

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR  
FACULTAD DE MEDICINA  
POSGRADO DE INFECTOLOGÍA**

**“OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA INFECCIONES POR  
GÉRMENES ESKAPE EN PAÍSES DE BAJOS RECURSOS. REVISIÓN  
SISTEMÁTICA”**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO PARA LA ESPECIALIZACIÓN EN  
INFECTOLOGÍA**

**AUTORES:**

**DRA. EVELYN ELIZABETH  
CASTRO REYES**

**DR. LEOPOLDO VINICIO ORTIZ  
PORTEROS**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. JAIME DAVID ACOSTA ESPAÑA**

**DIRECTOR METODOLÓGICO:**

**DR. GEOVANNY XAVIER SÁNCHEZ CHOEZ**

**QUITO, 2025**

## DEDICATORIA

Para mi hermana Kimi y mis padres Teresa y Alfredo.

*“Siempre fuertes, siempre luchando”*

Evelyn Castro Reyes

Para mi madre, mi hermana y mi amado hijo

*“Porque barreras y enemigos siempre existirán, pero mientras más dura es la batalla, más satisfactoria es la victoria”*

Leopoldo Ortiz Porteros

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer a Dios, por la vida y por las cosas buenas que he podido descubrir, a mi familia por todo su incondicional apoyo, siempre acudieron a mi ayuda cuando los necesité, a mis amigos, que de una u otra manera me apoyaron en este camino, a Leo por la paciencia, a mis profesores quienes desde el inicio incentivaron la sed de búsqueda de más conocimientos, a mis pacientes, que me enseñan cada día.

Evelyn Castro Reyes

A mi madre y hermana, quienes son las responsables directas de mi crecimiento profesional, siempre apoyándome para que logre cada uno de mis sueños, uno más lo conseguimos juntos. A mi querido hijo, quien se convirtió en el motivo y la razón de cada una de mis metas, todo será siempre por él y para él, realmente le diste un motivo a mi vida, gracias por estar en ella.

Leopoldo Ortiz Porteros

## LISTA DE ABREVIATURAS

AMR: antimicrobial resistance

CLSI: Clinical & Laboratory Standards Institute (por sus siglas en inglés)

CPK: Creatin fosfoquinasa

INB: Ingreso nacional bruto

IDSA: Infectious Diseases Society of America

KPC: Carbapenemasa de *Klebsiella pneumoniae*

MBLs: Metalobetalactamasas

MDR: Multidrogorresistente

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

NAV: Neumonía asociada a la ventilación mecánica

OMS: Organización Mundial de la Salud

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PBP: Proteínas fijadoras de penicilina

PROA: Programas de optimización de uso de antibióticos

RAM: Resistencia a los antimicrobianos

SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VISA: *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia a vancomicina

VRSA : *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina

VRE: *Enterococcus* resistentes a vancomicina

## TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA .....	2
AGRADECIMIENTOS .....	3
LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
TABLA DE CONTENIDOS.....	5
LISTA DE TABLAS .....	7
LISTA DE GRÁFICOS .....	8
RESUMEN.....	9
ABSTRACT .....	11
CAPÍTULO I.....	13
INTRODUCCIÓN .....	13
CAPÍTULO II.....	16
MARCO TEÓRICO.....	16
Resistencia a los antimicrobianos (RAM) .....	16
Mecanismos de resistencia antimicrobiana .....	17
Gérmes ESKAPE.....	19
Lista prioritaria de patógenos de la OMS (actualizada al 2024) .....	23
Terapia de elección para infecciones de torrente sanguíneo por gérmenes ESKAPE .....	25
Terapias alternativas para infecciones por gérmenes ESKAPE.....	28
Antibióticos en combinación.....	28
Acceso a nuevos fármacos antimicrobianos en países de medianos y bajos ingresos .....	30
CAPÍTULO III .....	32
3. MATERIALES Y MÉTODOS .....	32
3.1 JUSTIFICACIÓN.....	32
3.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	34
3.3 OBJETIVOS .....	38
Objetivo general .....	38
Objetivos específicos .....	38
3.4 HIPÓTESIS.....	38
3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	38
3.6 FUENTES DE INFORMACIÓN.....	39
3.7 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA.....	39
3.8 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	41

3.8.1 Criterios de inclusión .....	41
3.8.2 Criterios de exclusión.....	42
3.9 SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	42
3.10ANÁLISIS DEL RIESGO DE SESGO.....	43
3.11ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES	43
3.12EXTRACCIÓN DE DATOS .....	44
3.13ANÁLISIS DE LOS DATOS .....	44
3.14ASPECTOS BIOÉTICOS.....	45
CAPÍTULO IV .....	46
4 RESULTADOS .....	46
CAPÍTULO V.....	68
5.1 DISCUSIÓN .....	68
CAPITULO VI .....	73
6.1 CONCLUSIONES.....	73
6.2 RECOMENDACIONES.....	73
6.3 LIMITACIONES.....	74
REFERENCIAS BIBLIÓGRAFICAS.....	75
APÉNDICES .....	91

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Estrategia de búsqueda.....	39
Tabla 2. Características de los artículos seleccionados.....	48
Tabla 3. Valoración de los estudios observacionales con la Escala de Newcastle Ottawa..	53
Tabla 4. Resumen de los resultados y la terapia antimicrobiana para las infecciones por patógenos ESKAPE.....	54

## LISTA DE GRÁFICOS

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios.....	47
Figura 2. Gráfico de análisis del riesgo de sesgo.....	52
Figura 3: Gráfico de análisis del riesgo de sesgo por estudio.....	52

## RESUMEN

**Introducción:** El término ESKAPE, acuñado hace más de una década, designa a un grupo de bacterias que tienen la habilidad de “escapar” a la acción de los antibióticos. En el 2019, se estimó que, a nivel mundial, la resistencia a los antimicrobianos (RAM) fue responsable de 1.270.000 fallecimientos, contribuyendo indirectamente con 4.950.000 decesos; en América Latina y el Caribe se consideró que fue la responsable directa de 84300 muertes. Las pérdidas monetarias no son un asunto menor, estudios recientes indican que para el año 2030 la RAM empujará por debajo de la línea de pobreza a alrededor de 24 millones de personas, principalmente en países de bajos recursos. Esto hace que la investigación de gérmenes ESKAPE y la RAM se conviertan en un asunto prioritario.

**Objetivos:** Describir las terapias antimicrobianas alternativas reportadas para el tratamiento de infecciones por patógenos ESKAPE en infecciones del torrente sanguíneo, sus ventajas y limitaciones aplicables para países de bajos recursos.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda estructurada en las siguientes bases de datos: MEDLINE (Pubmed), Cochrane, LILACS, utilizando términos MeSH y DEcS para la construcción de una estrategia de búsqueda integral, se incluyeron trabajos publicados en la última década (2013 – 2023), se identificaron 1748 artículos, una vez eliminados los duplicados y luego de la aplicación de los filtros siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, se recopilaron 961 artículos que ingresaron al *software* Rayyan para su análisis por pares, con un total de 67 artículos elegibles y tras la lectura exhaustiva de cada uno, se seleccionaron 22 para la inclusión en la revisión sistemática y posterior medición de sesgos y calidad de evidencia con las herramientas Newcastle-Ottawa y Rob2, así como la presentación de resultados mediante el diagrama de PRISMA y tablas de contenidos.

**Resultados:** La revisión abarcó 22 trabajos con un total de 3615 pacientes, la edad de los pacientes según la media detallada en los estudios fue de 46.5 a 75.3 años, fueron mujeres el 35.21% y hombres el 64.78%. Según bacteria de interés, se encontraron 3 ensayos clínicos aleatorizados, 1 de ellos con relación a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y 2 con relación a *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, los 19 estudios restantes fueron observacionales. De los estudios considerados en esta revisión, 13 fueron de carácter multicéntrico. Se realizaron en 13 países, de los cuales 3 pertenecen a Latinoamérica. Para *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina se encontró como terapia alternativa la daptomicina, en SARM el uso de lincosamidas mostró beneficios en pacientes sin endocarditis, trimetoprim/sulfametoxazol resultó en mayor mortalidad frente a vancomicina. Las bacterias ESKAPE gram negativas *A. baumannii*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* predominantemente se trataron con combinaciones con colistina, aunque la mortalidad siguió siendo alta llegando hasta un 52%. A pesar de la realización de la búsqueda para opciones terapéuticas para *Enterobacter cloacae* resistente a carbapenémicos, no se encontraron resultados para esta bacteria aplicando los criterios de selección establecidos.

**Conclusiones:** Al momento no se cuenta con información suficiente de opciones terapéuticas en países de bajos recursos, sin embargo sí se pudo determinar opciones terapéuticas de segunda línea y combinaciones de medicamentos que han reducido la mortalidad sin llegar a ser estadísticamente significativos comparados con terapias de primera línea, esto motiva impulsar futuras investigaciones para determinar diagnósticos situacionales y posibles opciones terapéuticas apegadas a nuestra realidad local.

**Palabras clave:** *Enterobacter cloacae*, bacteraemia, bacteriemia, bloodstream infections, vancomycin resistant enterococci, *Enterococcus faecium*, Methicillin-Resistant *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, carbapenem resistant, *Acinetobacter baumannii*, *baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

## ABSTRACT

**Introduction:** The term ESKAPE, coined more than a decade ago, refers to a group of bacteria that have the ability to “escape” the action of antibiotics. In 2019, it was estimated that, worldwide, antimicrobial resistance (AMR) was responsible for 1,270,000 deaths, indirectly contributing to 4,950,000 deaths; in Latin America and the Caribbean, it was considered directly responsible for 84,300 deaths. Monetary losses are not a minor issue; recent studies indicate that by 2030, AMR will push around 24 million people below the poverty line, mainly in low-income countries. This makes research on ESKAPE and AMR a priority.

**Objectives:** To describe the alternative antimicrobial therapies reported for the treatment of ESKAPE pathogen in bloodstream infections, their advantages and limitations applicable to low-resource countries.

**Methods:** A structured search was carried out in the following databases: MEDLINE (Pubmed), Cochrane, LILACS, using MeSH and DEcS terms for the construction of a comprehensive search strategy, the studies published in the last decade (2013 - 2023) were included, 1748 articles were identified, once the duplicates were eliminated and after applying the filters following the inclusion and exclusion criteria, 961 articles were collected that entered the Rayyan software for peer analysis, with a total of 67 eligible articles and after exhaustive reading of each one, 22 were selected for inclusion in the systematic review and subsequent measurement of biases and quality of evidence with the Newcastle-Ottawa and Rob2 tools, as well as the presentation of results using the PRISMA diagram and tables of contents.

**Results:** The review included 22 studies with a total of 3,615 patients. The mean age of the patients detailed in the studies was 46.5 to 75.3 years, 35.21% were women and 64.78% were men. According to the bacteria of interest, three randomized clinical trials were found, one

related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and two related to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. The remaining 19 studies were observational. Of the studies considered in this review, 13 were multicenter. They were conducted in 13 countries, three of which were in Latin America. For vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, daptomycin was found as an alternative therapy. For MRSA, the use of lincosamides showed benefits in patients without endocarditis, and trimethoprim/sulfamethoxazole resulted in higher mortality compared to vancomycin. The gram-negative ESKAPE bacteria *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, and *P. aeruginosa* were predominantly treated with colistin-containing combinations, although mortality remained high, reaching 52%. Despite the search for therapeutic options for carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae*, no results were found for this bacterium using established selection criteria.

**Conclusions:** Currently, there is insufficient information on therapeutic options in low-income countries. However, it has been possible to identify second-line therapeutic options and drug combinations that have reduced mortality without reaching statistical significance compared to first-line therapies. This motivates future research to determine situational diagnoses and possible therapeutic options tailored to our local situation

**Keywords:** *Enterobacter cloacae*, bacteraemia, bacteremia, bloodstream infections, vancomycin-resistant enterococci, *Enterococcus faecium*, Methicillin-resistant *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*,.

# CAPÍTULO I

## INTRODUCCIÓN

El término ESKAPE, acuñado por Rice en el año 2008, se refiere a un conjunto de bacterias que tienen la habilidad de “escapar” de la acción de los antibióticos, por lo que constituyen un paradigma para el entendimiento de la patogénesis, transmisión y resistencia bacteriana (Rice, 2008).

El acrónimo ESKAPE comprende a *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.* (Rice, 2008), este grupo de microorganismos posee características biológicas clave, entre ellas las adaptaciones para la supervivencia en el entorno de atención sanitaria, diversos mecanismos para adquirir determinantes de resistencia y la diseminación de clones de alto riesgo (Miller & Arias, 2024).

El uso inadecuado de agentes antiinfecciosos ha acelerado la RAM (Sakalauskiénė et al., 2025). Como resultado de lo anteriormente mencionado, hay una mayor mortalidad y morbilidad junto con estadías hospitalarias prolongadas, lo que genera mayores costos en la atención sanitaria (Abukhalil et al., 2024).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en febrero de 2017 identificó a las bacterias ESKAPE como "prioritarias" en la lista de patógenos más peligrosos para la salud humana (Organización Mundial de la Salud, 2017; Orhan et al., 2024).

Se estimó que la RAM fue responsable directa de 1.270.000 decesos en 2019 y de manera indirecta participó en 4.950.000 muertes a nivel mundial y por otro lado, acercándonos a nuestra realidad, se asoció con aproximadamente 338000 fallecimientos en América Latina y se le atribuyó directamente 84300 muertes (Murray et al., 2022), se proyecta además que para 2050 podría ocasionar 10.000.000 de defunciones al año a nivel mundial, posicionándose como la principal causa de muerte (Tang et al., 2023).

