee EY, Lee YC, Park TI, Kim HJ, Hyun SH, Kim HJ, Hyun SH, Kim SA, Lee S, Lee JC. Outer membrane protein 38 of *Acinetobacter baumannii* localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells. *Cell Microbiol.*, 7(8), 1127-1138, 2005. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2005.00538.x>.

(24) Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* 21(3), 538-582, 2008. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-07>.

(25) Lupo A, Haenni M, Madec J. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter* sp. and *Pseudomonas* spp. *Microbiol. Spectrum.*, 6(3), ARBA-0007, 2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0007-2017>.

(26) Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol. Adv.*, 37 (1), 177-192, 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013>.

(27) Mezzatesta ML, Gona F, Stefani S. *Enterobacter cloacae* complex: clonal impact and emerging antibiotic resistance. *Future Microbiol.*, 7(7), 887-902, 2012. <https://doi.org/10.2217/fmb.12.61>.

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

(29) Corkill JE, Anson JJ, Hart A. High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinant *qnrA* in multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* from blood cultures in Liverpool, UK. *J. Antimicrob. Chemother.* 56, 1115-1117, 2005. <https://doi.org/10.1093/jac/dki388>.

- ⊙ El trabajo no recibió financiamiento.
- ⊙ Los autores declaran no tener conflictos de interés.
- ⊙ Correspondencias pueden encaminarse al correo electrónico del autor o del equipo editorial.