El impacto económico es un aspecto que no puede ser ignorado, un total de 4.6 billones de dólares se gastan anualmente en regímenes de tratamiento de la RAM en los Estados Unidos (Abukhalil et al., 2024) y se estima que un caso de infección por un patógeno multirresistente por ejemplo en el caso de una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR), puede llegar a costar 20000 dólares estadounidenses (Benkő et al., 2020).

La pandemia de COVID-19 agregó nuevos desafíos al manejo de la RAM, especialmente en los servicios de cuidados críticos, como lo detalla Sulayyim et al., en su estudio, en el que se reporta que la bacteria gramnegativa más frecuentemente notificada fue *Acinetobacter baumannii*, seguida de *Klebsiella pneumoniae*, ambas altamente resistentes a los antibióticos probados en comparación con *E. coli* y *P. aeruginosa*. Las bacterias grampositivas más notificadas fueron *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecium*, esta última con alta resistencia a la ampicilina, la eritromicina y la ciprofloxacina (Sulayyim et al., 2022) .

El panorama es aún más desalentador en los países de bajos recursos, en los cuales la RAM provocará que aproximadamente 24.000.000 de personas caigan por debajo del límite de la pobreza en 2030 (Abukhalil et al., 2024).

Según una proyección del Banco Mundial, en el peor escenario posible, la resistencia a los antimicrobianos (RAM) podría incrementar los gastos de salud hasta en un 25% en países de bajos ingresos y en un 8% a nivel mundial (Jonas et al., 2017), este aumento en los costos hará que la atención médica efectiva sea inaccesible para muchos pacientes.

Además, el problema se agudiza por la falta de sistemas eficaces para combatir la resistencia a los antimicrobianos, los países de bajos ingresos sufren de sistemas de salud humana, sanidad animal y producción de alimentos precarios, junto con una alta incidencia de enfermedades infecciosas y sistemas de gestión de residuos y tratamiento de agua deficientes o ineficaces (Organización Mundial de la Salud et al., 2021).

A nivel global, una cuarta parte de los centros de salud carece de acceso a servicios básicos de agua, uno de cada diez no tiene saneamiento y un tercio no cuenta con instalaciones apropiadas para la higiene de manos en el lugar donde se atiende a los pacientes. La carencia de estos servicios esenciales es más pronunciada en los países menos desarrollados, donde la mitad de los establecimientos de salud no tiene acceso a agua y el 60% carece de saneamiento (Organización Mundial de la Salud, 2020). Todo lo anterior conduce a que, en los países con menos recursos, se facilite la propagación de enfermedades infecciosas, lo cual, a su vez, incrementa el uso de antibióticos (Organización Mundial de la Salud et al., 2021), sumado a la menguante efectividad de los tratamientos actuales contra los patógenos ESKAPE, el continuo aumento de la carga de enfermedades y las tasas de mortalidad a nivel mundial, junto con la reducción en el desarrollo de nuevos antibióticos y la falta de atención adecuada, la RAM es ampliamente denominada la "pandemia silenciosa" (Sakalauskienė et al., 2025). Esta situación motiva la presente investigación, considerando además que los patógenos ESKAPE son los principales responsables de las infecciones relacionadas con la atención médica (Orhan et al., 2024).

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

Desde los inicios de la historia de la humanidad, hemos estado inmersos en una lucha continua contra los microorganismos, especialmente las bacterias, que son una causa significativa de enfermedad y muerte a nivel global (Camacho, 2023). Desde que se descubrieron los primeros antibióticos en el siglo XX, la medicina ha evolucionado de manera importante y en múltiples aspectos, con la consiguiente mejora en la calidad de vida y preservación de la misma. Por esta razón, se han utilizado durante décadas para combatir infecciones en humanos, animales e incluso plantas (Chávez-Jacobo, 2020).

#### *Resistencia bacteriana a los antimicrobianos*

Es la habilidad de un microorganismo para sobrevivir a la acción de los antimicrobianos (Giono-Cerezo et al., 2020).

Es un proceso natural en el que los microorganismos dejan de ser sensibles a los antibióticos que antes los afectaban. Esta resistencia puede desarrollarse a través de diversos mecanismos, lo que a su vez acelera este proceso natural. Se ha determinado que el uso desmedido de antibióticos en personas y animales es una causa directa de esta aceleración (Mancuso et al., 2021).

#### **Tipos de resistencia**

##### **a. Natural (intrínseca e inducida).**

- Intrínseca: La poseen las bacterias en su material genético, que les confiere resistencia a ciertos tipos de antimicrobianos, hayan tenido o no contacto previo con los mismos (Reygaert, 2018). También se define como un rasgo universal dentro de una especie

bacteriana, que no depende del contacto previo con antibióticos y no está relacionada con la transferencia genética horizontal (Martinez, 2014).

- Inducida: Cuando dentro de los genes de la bacteria se encuentra material genético que puede conferir resistencia, la misma que se expresa tras el contacto a un antimicrobiano específico (Reygaert, 2018).

**b. Adquirida:** puede ser producida por:

- Mutación: Cambio en el ADN celular durante la replicación o transferencia del material genético. Las células con esta alteración pueden transmitirla a su descendencia a través de la vía vertical (Friedrich, 2019).

- Transferencia horizontal de genes: se produce a través de 3 diferentes mecanismos: Transformación, el ADN que se encuentra libre en el medio extracelular producto de la lisis de otras bacterias es tomado por la bacteria receptora.

Transducción, la bacteria receptora es infectada por el el ADN del donante empaquetado en un bacteriófago.

Conjugación, el ADN es transferido mediante el apareamiento a la bacteria receptora (Mancuso et al., 2021).

### ***Mecanismos de resistencia antimicrobiana***

Se pueden agrupar en tres categorías:

- Inactivación del fármaco llevada a cabo por una enzima.
- Alteración del sitio blanco donde el antibiótico se une.

- Disminución de la concentración del fármaco en el interior de la bacteria, ya sea por menor entrada o por un aumento en su expulsión (Santajit & Indrawattana, 2016).

### **Reducción de la permeabilidad:**

Los medicamentos hidrofílicos ingresan a las bacterias por difusión a través de proteínas de la membrana: porinas (como OmpF y OmpC en *Escherichia coli*). Estas porinas actúan de forma no selectiva, facilitando el paso de nutrientes, agua, y antimicrobianos. Cuando la permeabilidad de estas porinas disminuye, se bloquea la entrada de los antimicrobianos. Este mecanismo de resistencia ocurre cuando se reduce la producción de las porinas debido a una menor expresión de los genes que las codifican (Chávez-Jacobo, 2020).

### **Expulsión del antimicrobiano (bombas de E- flujo):**

Todas las bacterias poseen diversos genes que codifican proteínas que pueden actuar sobre el ATP, o en el potencial de membrana que inciden de manera directa en la expulsión de sustancias, incluyendo antibióticos (Reygaert, 2018).

### **Cambios genéticos que modifican el lugar de acción del antibiótico:**

Durante una infección bacteriana puede ocurrir el fenómeno de selección, a la vez que existen mutaciones genéticas que modifican estructuralmente el sitio blanco bacteriano, pero no su funcionamiento normal, por lo que permiten la replicación bacteriana activa y la nula respuesta a la terapia antibiótica al no contar con sitio blanco para acción efectiva de los mismos (Chávez-Jacobo, 2020).

### **Interferencia con la unión del antimicrobiano:**

Consiste en sintetizar moléculas que modifican el blanco sin inhibirlo, impiden la unión del antibiótico bloqueando su unión (Chávez-Jacobo, 2020).

### **Hidrólisis enzimática:**

Es uno de las formas más efectivas para inactivar antibióticos, evidenciada incluso desde el inicio del uso de betalactámicos en 1940. En la actualidad se conoce múltiples enzimas, encargadas de hidrolizar varios grupos antibióticos, como, por ejemplo: betalactámicos, aminoglucósidos, macrólidos y fenoles (Chávez-Jacobo, 2020).

El uso de antibióticos ya sea en combinación o solos, ha sido una estrategia para combatir las infecciones, cuyos esquemas se basarán en la epidemiología local, así como la disponibilidad de los diferentes tipos de antimicrobianos, incluyendo al grupo de gérmenes ESKAPE (Mulani et al., 2019).

### ***Gérmenes ESKAPE***

ESKAPE es un acrónimo que designa a un conjunto de patógenos comúnmente asociados a los cuidados de la salud y con potencial letal, específicamente *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp. (Rice, 2008), representan las seis familias bacterianas principales, con resistencia intrínseca relevante y capacidad expansiva para adquirir resistencia a múltiples fármacos, debido a su importancia como riesgo para la salud global, la OMS ha priorizado la necesidad urgente de mayor investigación y desarrollo de nuevos fármacos para combatir estos patógenos (Tacconelli et al., 2018).

### ***Enterococcus faecium:***

Bacteria gram positiva, anaerobia facultativa, localizada en el tracto gastrointestinal, existen más de 50 especies de *Enterococcus*, sin embargo, toman relevancia clínica la especie de *Enterococcus faecium*, el cual tiene mayores resistencias reportadas y *Enterococcus faecalis*, el cual es más patógeno y ubicuo (García-Solache & Rice, 2019). El uso indiscriminado en

los hospitales de antibióticos de amplio espectro (penicilina, cefalosporinas) promueve la colonización bacteriana, principalmente por *Enterococcus faecium*, por incremento de la microbiota intestinal gram negativa normal con mutaciones de las proteínas fijadoras de penicilina y sobreexpresiones de betalactamasas, lo que sumado a resistencias intrínsecas de los *Enterococcus*, les confiere la capacidad de diseminar resistencias a varios antimicrobianos. Tras el incremento en las resistencias a cefalosporinas, se introdujo la vancomicina, sin embargo, tras el uso masivo de la misma en la década de 1990 surgieron *Enterococcus* resistentes a vancomicina (VRE) (Ramos et al., 2020).

*Enterococcus faecium* puede adquirir genes a través de elementos genéticos (plásmidos, transposones). La resistencia a vancomicina está mediada por algunos grupos de genes (vanA-E y vanG), siendo van A el más prevalente y con mayor perfil de resistencia a glicopéptidos (García-Solache & Rice, 2019).

### ***Staphylococcus aureus:***

Bacteria aerobia, gram positiva, catalasa y coagulasa positivo, ampliamente diseminado en el ambiente y que forma parte de la microbiota en humanos, principalmente en nariz y periné, es responsable de infecciones leves hasta complicaciones severas, diseminadas y mortales (Tong et al., 2015).

Tras la aparición de la penicilina y el empleo global y excesivo de estos antibióticos, se reportó que *Staphylococcus aureus* resistente a penicilinas, puede producir una penicilinasas que hidroliza el anillo betalactámico, lo que condujo a su resistencia, por lo que más tarde los científicos desarrollaron una penicilina semisintética, resistente a penicilinasas llamada meticilina (Rayner & Munckhof, 2005). En la década de 1960, se encontró un gen (*mecA*) que se integró al elemento cromosómico de *Staphylococcus aureus* sensibles a la meticilina (Schulte & Munson, 2019), lo que le confirió relevancia clínica debido al incremento cada

vez mayor y progresivo de resistencia a meticilina, en la actualidad se estima que representan el 25 % de los aislamientos de *S. aureus*, con prevalencias que superan incluso en 50 % en algunas regiones (A. S. Lee et al., 2018).

Posteriormente se describe *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (VISA), actualmente ya se cuenta con aislamientos de *S. aureus* resistente a vancomicina (VRSA) (Périchon & Courvalin, 2009).

### ***Klebsiella pneumoniae:***

Es un bacilo gram negativo encapsulado, no fastidioso, pertenece a las Enterobacterales, responsable de múltiples infecciones, comunitarias y nosocomiales, posee gran virulencia debido a sus adhesinas y un factor antifagocítico (cápsula), además las cepas más virulentas son capaces de producir biopelículas que a su vez confiere resistencia a antibióticos (Clegg & Murphy, 2016). La resistencia intrínseca o no enzimática incluye a la pérdida de porinas y la expresión mejorada de bombas de eflujo (Huy, 2024). En el entorno hospitalario son responsables de infecciones severas por la alta resistencia que pueden adquirir. Con el tiempo, se ha observado una propagación de genes que codifican enzimas como las betalactamasas de espectro extendido y las carbapenemasas, lo que les otorga resistencia a los antibióticos betalactámicos, incluyendo los carbapenémicos, teniendo en cuenta que no es un microorganismo ambiental, por lo que su transmisión generalmente es por contacto directo (Effah et al., 2020).

### ***Acinetobacter baumannii:***

Cocobacilo, no fermentador, gram negativo, generalmente oportunista, ampliamente distribuido en el ambiente, sin embargo, el patógeno humano más importante es *Acinetobacter baumannii*, el cual tiene una supervivencia en superficies y manos

relativamente larga, lo que puede conducir a altas tasas de transmisión cruzada y desarrollo de brotes (Houang et al., 1998). Los factores asociados a su resistencia están determinados por su virulencia, por características intrínsecas del microorganismo, como son porinas, fosfolipasas y lipopolisacáridos que participan en su adherencia, crecimiento en superficies y formación de biopelículas. Otros mecanismos de resistencia intrínseca frecuentemente asociados incluyen los no enzimáticos, como las bombas de eflujo y alteración del sitio de acción (C.-R. Lee et al., 2017). La resistencia a sulbactam es determinada principalmente por la presencia de betalactamasas, y por mutaciones dirigidas a PBPs, enzimas modificadoras de aminoglucósidos y las metiltransferasas del ácido ribonucleico ribosómico 16s hacen que los aminoglucósidos sean en su mayoría inefectivos, de igual manera, la resistencia a las quinolonas también está asociada a mutaciones en áreas específicas del material genético que confieren dicha resistencia. (Tamma et al., 2024). En los últimos años se han aislado con mayor facilidad cepas productoras de carbapenemasas y recientemente productoras de metalobetalactamasas, lo que ha conferido resistencias a colistina y carbapenémicos, así como a la mayoría de compuestos antibióticos tradicionales (Abdi et al., 2020).

#### ***Pseudomonas aeruginosa:***

Bacilo gram negativo, aerobio no fermentador, se encuentra comúnmente en el medio ambiente o colonizando el tracto gastrointestinal, frecuentemente en pacientes inmunocomprometidos, y es responsable de infecciones severas, la resistencia está relacionada con mecanismos intrínsecos propios de la bacteria que le confiere resistencias naturales y por resistencias adquiridas por múltiples mecanismos, como puede ser, alteración de la permeabilidad de la pared, bombas de eflujo y por expresión de betalactamasas o carbapenemasas, lo que les confiere alto nivel de resistencia (Verdial et al., 2023).

#### ***Enterobacter cloacae complex:***

Es un bacilo aerobio gram negativo móvil y generalmente encapsulado, pertenece a la familia de las Enterobacterales, comprende múltiples patógenos para el ser humano siendo los más frecuentes *Enterobacter cloacae complex*. Estos agentes pueden causar infecciones severas principalmente en pacientes inmunocomprometidos hospitalizados por mecanismos variados, principalmente por producción de betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas, lo que confiere altas tasas de resistencia y dificultad para el manejo antibiótico (Santajit & Indrawattana, 2016).

Todos los gérmenes ESKAPE se encuentran distribuidos en la lista de la OMS dentro de los grupos de patógenos con prioridad crítica y elevada publicada en 2024 como se detalla a continuación:

***Lista prioritaria de patógenos de la OMS (actualizada al 2024)***

Se distinguen tres categorías de acuerdo con la necesidad del desarrollo de nuevos antimicrobianos: prioridad crítica, alta y media (Organización Panamericana de la Salud, 2024).

**Prioridad 1: CRÍTICA:** bacterias causales de infecciones severas y son resistentes a múltiples fármacos.

- *Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos
- Enterobacterales resistentes a cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos
- *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina (reciente agregado)

**Prioridad 2: ELEVADA:** son resistentes a varios antibióticos, como vancomicina y fluoroquinolonas.

- *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina
- *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos

- *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina
- *Salmonella Typhi* resistente a las fluoroquinolonas
- Salmonelas no tifoideas resistentes a fluoroquinolonas
- *Shigella spp* resistente a las fluoroquinolonas
- *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas de tercera generación y/o fluoroquinolonas

**Prioridad 3: MEDIA:** tienen cierta resistencia, aunque todavía hay antibióticos efectivos.

- Estreptococos del grupo A resistentes a macrólidos
- *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrólidos
- *Haemophilus influenzae* resistente a la ampicilina
- Estreptococos del grupo B resistentes a macrólidos.

En la actualidad se conoce sobre terapias alternativas para el tratamiento de gérmenes multirresistentes, pero muy pocos de estos estudios se han centrado específicamente en ESKAPE y existe hasta el momento poca información sobre la respuesta clínica a dichos tratamientos (Mulani et al., 2019).

La terapéutica en infecciones por gérmenes multidrogosresistentes (MDR), es una decisión clínica, y se debe tratar en la medida de lo posible iniciarla de manera dirigida, considerando la identificación de la bacteria causal y la susceptibilidad a los antimicrobianos, así como a cualquier gen de resistencia que se haya identificado. Sin embargo, en el caso de necesidad de inicio de terapia empírica, debemos tomar en consideración la gravedad del cuadro, el foco de infección, los patógenos más probables y factores adicionales relacionados principalmente con comorbilidad, de igual manera es necesario considerar: 1) organismos aislados y datos de pruebas de susceptibilidad de los mismos en los últimos 12 meses, 2) conocer la exposición a antibióticos en los últimos 3 meses, 3) patrones locales de susceptibilidad a los

antimicrobianos para los patógenos más probables. En todos los casos se debe discriminar de manera adecuada entre colonización e infección bacteriana para definir el inicio de la terapéutica (Tamma et al., 2024).

### ***Terapia de elección para infecciones de torrente sanguíneo por gérmenes ESKAPE***

#### ***Enterococcus faecium* resistente a vancomicina:**

Tanto la ampicilina como la vancomicina se han vuelto obsoletas hacia esta bacteria y los aislamientos a menudo exhiben resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos (Kristich et al., 2014).

Es así que para *E. faecium* MDR, el tratamiento de elección lo constituye linezolid y como opción terapéutica se ha empleado daptomicina, comprobándose su efectividad en estudios de revisiones sistemáticas y metanálisis (Caicedo-Ochoa et al., 2017).

#### ***Staphylococcus aureus* resistente a meticilina:**

En el caso de bacteriemia no complicada, el tratamiento de elección es vancomicina. En bacteriemia complicada el esquema inicial de igual manera es vancomicina, al cual se debe añadir un segundo anti estafilocócico con efectividad probada (daptomicina) en caso de persistencia de sintomatología o persistencia de positividad en hemocultivos tras completar 48 horas de antibióticos, en caso de infecciones asociadas a material protésico cardiaco se debe emplear tratamiento combinado con rifampicina para manejo de biopelículas (Calderón-Parra et al., 2022). Al momento se cuenta con la guía del 2011 de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas para el manejo de bacteriemias por *Staphylococcus aureus*, la versión actualizada se encuentra en desarrollo, posiblemente disponible para 2025 (*Staphylococcus aureus Bacteremia*, s/f).

***Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* complex (Enterobacterales) resistentes a carbapenémicos:**

En las Enterobacterales resistentes a carbapenémicos es fundamental determinar la existencia o no de carbapenemasas e identificar el tipo, para definir la mejor opción terapéutica, de igual manera es necesario definir si existe sensibilidad probada a meropenem e imipenem, pues en este caso y dependiendo si existiere resistencia únicamente a ertapenem se podría emplear meropenem o imipenem en infusiones prolongadas, de acuerdo con el foco infeccioso y la severidad del proceso. En caso de resistencia a meropenem o imipenem por mecanismos no enzimáticos, el tratamiento de primera línea lo constituyen meropenem/vaborbactam, ceftazidima/avibactam, e imipenem/cilastatina/relebactam, estas mismas opciones constituyen el tratamiento en bacterias con producción de carbapenemasas de tipo KPC y como alternativa podría utilizarse cefiderocol, sin embargo este último se debería reservar para infecciones producidas por gérmenes productores de metalobetalactamasas (MBLs), e infecciones por no fermentadores de lactosa.

Para el tratamiento de infecciones en las que se ha identificado MBLs, el tratamiento de elección lo constituyen ceftazidima/avibactam en combinación con aztreonam o cefiderocol en monoterapia, en casos raros en los que no se pueda emplear el tratamiento de primera línea por alergia o intolerancia, se puede considerar asociar aztreonam más meropenem/vaborbactam ó imipenem/cilastatina/relebactam, siempre que no exista producción de carbapenemasas de tipo OXA, aunque con utilidad limitada.

Para el tratamiento de Enterobacterales productores de carbapenemasas similar a OXA-48, se debe elegir ceftazidima/avibactam y como tratamiento alternativo se puede usar cefiderocol; meropenem/vaborbactam e imipenem/cilastatina/relebactam no se aconsejan aunque exista sensibilidad *in vitro* (Tamma et al., 2024).



imipenem/cilastatina/relebactam y cefiderocol, preservando este último para casos con resistencias mayores o producción de enzimas MBLs, datos clínicos limitados sugieren que la combinación de ceftazidima/avibactam más aztreonam podría ser efectiva para tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* productora de MBLs. En todos los casos y tomando en cuenta la facilidad de adquirir resistencias por este microorganismo, se debe efectuar estrecho seguimiento de la respuesta clínica con estudios de susceptibilidad en caso necesario, incluyendo pruebas enzimáticas ante sospecha de producción de carbapenemasas (Tamma et al., 2024).

### ***Terapias alternativas para infecciones por gérmenes ESKAPE***

#### **Antibióticos en combinación**

El principio para la combinación de antibióticos como método de tratamiento es que la posibilidad de que un patógeno desarrolle resistencia contra un fármaco es mayor que contra dos fármacos en combinación, incrementándose la respuesta clínica de manera exponencial (Vazquez-Grande & Kumar, 2015).

Existen combinaciones con moléculas que actúan como adyuvantes, que tienen poca o ninguna actividad antimicrobiana propia, pero que incrementan la efectividad de un antibiótico bactericida (González-Bello, 2017). Los adyuvantes más conocidos son los inhibidores de la betalactamasas, entre los que existen al momento varias presentaciones comerciales (Bernal et al., 2013).

Los patógenos ESKAPE tienen una gran capacidad de resistencia a uno o varios antibióticos usados en combinación cada año que pasa, debido a la transferencia horizontal de genes de ellas a cepas sensibles. Esto justifica la prueba de combinaciones aún nuevas y el desarrollo de nuevas moléculas de antimicrobianos. En consecuencia, es crucial reconocer que la

combinación de antibióticos no siempre resulta eficaz, lo que subraya la necesidad de investigar a fondo estrategias terapéuticas alternativas (Mulani et al., 2019).

### **Terapéutica con bacteriófagos**

Constituye una opción terapéutica a infecciones bacterianas severas y resistentes en varios campos y enfoques clínicos, incluyendo las causadas por gérmenes ESKAPE, por su naturaleza reducirían la resistencia bacteriana, sin embargo, podrían participar como vectores en la transferencia horizontal entre las bacterias de genes de resistencia (Chen & Novick, 2009). Además requieren de un proceso complejo para su obtención y administración, pudiendo ser esta oral o tópica, su uso aún es limitado por no contarse con estudios de efectividad, por lo que constituyen una opción terapéutica probable, pero que requiere al momento mayor investigación (Mulani et al., 2019).

### **Péptidos antimicrobianos**

Se trata de oligopéptidos cortos que tienen carga positiva y son producidos por múltiples organismos (protozoos, bacterias, arqueas, hongos, plantas y animales), pueden ser activos contra una amplia variedad de microorganismos, Actúan directamente contra la membrana celular bacteriana, produciendo lisis celular, lo que podrían controlar infecciones por gérmenes MDR, sin embargo, aún se necesita mayores estudios para el conocimiento profundo de conformación e interacciones con elementos como las células del huésped (Mulani et al., 2019).

### **Terapia de luz fotodinámica**

Se utiliza sola o combinada con un fotosensibilizador, produce estrés fotooxidativo que conduce a la muerte bacteriana, es particularmente eficaz para tratamientos tópicos por

infecciones de gérmenes multirresistentes, incluyendo gérmenes ESKAPE, sin embargo, no se ha demostrado hasta el momento utilidad clínica sistémica (Mulani et al., 2019).

### *Acceso a nuevos fármacos antimicrobianos en países de bajos ingresos*

La dificultad para la obtención de antibiótico seguros y eficaces para las poblaciones humanas constituye una amenaza para la seguridad sanitaria mundial y favorece el surgimiento y la diseminación de la resistencia (Shafiq et al., 2021), la misma que pone en riesgo los objetivos mundiales de desarrollo de supervivencia infantil, envejecimiento saludable, reducción de la pobreza y seguridad alimentaria (Mendelson et al., 2024).

El acceso a antibióticos de calidad garantizada ha sido un verdadero reto en los países de bajos ingresos, además de convertirse en una amenaza para combatir la RAM, este problema no solo radica en la falta de nuevos fármacos antimicrobianos, sino también en la escasez de fármacos tradicionales, por ejemplo, cotrimoxazol en Sudáfrica o cefazolina en India (Global Antibiotic Research & Development Partnership & Organización Mundial de la Salud, 2024).

La escasez también da lugar a un tratamiento incompleto o inadecuado, incluido el uso excesivo de antibióticos de gran espectro que pueden contribuir a la RAM, con un incremento en los costos además de una alta presión selectiva y una reducción de su eficacia con el tiempo (Global Antibiotic Research & Development Partnership & Organización Mundial de la Salud, 2024).

Otro problema para la falta de acceso, puede deberse a precios inasequibles para los pacientes y los sistemas de salud, los altos precios de los nuevos antibióticos protegidos por propiedad intelectual a menudo los hacen financieramente inaccesibles en los países de bajos y medianos ingresos debido a las limitaciones presupuestarias de salud, incluso hasta los antibióticos sin patente pueden ser inasequibles (Global Antibiotic Research & Development

Partnership & Organización Mundial de la Salud, 2024).

Las repercusiones económicas de dicha escasez son significativas; un informe de la OMS estima que el coste económico de la falta de un solo antimicrobiano asciende a 30 millones de euros (Organización Mundial de la Salud, 2018), dicha pérdida económica podría deberse a varios factores, como el uso de antibióticos de mayor costo, el tratamiento con opciones terapéuticas subóptimas que llevan a más complicaciones y la generación de oportunidades comerciales para productos alternativos de calidad inferior o incluso falsificados (Khumra et al., 2019).

Un desafío importante ha sido el rol fundamental de los gobiernos en asegurar la disponibilidad y el acceso a servicios y bienes de salud. Hasta 2016, solo 22 constituciones nacionales a nivel mundial reconocían la obligación gubernamental de proteger el derecho al acceso, la disponibilidad y la calidad de los medicamentos (Katrina Perehudoff et al., 2016).

## CAPÍTULO III

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1 JUSTIFICACIÓN

Las altas tasas de resistencia reportadas a los antimicrobianos en el grupo de gérmenes ESKAPE subrayan la necesidad de mejorar el manejo de los antimicrobianos así como de los programas para la prevención y el control de infecciones (Orhan et al., 2024), así como la búsqueda de opciones terapéuticas para combatir infecciones en los países en los que los tratamientos de primera línea no están fácilmente disponibles.

La resistencia antimicrobiana constituye una de las causas más importantes de muerte a nivel mundial, con carga más sustancial en los entornos con bajos recursos económicos, es así que a nivel mundial representa una tasa de mortalidad asociada de 64 por 100.000 habitantes, siendo esta similar en América Latina y el Caribe con 57.9 por 100.000 habitantes, sin menospreciar la gran carga de la enfermedad que puede generar. (Murray et al., 2022).

Los mecanismos de la resistencia bacteriana son variados y pueden comprender procesos de inactivación enzimática, modificación del sitio de acción, disminución de la permeabilidad de membrana, incremento de la expulsión del fármaco a través de bombas de e-flujo y producción de biopelículas (Aloke & Achilonu, 2023). Es así que la OMS incluyó a los gérmenes ESKAPE en dos de las tres categorías de patógenos con necesidad urgente de nuevos antibióticos, a saber: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter complex* con resistencia a carbapenémicos como prioridad crítica, y por otro lado a *Enterococcus faecium* con resistencia a vancomicina y *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina y meticilina como prioridad alta (Mulani et al., 2019), lo cual concuerda con los datos recopilados por Murray et al. en el año 2019, en los que encontraron que de los 6 principales patógenos causantes de muertes por RAM, 4 formaban parte del

grupo ESKAPE, siendo responsables de 929 000 muertes que fueron atribuidas directamente a RAM y alrededor de 3,57 millones de muertes que tuvieron relación con RAM. Además el sitio de infección es otra situación clave en este problema, constituyéndose las infecciones de torrente sanguíneo el segundo síndrome infeccioso causante de muerte por RAM con más de 1.000.000 de muertes asociadas en 2019, solamente superado por las infecciones del tracto respiratorio inferior con 1.500.000 muertes asociadas (Murray et al., 2022).

En Ecuador se cuenta con limitada información sobre este gran problema, basándonos en lo recopilado por el Centro de Referencia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos, solo se cuenta con datos de aislamientos microbiológicos, sin especificarse los detalles clínicos y la morbilidad o mortalidad ocasionada por la RAM, en cuanto a lo que atañe a los gérmenes ESKAPE, en el periodo de 2014 a 2022, los principales portadores de carbapenemasas a nivel nacional fueron *Klebsiella pneumoniae* (6392 aislamientos), *Pseudomonas aeruginosa* (624 aislamientos) y *Enterobacter cloacae* (321 aislamientos) (Acosta-España et al., 2023), demostrando así la importancia de estos gérmenes como causantes de morbilidad en nuestro país, aunque sin contarse con datos epidemiológicos certeros, orientación clínica o el número de aislados resistentes a carbapenémicos por mecanismos no enzimáticos, lo que resta mucha información acerca de la RAM en el país, además de la limitada investigación sobre opciones terapéuticas en este ámbito.

Por este motivo se considera relevante efectuar una revisión sistemática que nos permita clarificar las posibles alternativas terapéuticas para infecciones por gérmenes ESKAPE que inclusive podría servir de base para posteriores guías de práctica clínica que puedan ser utilizadas a nivel local y regional, tomando en cuenta nuestro entorno y limitaciones de recursos por demás conocidas. La escasa información existente sobre la RAM en los países de América Latina se profundiza por distintos problemas, como la calidad, la

representatividad, la digitalización y la accesibilidad de los datos, además de la falta de métodos efectivos de recopilación y de procedimientos de laboratorio (Keenan et al., 2025).

Los datos de consumo de antibióticos también han sido limitados, solamente Barbados, Argentina y Colombia han logrado evaluar el consumo global con una cobertura poblacional del 100%, debido a que en estos dos últimos países, la normativa exige que los laboratorios reporten la cantidad de todos los antimicrobianos producidos, importados o distribuidos (Marin et al., 2025).

Otro problema importante ha sido el estancamiento en el descubrimiento de nuevas clases de antibióticos capaces de superar la resistencia, teniendo en cuenta que su desarrollo se basa casi exclusivamente en variaciones de las estructuras químicas existentes, cuyo enfoque no lleva el ritmo observado en la evolución de la resistencia, lo que ha requerido nuevas estrategias terapéuticas (MacNair et al., 2024).

Algunas de las moléculas que se encuentran en el mercado, son inaccesibles para países de con ingresos medianos o bajos, debido a las limitaciones presupuestarias de salud, llevando a que incluso los antibióticos sin patente puedan ser inalcanzables (Global Antibiotic Research & Development Partnership & Organización Mundial de la Salud, 2024).

Las estrategias para abordar RAM también han entrañado un gran obstáculo en los países de las Américas con bajo desarrollo sociodemográfico enfrentándose con dos desafíos: disminuir las infecciones y mantener la eficacia antimicrobiana, donde las estrategias de prevención, control de infecciones y campañas de vacunación podrían tener el mayor impacto, ya que el acceso a la atención adecuada es limitada una vez que se ha establecido una infección (Aguilar et al., 2023).

### **3.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

Los patógenos ESKAPE son responsables de la mayor cantidad de casos de infecciones

atribuidas a cuidados de la salud (Navidinia, 2016), cuyo creciente incremento en la resistencia a los antimicrobianos ha reducido considerablemente las opciones de tratamiento, haciendo que la estancia hospitalaria sea significativamente más larga e incrementando a su vez las tasas de mortalidad (De Oliveira et al., 2020) (Founou et al., 2017).

El primer informe mundial acerca de la vigilancia de la RAM, publicado por la OMS en el año 2014, revela que este grave problema ha dejado de ser una posibilidad y se ha convertido en uno de las 10 principales problemas de salud pública que enfrenta la humanidad (Organización Mundial de la Salud, 2014).

Los datos recopilados por la OPS, suscrito regional de la OMS, muestran que en las Américas, *E. coli* y *K. pneumoniae* presentan una elevada resistencia a cefalosporinas de tercera generación, y también a quinolonas en el caso de *E. coli* (Organización Mundial de la Salud, 2014). Para la resistencia a carbapenémicos en *Klebsiella pneumoniae*, según los datos de la Red Latinoamericana y del Caribe de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA+), se ha visto un incremento sustancial, partiendo desde un hallazgo esporádico entre algunos países informantes de la región en el periodo de 2006 -2010, sin embargo, en el periodo de 2010 – 2019, la no susceptibilidad a meropenem alcanzó cifras mayores a 60% en algunos países (Organización Panamericana de la Salud, 2020).

En 2019 la OMS encontró a 32 antibióticos en fase de desarrollo, para patógenos prioritarios, sin embargo, solo seis se clasificaron como innovadores. La ineficacia de los antibióticos resultará en un compromiso importante de los resultados para el tratamiento de infecciones en múltiples escenarios, lo que a su vez conducirá a infecciones de difícil control con incremento de mortalidad (Organización Mundial de la Salud, 2014) y más oportunidades de propagación a otros pacientes (Pogue et al., 2015).

No solamente los malos resultados clínicos han sido el principal problema, en cuanto a costos

monetarios, las infecciones por patógenos multidrogosresistentes ascienden a más de 2 millones de dólares en EE.UU, atribuyéndose 29 000 muertes por año y costos de atención médica superiores a los 4.7 millones de dólares (Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), 2019). En cuanto América Latina y el Caribe, se calcula que la RAM provocará pérdidas económicas de alrededor de 100 mil millones de dólares para el año 2050 (Organización Panamericana de la Salud, 2023). En países cercanos como Colombia, en infecciones por *A. baumannii* con resistencia a carbapenémicos, se asoció un costo adicional en el tratamiento de 4309 dólares por paciente, que se relacionaron a la estancia hospitalaria y al costo de antimicrobianos (Lemos et al., 2014). En un estudio de Argentina acerca de los costos de las infecciones asociadas la atención de salud efectuado en dos unidades de cuidado intensivo, se encontró un gasto adicional en la atención sanitaria de 2619 dólares por cada caso de bacteriemia, 2050 dólares por caso de neumonía asociada a la ventilación y 1970 dólares por caso de infección urinaria asociada a catéter (Rosenthal et al., 2003). Un estudio realizado en Chile en 2013, reportó que las infecciones de torrente sanguíneo relacionadas con catéter venoso central, representaron un gasto adicional de 7000 dólares y un exceso cercano a 20 días de hospitalización adicional por paciente afectado (Vergara & Fica, 2015), sin contar con el costo social por la pérdida de productividad, pudiendo llegar a ser mayor que los costos directos de atención, y muerte, se crea un costo severo para la sociedad y la familia en salarios y producción perdidos (Zhen et al., 2019).

La RAM constituye un problema mundial, creado por el uso exagerado y generalizado de antibióticos en múltiples escenarios, como agricultura, tratamiento de infecciones en animales y el uso desmedido en humanos (Adhikari et al., 2025). La OMS ha emitido recientemente una advertencia de que el mundo se ha estado “quedando sin antibióticos” y la RAM ha estado alcanzando un nuevo pico (Chinemerem Nwobodo et al., 2022).

Estos patógenos merecen una atención significativa debido a la facilidad para adquirir o

generar resistencia a múltiples antibióticos, los complejos mecanismos de resistencia involucrados hacen que las infecciones causadas por estas bacterias sean cada vez más severas y difíciles de tratar (Bereanu et al., 2024).

Con el paso del tiempo, los antibióticos efectivos contra ESKAPE son cada vez menos, es así, que en las actualizaciones de los antibióticos efectivos recomendados en las pautas del *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI), muchos de los antibióticos recomendados desde el 2010 se han suprimido, con adición de muy pocas nuevas opciones y recomendación de combinaciones, reportándose sin embargo resistencias inclusive a nuevos agentes incorporados (Mulani et al., 2019).

Actualmente las estrategias para enfrentar infecciones por bacterias multirresistentes incluyen el tratamiento con bacteriófagos, enzimas codificadas por fagos, inmunoterapia, anticuerpos monoclonales y terapia con luz fotodinámica, sin embargo todos ellos se encuentran aún en etapas subclínicas y clínicas de estudio lo que las hace inviables de momento (Chang et al., 2022). Han surgido nuevas combinaciones de antibióticos, muchas de los cuales no se encuentran disponibles en países de medianos ni bajos recursos, resultando como estrategia la combinación de antimicrobianos existentes o con compuestos no antimicrobianos, ya que se reconoce que la monoterapia con antibióticos no es universalmente eficaz para todo tipo de infección (De Oliveira et al., 2020), y debido a la menor posibilidad de que un patógeno desarrolle resistencia contra una combinación de dos fármacos, buscando de manera similar su efecto sinérgico (Vazquez-Grande & Kumar, 2015).

La mortalidad por RAM fue más alta en algunos países de bajos ingresos, al igual que en algunos de medianos ingresos independiente de la edad, lo que constituye un importante problema de salud pública mundial. (Murray et al., 2022). En este sentido y abstrayéndonos a nuestro medio se hace de vital importancia determinar las posibilidades terapéuticas para el

manejo de infecciones por gérmenes ESKAPE.

### **3.3 OBJETIVOS**

#### *Objetivo general*

- Describir las terapias antimicrobianas alternativas reportadas para el tratamiento de infecciones por patógenos ESKAPE en infecciones del torrente sanguíneo, sus ventajas y limitaciones aplicables para países de bajos recursos.

#### *Objetivos específicos*

- Determinar la importancia de un enfoque combinatorio, en el que dos o más terapias se usan para superar sus limitaciones individuales.

- Analizar las posibles alternativas para extender la vida útil de los antimicrobianos actuales.

### **3.4 HIPÓTESIS**

La mortalidad en pacientes con bacteriemia por gérmenes ESKAPE tratados con terapias antibióticas alternativas no es diferente de las tratadas con antibióticos de primera línea.

### **3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

Este estudio consistió en una revisión sistemática de la literatura científica, llevada a cabo en concordancia con las recomendaciones de la declaración “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) (Page et al., 2021).

Se procedió a la recopilación y seleccionó la información disponible, se realizó una evaluación crítica y un resumen organizado de la evidencia disponible dentro de los parámetros de búsqueda de las opciones terapéuticas para bacteriemias por patógenos ESKAPE.

La información de los artículos seleccionados luego de aplicar los filtros correspondientes, se gestionó mediante el *software* Rayyan (*Rayyan software, s/f*).

### 3.6 FUENTES DE INFORMACIÓN

Se llevó a cabo una búsqueda de la información en las bases de datos: MEDLINE (PubMed), Cochrane y LILACS, incluyéndose estudios publicados los últimos 10 años, previos inicio de la realización del presente estudio, desde 2013 hasta 2023. Se aplicaron filtros para identificar estudios en humanos adultos, publicados en inglés y español, sin restricciones de sexo.

### 3.7 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

La búsqueda de la información fue realizada por los dos investigadores (LO y EC) quienes efectuaron la revisión y análisis de forma independiente. Las controversias fueron resueltas en una segunda fase de análisis hasta alcanzar un acuerdo consensuado. Se procedió a la realización de una búsqueda amplia de la literatura utilizando términos MeSH y DEcS, para describir las intervenciones terapéuticas e infecciones por gérmenes ESKAPE con la construcción de una estrategia de búsqueda integral, la que se resume en la Tabla 1.

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda**

Patógeno	BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA
<b>ESKAPE</b>  <i>Enterococcus faecium</i>	MEDLINE	(((((("bacteraemias"[Title/Abstract]) OR ("bacteraemia"[Title/Abstract]) OR ("bloodstream infections"[Title/Abstract]) OR ("bloodstream infection"[Title/Abstract]) OR (bacteremia[Title/Abstract]) OR ("bacteremias"[Title/Abstract]) AND (("adults"[Title/Abstract]) OR ("adult"[Title/Abstract]))) AND ("vancomycin resistant enterococci"[Title/Abstract]) OR ("enterococcus faecium"[Title/Abstract])) NOT (((("child"[Title/Abstract]) OR ("children"[Title/Abstract]) OR ("childrens"[Title/Abstract]))
	LILACS	(enterococcus faecium) OR (vancomycin resistant enterococci) AND (adult) AND NOT (children) AND ( db:"LILACS")
	COCHRANE	No se obtuvieron resultados
<i>Staphylococcus</i>	MEDLINE	(((((("bacteraemias"[Title/Abstract]) OR ("bacteraemia"[Title/Abstract]) OR ("bloodstream infections"[Title/Abstract]) OR ("bloodstream infection"[Title/Abstract]) OR (bacteremia[Title/Abstract]) OR ("bacteremias"[Title/Abstract]) AND (((("staphylococcus aureus"[Title/Abstract]) OR ("mrsa"[Title/Abstract]) OR (Methicillin-Resistant Staphylococcus

<b><i>aureus</i></b>		aureus[Title/Abstract])) AND (("adults"[Title/Abstract] OR ("adult"[Title/Abstract])) AND (("mortality"[Title/Abstract] OR ("mortalities"[Title/Abstract])) AND (("treatments"[Title/Abstract] OR ("treatment"[Title/Abstract])) NOT (((("child"[Title/Abstract] OR ("children"[Title/Abstract]) OR ("childrens"[Title/Abstract]))
	LILACS	(staphylococcus aureus) OR (mrsa) OR (methicillin-resistant staphylococcus aureus) AND (adult) AND (treatment) AND NOT (children) AND ( db:("LILACS"))
	COCHRANE	BACTERAEemia:ti,ab,kw OR BLOODSTREAM INFECTION:ti,ab,kw AND STPHYLOCOCCUS AUREUS:ti,ab,kw OR MRSA:ti,ab,kw OR Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus:ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)
<b><i>Klebsiella pneumoniae</i></b>	MEDLINE	(((((("bacteraemias"[Title/Abstract] OR ("bacteraemia"[Title/Abstract]) OR ("bloodstream infections"[Title/Abstract]) OR ("bloodstream infection"[Title/Abstract]) OR (bacteremia[Title/Abstract]) OR ("bacteremias"[Title/Abstract])) AND (((("klebsiella pneumonia"[Title/Abstract] OR ("klebsiella pneumoniae"[Title/Abstract]) AND ("carbapenem resistant"[Title/Abstract])) NOT (((("child"[Title/Abstract] OR ("children"[Title/Abstract]) OR ("childrens"[Title/Abstract]))
	LILACS	(klebsiella pneumonia) OR (klebsiella pneumoniae) AND (carbapenem resistant) AND NOT (children) AND ( db:("LILACS"))
	COCHRANE	No se obtuvieron resultados
<b><i>Acinetobacter baumannii</i></b>	MEDLINE	(((((("acinetobacter baumannii"[Title/Abstract] OR ("baumannii"[Title/Abstract]) OR ("crab"[Title/Abstract]) AND (((("bacteraemias"[Title/Abstract] OR ("bacteraemia"[Title/Abstract]) OR ("bloodstream infections"[Title/Abstract]) OR ("bloodstream infection"[Title/Abstract]) OR (bacteremia[Title/Abstract]) OR ("bacteremias"[Title/Abstract])) AND (((("adults"[Title/Abstract] OR ("adult"[Title/Abstract]) NOT (((("child"[Title/Abstract] OR ("children"[Title/Abstract]) OR ("childrens"[Title/Abstract]))
	LILACS	(acinetobacter baumannii) OR (crab) OR (baumannii) AND NOT (children) AND (adult) AND (treatment) AND (bacteriemia) AND ( db:("LILACS"))
	COCHRANE	No se obtuvieron resultados
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	MEDLINE	(((((("pseudomonas aeruginosa"[Title/Abstract] OR ("aeruginosa"[Title/Abstract]) AND (((("bacteraemias"[Title/Abstract] OR ("bacteraemia"[Title/Abstract]) OR ("bloodstream infections"[Title/Abstract]) OR ("bloodstream infection"[Title/Abstract]) OR (bacteremia[Title/Abstract]) OR ("bacteremias"[Title/Abstract])) AND (((("adults"[Title/Abstract] OR ("adult"[Title/Abstract]) NOT (((("child"[Title/Abstract] OR ("childrens"[Title/Abstract]))
	LILACS	(pseudomonas aeruginosa) AND (adult) AND NOT (children) AND (bacteriemia) OR (bloodstream infection) AND ( db:("LILACS"))
	COCHRANE	("Pseudomonas aeruginosa"):ti,ab,kw NOT (CHILDREN):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)
<b><i>Enterobacter cloacae</i></b>	MEDLINE	(((((("enterobacter cloacae"[Title/Abstract] OR ("cloacae"[Title/Abstract]) AND (((("bacteraemias"[Title/Abstract] OR ("bacteraemia"[Title/Abstract]) OR ("bloodstream infections"[Title/Abstract]) OR ("bloodstream infection"[Title/Abstract]) OR (bacteremia[Title/Abstract]) OR ("bacteremias"[Title/Abstract])) AND (((("adults"[Title/Abstract] OR ("adult"[Title/Abstract]) NOT (((("child"[Title/Abstract] OR ("childrens"[Title/Abstract]))
	LILACS	(enterobacter cloacae) AND (bacteriemia) AND NOT (children) AND ( db:("LILACS"))
	COCHRANE	No se obtuvieron resultados

## 3.8 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

### 3.8.1 Criterios de inclusión

1. **Tipo de estudios:** Ensayos clínicos controlados, estudios observacionales (cohortes, casos y controles).
2. **Población:**
  - Pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con diagnóstico de bacteriemia por gérmenes ESKAPE confirmada por hemocultivo.
  - Diagnóstico de resistencia específica:
    - *Enterococcus faecium*: Resistente a vancomicina.
    - *Staphylococcus aureus*: Resistente a meticilina.
    - *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*: Resistencia a carbapenémicos.
3. **Intervenciones:** Opciones terapéuticas alternativas a los tratamientos de primera línea, administradas de manera única o combinada.
4. **Comparadores:** Tratamientos de primera línea para las bacteriemias por gérmenes ESKAPE.
  - *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina: Linezolid
  - *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: Vancomicina
  - *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos: Ceftazidima /avibactam, imipenem /cilastatina /relebactam, Meropenem/vaborbactam, Cefiderocol
  - *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos:  
Sulbactam/durlobactam en asociación con carbapenémicos (imipenem/cilastatina o meropenem).

- *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos: Ceftolozano/ tazobactam, Ceftazidima/avibactam, Imipenem/ cilastatina/ relebactam o Cefiderocol.
  - *Enterobacter cloacae* resistente a carbapenémicos: Ceftazidima /avibactam, Imipenem /cilastatina /relecbactam, Meropenem/vaborbactam, Cefiderocol
5. **Resultados:** Estudios que reporten al menos uno de los siguientes resultados:
- Mortalidad por todas las causas.
  - Persistencia de cultivos positivos después de 5 días.
  - Complicaciones secundarias durante el tratamiento.
  - Fracaso terapéutico luego de 14 días.
  - Duración del tratamiento antibiótico.
  - Duración de estancia hospitalaria.
6. **Idioma:** Estudios en inglés y español.
7. **Fecha de publicación:** Publicados en los últimos 10 años.

### 3.8.2 Criterios de exclusión

1. **Tipo de estudios:** Estudios en animales, estudios *in vitro*.
2. **Población:** Pacientes menores de 18 años, infecciones no bacteriémicas, infecciones por gérmenes no pertenecientes al grupo ESKAPE.
3. **Intervenciones:** Estudios que no evalúen opciones terapéuticas alternativas a los tratamientos de primera línea.
4. **Resultados:** Estudios que no reporten los resultados de interés especificados.
5. **Idioma:** Publicaciones en idiomas distintos al inglés y español.
6. **Fecha de publicación:** Estudios publicados más antiguos a partir de 2013.

## 3.9 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La extracción de datos fue realizada de forma independiente por cada autor a través de la búsqueda en las bases de datos mencionadas. Los estudios que satisficieron los criterios de inclusión y exclusión, continuaron con el tamizaje posterior que incluyó revisión del título, análisis del resumen y recuperación del artículo completo.

Cada estudio debía reportar información sobre al menos uno de los ya enumerados previamente:

- Mortalidad por todas las causas.
- Resultados de cultivos positivos después de cinco días de iniciado el tratamiento.
- Complicaciones secundarias durante el tratamiento.
- Duración del tratamiento antibiótico.
- Duración de estancia hospitalaria.

### **3.10 ANÁLISIS DEL RIESGO DE SESGO**

El riesgo de sesgo individual de los artículos se valoró utilizando la herramienta Cochrane Risk-of-Bias tool 2 (ROB 2) (Sterne et al., 2019) para un total de 3 ensayos clínicos incluidos en este estudio. La evaluación se realizó en siete categorías de sesgo, con un resumen en tres niveles para cada una: riesgo bajo, riesgo incierto y riesgo alto.

### **3.11 ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES**

Para el análisis de la calidad de los estudios observacionales, se empleó la herramienta “Newcastle Ottawa” (Cook & Reed, 2015) para un total de 19 estudios, juzgándose a cada uno desde 3 perspectivas: la selección de los grupos de estudio, la comparabilidad de los grupos y la determinación de la exposición o el resultado de interés para los estudios de casos

y controles o de cohorte respectivamente.

En el caso de estudios de casos y controles, se puede otorgar un máximo de una estrella por cada criterio cumplido dentro de las categorías de los dominios de SELECCIÓN Y EXPOSICIÓN, y un máximo de dos estrellas en el dominio de COMPARABILIDAD.

En cuanto a estudios de cohortes, se le puede otorgar un máximo de una estrella por cada elemento cumplido dentro de las categorías de los dominios de SELECCIÓN Y DESENLACE (OUTCOME). Puede recibir un máximo de dos estrellas en el dominio de COMPARABILIDAD. En el apéndice A1 y A2, se pueden visualizar las escalas utilizadas.

### **3.12 EXTRACCIÓN DE DATOS**

Las características importantes de la población estudiada y de la intervención se resumieron utilizando formularios de extracción de datos diseñados por los autores, en las cuales constaba la información disponible en los artículos: tipo de estudio, año de publicación, país, número de pacientes, bacteria, edad media, sexo, foco de bacteriemia, periodo de seguimiento, multicéntrico (si/no), tratamiento, mortalidad, diferencia de mortalidad, promedio de días de hospitalización, promedio de días de duración del antibiótico, persistencia de cultivos positivos a los 5 días, cura microbiológica, complicaciones durante el tratamiento.

### **3.13 ANÁLISIS DE LOS DATOS**

En el presente estudio se enfocó en la búsqueda de alternativas de tratamiento para las bacteriemias por patógenos ESKAPE con resistencias a los antibióticos previamente enumerados, en comparación a la terapia de primera línea ya establecida en la bibliografía, además de los datos disponibles en cuanto a los resultados consistentes en mortalidad, curación microbiológica, duración del tratamiento y estancia hospitalaria.

Los trabajos incluidos abordaron diferentes tipos de bacterias, entornos hospitalarios, esquemas de antibióticos y dosis variadas entre uno y otro estudio, además de que no se encontró más de un artículo por cada intervención, por lo que no fue factible la realización de evaluación de heterogeneidad de los datos ni tampoco progresión a metaanálisis.

El riesgo de sesgo individual de los 3 ensayos clínicos incluidos se evaluó utilizando la herramienta Cochrane Risk-of-Bias tool 2 (ROB 2) (Sterne et al., 2019) y para la calidad de los 19 estudios observacionales (de cohortes y casos y controles), fue empleada la herramienta “Newcastle Ottawa” (Cook & Reed, 2015).

### **3.14 ASPECTOS BIOÉTICOS**

El presente estudio cuenta con registro en la base de datos del Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador con el código EXE-005-2024, V1, y ha sido clasificado como: EXENTO. Esta clasificación se debe a que no involucra la participación de humanos, ni la utilización de datos personales, datos sensibles, información privada o muestras biológicas humanas.

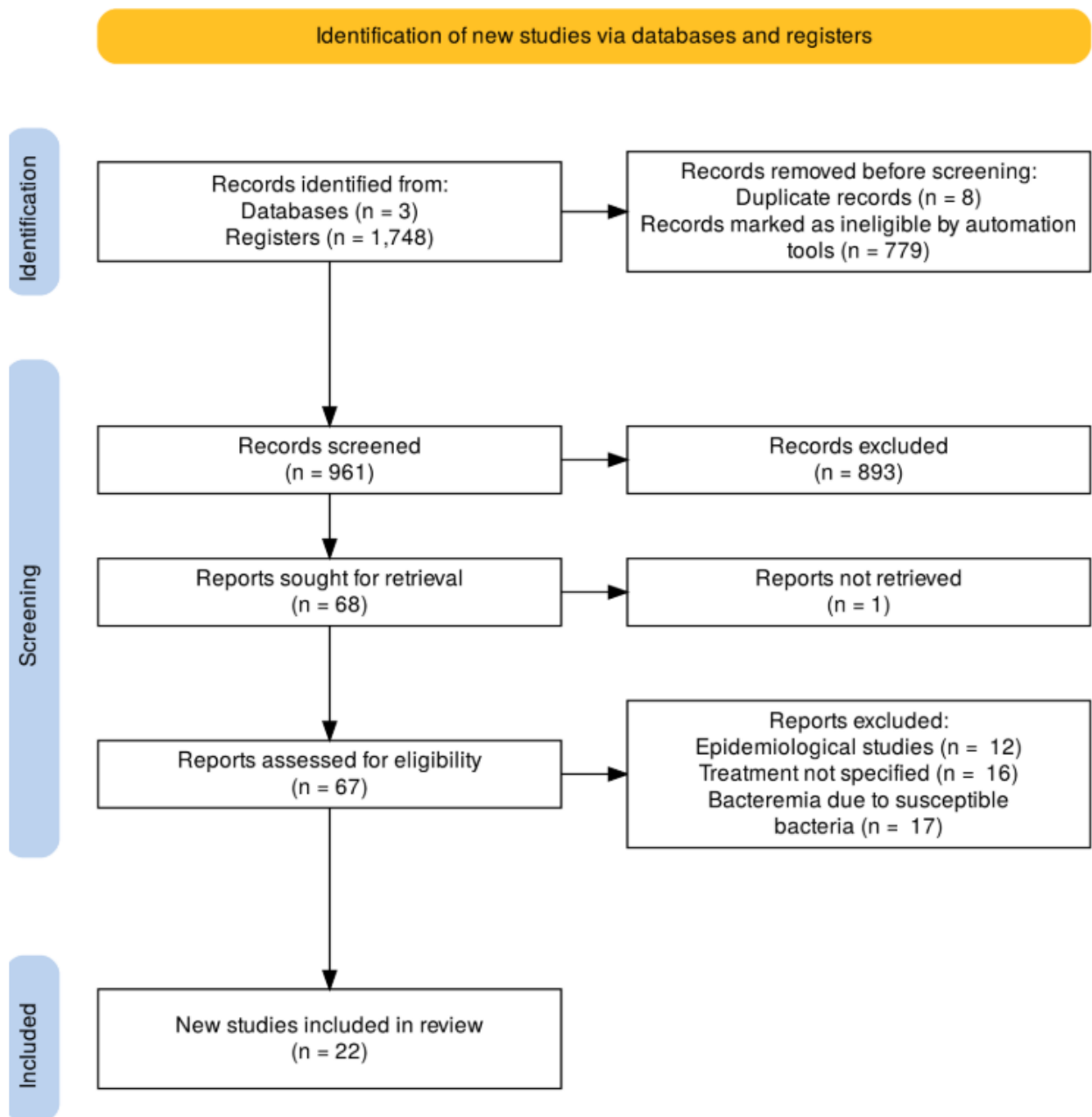
## CAPÍTULO IV

### 4 RESULTADOS

#### 4.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

La búsqueda en las tres bases de datos principales arrojó un total de 1748 artículos identificados con la estrategia previamente descrita, tras lo cual se procedió a eliminar duplicados, obteniéndose 1740 estudios, en este grupo de artículos se aplicaron los filtros acorde con los criterios de inclusión y exclusión, descartándose 779 artículos, quedando un total de 961 que fueron ingresados al *software* Rayyan, iniciando la revisión por títulos y resumen, por lo que se excluyeron 893 por diferentes razones (resultado equivocado, tipo de publicación incorrecto, población equivocada, diseño de estudio incorrecto, droga equivocada, duración de estudio incorrecta, artículo de fondo) con un total elegibles de 68 artículos, de los cuáles de uno no se obtuvo acceso al estudio completo, resultando en 67 artículos. Se procedió a la lectura exhaustiva de cada uno, procediéndose a la eliminación de 45 artículos y seleccionándose un total de 22. Resumimos esta información en la Figura 1.

**Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios**



Adaptado de: Declaración PRISMA 2020 (Page et al., 2021).

## 4.2 ESTUDIOS INCLUIDOS PARA ANÁLISIS

Se incluyeron un total de 22 estudios cuyas principales características se resumen en la Tabla

2.

**Tabla 2. Características de los artículos seleccionados**

Primer autor / Año de publicación (referencia)	Tipo de estudio	Año de publicación	País	Número de pacientes	Bacteria	Edad media, años (rango)	Sexo: hombres, mujeres	Foco de bacteriemia	Periodo de seguimiento	Multicéntrico (si/no)
(Patel et al., 2016)	Cohortes, observacional retrospectivo	2016	USA	65	<i>Enterococcus faecium</i> (=59, 90.7%) <i>Enterococcus faecalis</i> (n=6, 9.2%)	60 (26 – 86)	hombres 49, mujeres: 16	NR	NR	No
(Guthridge et al., 2021)	Observacional retrospectivo	2021	Australia	176 (4 no recibieron tratamiento antibiótico)	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	52 (35 – 68)	hombres: 104, mujeres: 72	Desconocido, infección osteoarticular, bacteriemia asociada a catéter, neumonía, infección de tracto urinario, endocarditis	NR	No
(Timbrook et al., 2018)	Cohorte retrospectivo	2018	USA	371	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	64	hombres: 362, mujeres: 9	Endocarditis, piel y tejidos blandos, infección de tracto urinario, otros	30 días	Si
(Paul et al., 2015)	Ensayo controlado aleatorizado	2015	Israel	252	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	65.8	NR	NR	30 días	Si
(Yoon et al., 2014)	Observacional multicéntrico prospectivo	2014	Corea	190	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	66	hombres: 128, mujeres: 62	Desconocido, bacteriemia asociada a catéter, neumonía, infección de herida quirúrgica, infección osteoarticular, infección Intrabdominal, infección de tracto urinario, otros	30 días	Si
(Luterbach et al., 2022)	Multicéntrico, observacional, prospectivo	2022	China	49	<i>Klebsiella pneumoniae</i> e CR	66	hombres: 24 mujeres: 25	NR	30 días	Si
(Xiao et al., 2020)	Observacional retrospectivo	2020	China	Total: 371 Klebsiella pneumo	<i>Klebsiella pneumoniae</i> e CR	62	Hombres: 81 Mujeres: 23	Bacteriemia asociada a catéter, bacteriemia primaria,	28 días	No

				niae CR:104				neumonía, infección de tracto urinario, infección cerebral, infección intraabdo minal		
<b>(Lee et al., 2020)</b>	Observacion al retrospectivo	2020	Taiwan	171	<i>Klebsiella pneumoniae</i> e CR no productora de carbapenemasas	72	Hombres: 109 Mujeres: 62	Bacteriemia asociada a catéter, bacteriemia primaria, neumonía, infección de tracto urinario, infección de partes blandas, infección intraabdominal	30 días	No
<b>(Cristina et al., 2018)</b>	Estudio observacion al retrospectivo multicéntrico	2018	Italia	213	<i>Klebsiella pneumoniae</i> e CR	72	Hombres: 139 Mujeres: 74	Bacteriemia asociada a catéter, infección de herida quirúrgica, neumonía, bacteriemia primaria	15 días	Si
<b>(Giannela et al., 2018)</b>	Post hoc de estudio de cohorte observacion al multicéntrico	2018	Italia	595	<i>Klebsiella pneumoniae</i> e CR	65	Hombres: 366 Mujeres: 229	NR	14 días	Si
<b>(Önal et al., 2023)</b>	Observacion al retrospectivo	2023	Brasil	62	<i>Klebsiella pneumoniae</i> e CR	59	Hombres: 33 Mujeres: 29	Bacteriemia primaria, neumonía	30 días	No
<b>(Liang et al., 2019)</b>	Observacion al retrospectivo	2019	China	40	<i>Klebsiella pneumoniae</i> e CR	61.4	Hombres: 34 Mujeres: 6	Neumonía, infección gastrointestinal, bacteriemia primaria	30 días	No
<b>(Montúfar-Andrade et al., 2016)</b>	Observacion al retrospectivo descriptivo	2016	Colombia	52	<i>Klebsiella pneumoniae</i> e CR	45.7	Hombres: 34 Mujeres: 18	Bacteriemia primaria, neumonía, infección gastrointestinal	NR	No
<b>(Kaye et al., 2023)</b>	Observacion al retrospectivo multicéntrico RCT	2023	USA	125	<i>Acinetobacter baumannii</i> CR	NR	NR	NR	28 días	Si
<b>(Pascale et al., 2021)</b>	Observacion al retrospectivo multicéntrico	2021	Italia	107	<i>Acinetobacter baumannii</i> CR	65	Hombres: 82 Mujeres: 25	Bacteriemia primaria, neumonía	28 días	Si
<b>(Han et al.,</b>	Estudio de cohorte	2021	China	151	<i>Acinetobacter</i>	57.2	Hombres:	Neumonía, infección	30 días	Si

<b>2021)</b>	observacion al				<i>baumannii</i> CR		103 Mujeres: 48	intraabdominal, infección de partes blandas, bacteriemia asociada a catéter		
<b>(Kim et al., 2019)</b>	Análisis retrospectivo o multicéntrico o de emparejamiento	2019	Corea	303	<i>Acinetobacter baumannii</i> CR	73	Hombres: 188 Mujeres: 115	Neumonía, infección asociada a catéter, infección intraabdominal	28 días	Si
<b>(Paul et al., 2018)</b>	Ensayo controlado aleatorizado multicéntrico o de superioridad	2018	Israel, Grecia, Italia	406	<i>Acinetobacter baumannii</i> CR, gram negativos CR	66	Hombres: 151 Mujeres: 255	NR	28 días	Si
<b>(Cheng et al., 2015)</b>	Observacion al prospectivo multicéntrico	2015	Taiwan	55	<i>Acinetobacter baumannii</i> CR	62	Hombres: 36 Mujeres: 19	Neumonía, bacteriemia asociada a catéter, infección del tracto urinario, infección intraabdominal, infección de sitio quirúrgico, infección de partes blandas, bacteriemia primaria	14 días	Si
<b>(Hakeam et al., 2022)</b>	Observacion al retrospectivo multicéntrico	2022	Arabia Saudita	46	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CR	53.2	Hombres: 23 Mujeres: 23	Neumonía, bacteriemia asociada a catéter, infección del tracto urinario, infección intraabdominal, infección de partes blandas, bacteriemia primaria	30 días	Si
<b>(Zaidenstein et al., 2018)</b>	Estudio de cohorte retrospectivo	2018	Israel	26	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos, sensible a piperacilina tazobactam, piperacilina o ceftazidima	75.3 (54-96)	NR	Neumonía, infección intraabdominal, bacteriemia primaria, infección de tracto urinario, infección de partes blandas	90 días	No
<b>(Angles-Yanqui et al., 2020)</b>	Observacion al descriptivo retrospectivo	2020	Perú	56	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y	46.5	Hombres: 35 Mujeres: 21	Neumonía, infección de tracto urinario,	30 días	No

	o				<i>Acinetobacter baumannii</i> CR			infección de partes blandas, infección intraabdominal		
<b>Abreviaturas:</b> SARM: <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina; NR: no reportado; CR: resistente a carbapenémicos										

En cuanto a los estudios específicos según bacteria de interés, se encontraron 3 ensayos clínicos aleatorizados, 1 de ellos con relación a SARM (Paul et al., 2015) y 2 con relación a *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (Kaye et al., 2023; Paul et al., 2018).

Se encontraron en total 19 estudios observacionales, de los cuales 1 se relacionó con *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (Patel et al., 2016); 3 con SARM (Guthridge et al., 2021; Timbrook et al., 2018; Yoon et al., 2014); 8 con *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos (Cristina et al., 2018; Giannella et al., 2018; N.-Y. Lee et al., 2020; Liang et al., 2019; Luterbach et al., 2022; Montúfar-Andrade et al., 2016; Önal et al., 2023; Xiao et al., 2020), 4 con *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (Cheng et al., 2015; Han et al., 2021; Kim et al., 2019; Pascale et al., 2021); 3 con *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos (Hakeam et al., 2022; Zaidenstein et al., 2018).

Se encontró 1 artículo en el que se aborda el tratamiento tanto para *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos (Angles-Yanqui et al., 2020).

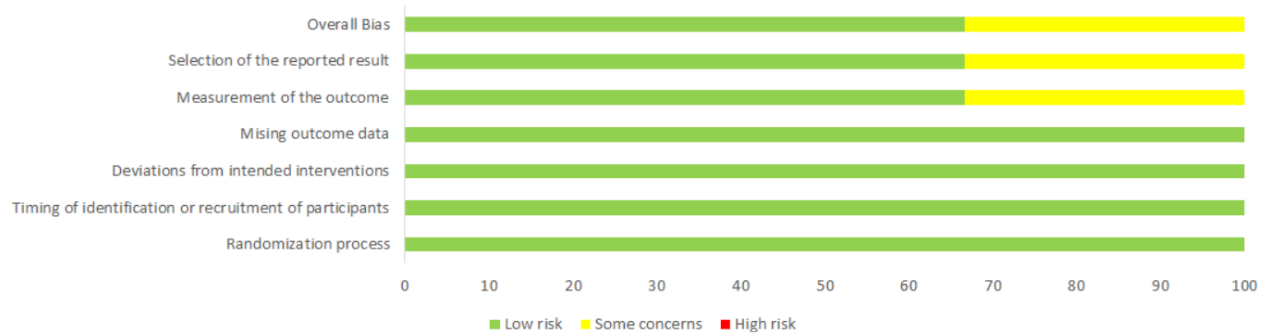
A pesar de la realización de la búsqueda para opciones terapéuticas para *Enterobacter cloacae* resistente a carbapenémicos, no se encontraron resultados para esta bacteria aplicando los criterios de selección establecidos.

### 4.3 RIESGO DE SESGO CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

El riesgo de sesgo de los 3 ensayos clínicos incluidos en nuestro estudio fue evaluado con la herramienta Cochrane Risk-of-Bias tool 2 (ROB 2), se reporta un 33.3% de riesgo en la

medida de resultados, lo cual se traduce como un riesgo de sesgo incierto y un 33.3% de riesgo en la selección del resultado reportado lo cual indica un riesgo de sesgo incierto, para los demás ítems el riesgo de sesgo fue bajo como se puede observar en la Figura 2.

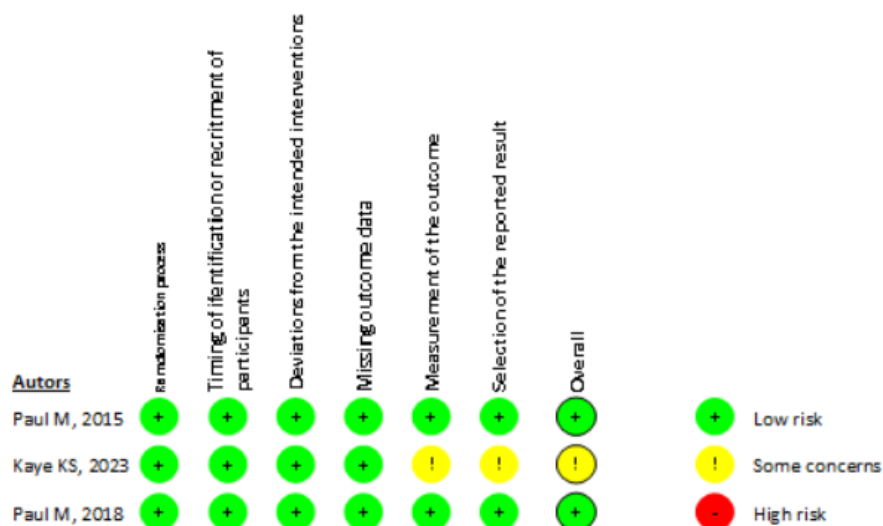
**Figura 2. Gráfico de análisis del riesgo de sesgo.**



Adaptado de: RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials (Sterne et al., 2019).

De los estudios incluidos, se pudieron catalogar a 2 trabajos (Paul et al., 2015; Paul et al., 2018) como riesgo de sesgo bajo y 1 estudio (Paul et al., 2018) fue considerado con riesgo de sesgo incierto, como se muestra en la Figura 3.

**Figura 3: Gráfico de análisis del riesgo de sesgo por estudio.**



Adaptado de: RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials (Sterne et al., 2019).

Además se realizó una valoración independiente de los estudios observacionales mediante la escala Newcastle Ottawa, encontrándose 5 estudios de buena calidad (Han et al., 2021; N.-Y. Lee et al., 2020; Montúfar-Andrade et al., 2016; Patel et al., 2016; Yoon et al., 2014), se encontraron 11 estudios con calidad regular (Angles-Yanqui et al., 2020; Cheng et al., 2015; Giannella et al., 2018; Guthridge et al., 2021; Hakeam et al., 2022; Kim et al., 2019; Luterbach et al., 2022; Önal et al., 2023; Pascale et al., 2021; Timbrook et al., 2018; Zaidenstein et al., 2018) y 3 estudios con calidad baja (Cristina et al., 2018; Liang et al., 2019; Xiao et al., 2020). Se puede observar dicha evaluación en la Tabla 3.

**Tabla 3. Valoración de los estudios observacionales con la Escala de Newcastle Ottawa.**

Primer autor / Año de publicación	Selección				Comparabilidad	Resultado			Puntuación	Calidad de estudio
	Representatividad cohorte expuesta	Selección cohorte no expuesta	Medida de exposición	Demostración resultado no presente inicialmente		Factores de confusión	Medida resultado	Duración seguimiento adecuado		
(Patel et al., 2016)	*	*	*	*	**	*		*	8	Buena
(Guthridge et al., 2021)	*	*	*	*	*	*			6	Regular
(Timbrook et al., 2018)	*	*	*	*		*	*	*	7	Regular
(Yoon et al., 2014)	*	*	*	*	*	*	*	*	8	Buena
(Luterbach et al., 2022)	*	*	*			*	*		5	Regular
(Xiao et al., 2020)	*	*	*			*			4	Baja
(Lee et al., 2020)	*	*	*	*	*	*	*	*	8	Buena
(Cristina et al., 2018)	*	*			*				3	Baja
(Giannella et al., 2018)	*	*	*	*	*	*			6	Regular
(Önal et al., 2023)	*	*	*	*	*	*			6	Regular
(Liang et al., 2019)			*	*		*	*		4	Baja
(Montúfar-Andrade et al., 2016)	*	*	*	*	*	*	*	*	8	Buena
(Pascale et al., 2021)	*	*	*	*	*	*	*		7	Regular
(Han et al., 2021)	*	*	*	*	*	*	*	*	8	Buena
(Kim et al., 2019)	*	*	*	*		*	*		6	Regular
(Cheng et al., 2015)	*	*	*	*	*	*	*		7	Regular
(Hakeam et al., 2022)	*	*	*	*	*	*	*		7	Regular
(Zaidenstein et al., 2018)	*	*	*	*	*	*	*		7	Regular
(Angles-Yanqui et al., 2020)	*	*	*			*	*		5	Regular

#### 4.4 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS ESTUDIOS PARTICIPANTES

La Tabla 4 resume los resultados de cada estudio.

**Tabla 4. Resumen de los resultados y la terapia antimicrobiana para las infecciones por patógenos ESKAPE**

Primera autor, año, año de publicación	Bacteria	Tratamiento 1 (número de pacientes)	Mortalidad n (%)	Tratamiento 2 (número de pacientes)	Mortalidad n (%)	Tratamiento 3 (número de pacientes)	Mortalidad n (%)	Diferencia mortalidad p	Media de días de estancia hospitalaria	Media de días de duración del antibiótico	Persistencia de cultivos positivos a los 5 días (%)	Complicaciones durante el tratamiento
(Patel et al., 2016)	<i>Enterococcus faecium</i> (=59, 90.7%) <i>Enterococcus faecalis</i> (n=6, 9.2%)	Daptomicina 6.1 mg/kg/día IV (rango 4.5 – 11.5 mg/kg) (n=33)	n=8/33 (25.8%)	Linezolid 600 mg cada 12 horas IV o VO (n=32)	n=7/32 (20.6%)	-	-	P=0.6180	Daptomicina (42 días) Linezolid (30 días) p = 0,0714	10.7 días	NR	NR
(Guthridge et al., 2021)	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	Lincosamidas (Lincomicina o Clindamicina) 450 a 600 mg cada 8 horas o 1,8 g al día IV (n=62, sin endocarditis)	n=1/62 (1.61%)	No lincosamidas (regímenes alternativos) (n=110)	n=21/110 (19%)	-	-	NR	Lincosamida (17 días) No Lincosamidas (20 días) p=0,54	NR	NR	NR
(Timbrook et al., 2018)	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	Daptomicina ≥7 mg/kg (n=138)	n=18/38 (13.04%)	Daptomicina 6 mg/kg (n=233)	n=36/233 (15.45%)	-	-	p < 0,001	NR	Daptomicina 6 mg/kg (13.8) Daptomicina ≥7 mg/kg (12.4)	NR	Elevación de CPK en 6 pacientes
(Paul et al., 2015)	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	Trimetoprim 320 mg/sulfametoxazol 1600 mg IV cada 12 horas (n=41)	n=14/41 (34.14%)	Vancomicina 1 gr IV cada 12 horas (n=50)	n=9/50 (18%)	-	-	NR	NR	Trimetoprim/sulfametoxazol 17 Vancomicina 14	NR	Colonización por Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos en 8 pacientes

(Yoon et al., 2014)	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilicina	Vancomicina 1 gr IV cada 12 horas (n=134)	n= 45/134 (33.6%)	Teicoplanina 400 mg IV cada 12 horas (n=56)	n= 21/56 (37.5%)	-	-	no existió diferencia	NR	Vancomicina 14 Teicoplanina 13	NR	Falla renal, falla hepática, toxicidad de médula ósea, erupción cutánea
(Lutembach et al., 2022)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> CR	Colistina (n= 29)	n= 15/29 (52%)	Ceftazidima/avibactam (n= 11)	n= 1/11 (9%)	Ceftazidima/avibactam + colistin (n= 9)	n= 0/9 (0%)	NR	NR	NR	NR	NR
(Xiao et al., 2020)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> CR	Carbapenémicos (n= 51)	n= 27/51 (52.9%)	Tigeciclina (n= 30)	n= 21/30 (70%)	-	-	NR	35	NR	NR	NR
(Lee et al., 2020)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> CR, no productora de carbapenemasas	Monoterapia (meropenem 1-2 gr cada 8 horas, cefepime 1-2 gr cada 8 horas, piperacilina tazobactam 4.5 gr cada 6 horas) (n=93)	n= 46/93 (49.5%)	Terapia combinada (meropenem 1-2 gr cada 8 horas + colistina 100-150 mg cada 12 horas o meropenem 1-2 gr cada 8 horas + amikacina 7.5 gr/kg cada 12 horas) (n=78)	n= 20/78 (25.6%)	-	-	p = 0.002	15	NR	Monoterapia: 24.7% Terapia combinada: 6.4%	NR
(Cristina et al., 2018)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> CR	Monoterapia (n=13)	n=3/13 (23.07%)	Terapia combinada (n=135)	n= 22/135 (16.29%)	-	-	NR	NR	NR	NR	NR
(Gianella et al., 2018)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> CR	Combinación con meropenem 6 gr al día (n= 428)	n= 85/428 (19.85%)	Combinación sin carbapenémico (n= 167)	n= 42/167 (25.14%)	-	-	NR	NR	NR	NR	NR
(Önal et al., 2023)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> CR	Fosfomicina 8 gr cada 12 horas más un antibiótico (n= 27)	n= 11/27 (40.7%)	Fosfomicina 8 gr cada 12 horas más dos antibióticos (n= 35)	n= 23/35 (65.7%)	-	-	NR	57.3 días	NR	NR	Hipernatremia en 17 pacientes (27.4%), hipocalcemia en 14 pacien

												tes (22.5%)
(Liang et al., 2019)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> CR	Colistina 1.5 - 2.5 gr/kg dividido en 2 tomas (administración temprana : dentro de 48 horas desde el diagnóstico o de bacteriemia) (n= 24)	n= 10/24 (43.48%)	Colistina 1.5 - 2.5 gr/kg dividido en 2 tomas (administración tardía: después de 48 horas del diagnóstico de bacteriemia) (n= 24)	n= 14/24 (82.35%)	-	-	p= 0.02	42.07 días	11.6	NR	NR
(Montúfar - Andrade et al., 2016)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> CR	Tigeciclina en combinación con otros antibióticos (n= NR)	73%	Colistina en combinación con otros antibióticos (n= NR)	75%	-	-	NR	40	15.7	NR	Falla renal, ingreso a UCI
(Kaye et al., 2023)	<i>Acinetobacter baumannii</i> CR	Sulbactam/durlobactam 2 gr IV cada 6 horas más imipenem /cilastatina 1 gr IV cada 6 horas (n= 63)	n= 12/63 (19%)	Colistina 2.5 mg/kg IV cada 12 horas más imipenem/cilastatina 1 gr IV cada 6 horas (n= 62)	n= 20/62 (32%)	-	-	NR	NR	7-14	NR	Falla renal
(Pascual et al., 2021)	<i>Acinetobacter baumannii</i> CR	Cefiderocol 2 gr IV carga, 2 gr IV cada 8 horas (n= 42)	n= 23/42 (55%)	Colistina combinada (meropenem, piperacilina tazobactam, trimetoprim sulfametoxazol, avibactam) (n= 65)	n= 38/65 (58%)	-	-	p=0.7	NR	14	NR	Falla renal
(Hant et al., 2021)	<i>Acinetobacter baumannii</i> CR	Tigeciclina a dosis estándar 50 mg IV cada 12 horas (n= 63)	n= 30/63 (47.6%)	Tigeciclina a dosis alta 100 mg IV cada 12 horas (n= 88)	n= 39/88 (44.3%)	-	-	p=0.68	tigeciclina dosis altas: 23.1 días tigeciclina dosis estándar: 21 días p=0.08	NR	NR	Falla renal, falla hepática

(Kim et al., 2019)	<i>Acinetobacter baumannii</i> CR	Terapia temprana con colistina en monoterapia o terapia combinada (n= 76)	n= 37/76 (48.7%)	Terapia temprana inapropiada (n= 227)	n= 149/227 (65.6%)	-	-	p=0.01	NR	32	NR	NR
(Paul et al., 2018)	<i>Acinetobacter baumannii</i> CR y gram negativos CR	Colistina dosis de carga 9 MUI IV y luego 4.5 MUI IV cada 12 horas (n= 198)	n= 86/198 (43%)	Colistina más meropenem 2 gr IV cada 8 horas (n= 208)	n= 94/208 (45%)	-	-	p=0.78	NR	NR	Colistina: 31 % Colistina más carbapenémico: 35 %	Diarrea, falla renal
(Cheng et al., 2015)	<i>Acinetobacter baumannii</i> CR	colistina más carbapenémico (n= 29)	n= 4/29 (15%)	Colistina más tigeciclina (n= 26)	n= 9/26 (35%)	-	-	p=0.10	NR	NR	NR	Falla renal
(Hakeem et al., 2022)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CR	Ceftolozano tazobactam 1.5 o 3 gr IV cada 8 horas (n= 17)	n= 3/17 (17.6%)	Colistina 9 MUI IV dosis de carga y luego 9 MUI IV cada día (n= 29)	n= 12/29 (41.4%)	-	-	p=0.11	NR	NR	Ceftolozano/tazobactam 23.5 % Colistina 13.7 %	Falla renal
(Zaidenstein et al., 2018)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos, sensible a piperacilina tazobactam, piperacilina o ceftazidima	Betalactámico (n=18) (piperacilina/tazobactam n=9, ceftazidima n=7, piperacilina/tazobactam + ceftazidima n=2)	n=11/18 (61%)	No betalactámico (n=8) (fluoroquinolona n=3, colistina n=2, aminoglicósido + fluoroquinolona n=1, aminoglicósido + colistina n=1, fluoroquinolona + colistina n=1)	n= 4/8 (50%)	-	-	p=0.7	11 días (sobrevivientes)	betalactámicos= 12 no betalactámicos= 13	NR	NR
(Angles-Yanqui et al., 2020)	<i>Acinetobacter baumannii</i> CR	Colistina (dosis de carga eventual de 300 mg) 150 mg cada 12 horas más meropenem 2 g cada 8 horas (n= 15)	-	Colistina (dosis de carga eventual de 300 mg) 150 mg cada 12 horas más ampicilina 2g/ sulbactam 1g cada 8 horas (n= 11)	-	Colistina (dosis de carga eventual de 300 mg) 150 mg cada 12 horas más otro antibiótico (n=3)	-	NR	NR	10.5	NR	Falla renal en 5.4%

	<i>Pseudo monas aerugi nosa</i> CR	Colistina (dosis de carga eventual de 300 mg) 150 mg cada 12 horas más meropen em 2 g cada 8 horas (n=25)	-	Colistina (dosis de carga eventual de 300 mg) 150 mg cada 12 horas más otro antibiótic o (n=2)				NR	NR	10.5	NR	Falla renal en 5.4%
<b>Abreviaturas:</b> SARM: <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina; IV: intravenoso; VO: vía oral; CPK: creatinfosfoquinasa, CR: resistente a carbapenémicos, MUI: millón de unidades internacionales, NR: no reportado.												

El estudio abarcó un total de 3615 pacientes, la edad de los participantes según la media, se encuentra en un rango de 46.5 a 75.3 años, en cuanto al sexo, de 3 estudios no se obtuvieron datos (Kaye et al., 2023; Paul et al., 2015; Zaidenstein et al., 2018), de los 19 trabajos restantes, de un total de 3212 pacientes, fueron hombres 2081 (64.78%) y mujeres 1131 (35.21%).

En lo que se refiere al foco de bacteriemia, fue mencionado en 16 estudios (Angles-Yanqui et al., 2020; Cheng et al., 2015; Cristina et al., 2018; Guthridge et al., 2021; Hakeam et al., 2022; Han et al., 2021; Kim et al., 2019; N.-Y. Lee et al., 2020; Liang et al., 2019; Montúfar-Andrade et al., 2016; Önal et al., 2023; Pascale et al., 2021; Timbrook et al., 2018; Xiao et al., 2020; Yoon et al., 2014; Zaidenstein et al., 2018), obteniéndose como fuentes los siguientes focos: neumonía, urinario, osteoarticular, relacionado con el catéter, endocarditis, piel y tejidos blandos, infección de herida quirúrgica, intraabdominal, bacteriemia primaria, infección cerebral, gastrointestinal, desconocido y otros. El seguimiento de los desenlaces en los estudios, fue reportado en un rango de 14 a 90 días.

De los estudios incluidos en esta revisión, 13 fueron multicéntricos (Cheng et al., 2015; Cristina et al., 2018; Giannella et al., 2018; Hakeam et al., 2022; Han et al., 2021; Kaye et al., 2023; Kim et al., 2019; Luterbach et al., 2022; Pascale et al., 2021; Paul et al., 2015, 2018;

Timbrook et al., 2018; Yoon et al., 2014) y 9 fueron estudios unicéntricos (Angles-Yanqui et al., 2020; Guthridge et al., 2021; N.-Y. Lee et al., 2020; Liang et al., 2019; Montúfar-Andrade et al., 2016; Önal et al., 2023; Patel et al., 2016; Xiao et al., 2020; Zaidenstein et al., 2018).

Países donde fueron realizados los estudios: 3 en Estados Unidos (Kaye et al., 2023; Patel et al., 2016; Timbrook et al., 2018), 1 en Australia (Guthridge et al., 2021), en Israel 3 estudios (Paul et al., 2015, 2018; Zaidenstein et al., 2018), 1 de los cuales comparte nacionalidad con Grecia e Italia (Paul et al., 2018); 2 en Corea del Sur (Kim et al., 2019; Yoon et al., 2014), 4 en China (Han et al., 2021; Liang et al., 2019; Luterbach et al., 2022; Xiao et al., 2020), 2 en Taiwán (Cheng et al., 2015; N.-Y. Lee et al., 2020), 3 en Italia (Cristina et al., 2018; Giannella et al., 2018; Pascale et al., 2021), 1 en Brasil (Önal et al., 2023), 1 en Colombia (Montúfar-Andrade et al., 2016), 1 en Perú (Angles-Yanqui et al., 2020) y 1 en Arabia Saudita (Hakeam et al., 2022).

## **4.5 INTERVENCIONES**

Los esquemas antibióticos instaurados en los diferentes estudios se resumen en la Tabla 4.

### **4.5.1 *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina**

En el único estudio incluido para *E. faecium* (Patel et al., 2016), se comparó a la Daptomicina como tratamiento alternativo al de primera línea, a dosis media de 6.1 mg/kg/día versus Linezolid a 600 miligramos cada 12 horas.

### **4.5.2 *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina**

De los 4 estudios incluidos para este patógeno, los tratamientos fueron variados, Guthridge et al., 2021 usó como tratamiento las lincosamidas ya sea lincomicina o clindamicina a dosis de

450 a 600 mg cada 8 horas o 1.8 gramos al día vía intravenosa contrastando frente a regímenes sin lincosamidas; Timbrook et al., 2018, comparó daptomicina a diferentes dosis: 6 mg/kg y dosis  $\geq 7$  mg/kg; el estudio de Paul et al., 2015 comparó trimetoprim 320 mg/sulfametoxazol 1600 mg vía intravenosa cada 12 horas frente a vancomicina. Yoon et al., 2014 comparó teicoplanina 400 mg intravenoso cada 12 horas frente a vancomicina.

#### **4.5.3 *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos**

De los estudios reportados, 3 tuvieron en sus brazos comparativos a la colistina (Liang et al., 2019; Luterbach et al., 2022; Montúfar-Andrade et al., 2016), concretamente en el de Luterbach et al., 2022 se la comparó con ceftazidima/avibactam mientras que Liang et al., 2019 comparó colistina administrada de manera temprana (dentro de las 48 horas del diagnóstico de bacteriemia) versus tardía (después de 48 horas del diagnóstico de bacteriemia), mientras que Montúfar-Andrade et al., 2016 comparó este antibiótico más tigeciclina o en combinación con otros antibióticos, versus a tigeciclina más otros antibióticos.

Tigeciclina fue usada en el estudio de Montúfar-Andrade et al., 2016, y en el de Xiao et al., 2020, donde compararon a la tigeciclina con carbapenémicos. Dos de los estudios se centraron específicamente en monoterapia o terapia combinada (Cristina et al., 2018; N.-Y. Lee et al., 2020), mientras que Giannella et al., 2018 comparó regímenes combinados o no con carbapenémicos. El único estudio donde se comparó la fosfomicina en diferentes regímenes fue el de Önal et al., 2023.

#### **4.5.4 *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos**

Seis estudios para esta bacteria compararon terapia con colistin (Angles-Yanqui et al., 2020; Cheng et al., 2015; Kaye et al., 2023; Kim et al., 2019; Pascale et al., 2021; Paul et al., 2018),

entre los cuales el de Cheng et al., 2015 comparó colistina más tigeciclina frente a colistina más carbapenémico; Kaye et al., 2023 comparó colistina 2.5 mg/kg cada 12 horas más imipenem/cilastatina 1 gramo cada 6 horas frente a sulbactam/durlobactam 2 gramos cada 6 horas más imipenem/cilastatina 1 gramo cada 6 horas. Kim et al., 2019 comparó el uso temprano de terapias con colistina versus la terapia temprana inapropiada. Pascale et al., 2021 comparó cefiderocol 2 gramos cada 8 horas frente a una terapia combinada con colistina. Paul et al., 2018 comparó colistina sola versus colistina con dosis de carga de 9 MUI y luego 4.5 MUI cada 12 horas más meropenem 2 gramos cada 8 horas.

Angles-Yanqui et al., 2020 analizó el uso de colistina combinado ya sea con meropenem, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam u otros.

Hang et al., 2021 utilizó en su estudio una comparación de dosis de tigeciclina 50 mg cada 12 horas (dosis estándar) frente a 100 mg cada 12 horas (dosis alta).

#### **4.5.5 *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos**

Dos de los 3 trabajos incluidos estudiaron a colistina como opción terapéutica, Angles-Yanqui et al., 2020 analizó el uso de colistina combinado ya sea con meropenem, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam u otros, mientras que Hakeam et al., 2022 comparó ceftolozano/ tazobactam 1.5 o 3 gr cada 8 horas frente a colistina 9 MUI dosis de carga y luego 9 MUI cada día.

Zaidenstein et al., 2018 comparó el uso de betalactámico (piperacilina/tazobactam, ceftazidima, piperacilina/ tazobactam más ceftazidima) frente a un régimen libre de betalactámicos, considerando que los cultivos fueron resistentes a carbapenémicos pero sensibles a los antibióticos usados.

#### **4.5.6 *Enterobacter cloacae* resistente a carbapenémicos**

Ningún estudio cumplió con los criterios establecidos para su inclusión y exclusión con respecto a esta bacteria.

#### **4.6 DESENLACES**

Los siguientes resultados se esquematizan en la Tabla 4

##### **4.6.1 *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina**

Patel et al., 2016 encontró que no hubo diferencia significativa en la mortalidad entre el uso de daptomicina versus linezolid ( $p= 0.6180$ ), y en cuanto a la hospitalización, hubo una diferencia de 12 días (daptomicina 42 vs linezolid 30) sin que fuera significativa ( $p = 0,0714$ ), la duración del antibiótico fue de 10.7 días en promedio, no se reportó si hubieron complicaciones durante el tratamiento.

##### **4.6.2 *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina**

Los 4 estudios incluidos reportaron el resultado mortalidad: Guthridge et al., 2021 encontraron una mortalidad del 1.61% con el uso de lincosamidas frente a 19% con regímenes que no usaron lincosamidas; Timbrook et al., 2018 encontró una diferencia significativa en la mortalidad ( $p < 0,001$ ) del 13.04% con dosis altas de daptomicina ( $\geq 7$  mg/kg) frente a la dosis estándar (6 mg/kg) con una mortalidad del 15.45%.

Dos de los estudios (Paul et al., 2015; Yoon et al., 2014) compararon tratamientos alternativos con el de primera línea (vancomicina), en cuanto al de Paul et al., 2015 se encontró una mortalidad mayor con trimetoprim/sulfametoxazol (34.14%) frente a un 18% con vancomicina, mientras que en el estudio de Yoon et al., 2014 la mortalidad con teicoplanina y vancomicina fue similar (37.5 y 33.6% respectivamente).

El promedio de días de hospitalización solo se informó en el estudio de Guthridge et al., 2021

sin que haya diferencia significativa entre los tratamientos con lincosamida o libres de la misma ( $p=0.54$ ), 17 versus 20 días respectivamente.

La media de días de duración del antibiótico se reportó en 3 estudios (Paul et al., 2015; Timbrook et al., 2018; Yoon et al., 2014) con un rango entre 12.4 a 17 días.

En ninguno de los estudios se reportó si hubo persistencia de cultivos positivos a los 5 días.

Y las complicaciones durante el tratamiento que se encontraron fueron la elevación de CPK en 6 pacientes según Timbrook et al., 2018, mientras que Paul et al., 2015 reportó la colonización por Enterobacterales resistentes a carbapenémicos en 8 pacientes, mientras que Yoon et al., 2014 reportó lesión renal aguda, hepatotoxicidad, toxicidad de médula ósea, fiebre y erupción cutánea.

#### **4.6.3 *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos**

Luterbach et al., 2022 comparó colistina frente a ceftazidima/avibactam encontrándose una mortalidad del 52% frente a 9% respectivamente, sin embargo la combinación de ambos antibióticos no registró muertes en el presente estudio de un total de 9 pacientes tratados.

Entre los otros estudios que usaron colistina, se encontró que en el de Liang et al., 2019 el uso de colistina de manera temprana trajo consigo una mortalidad menor en relación con la administración tardía (43.48% vs 82.35% respectivamente,  $p= 0.02$ ). El estudio de Montúfar-Andrade et al., 2016 halló una mortalidad similar con el uso de colistina más otros antibióticos frente a tigeciclina más otros antibióticos (75% vs 73% respectivamente).

Tres estudios usaron carbapenémicos, el de Xiao et al., 2020 comparó meropenem (en monoterapia o en combinación) con tigeciclina (en monoterapia o combinación), asociándose esta última a mayor mortalidad (52.9% frente a 70%); el estudio de Gianella et al., 2018 también comparó el uso de un esquema combinado con carbapenémico en el cual se evidenció una mortalidad del 19.85% versus a un 25.14% del esquema sin carbapenémicos; y

el estudio de Lee et al., 2020 comparó monoterapia (meropenem, cefepime, piperacilina/tazobactam) con terapia combinada (meropenem más colistina o meropenem más amikacina) encontrándose una mortalidad mayor en la monoterapia con un 49.5% en relación a 25.6% (p= 0.002).

Cristina et al., 2018 compara el uso de monoterapia frente a terapia combinada encontrando una mortalidad del 23.07% frente a 16.29% respectivamente, sin embargo, el análisis de mortalidad se lo realizó con los sobrevivientes posterior al resultado de la susceptibilidad de los cultivos. Önal et al., 2023 encontró una mortalidad de 40.7% con el uso de fosfomicina más un antibiótico frente a una mortalidad del 65.7% utilizando fosfomicina más dos antibióticos.

De los 8 estudios, solo 5 mencionan la media de días de estancia hospitalaria (N.-Y. Lee et al., 2020; Liang et al., 2019; Montúfar-Andrade et al., 2016; Önal et al., 2023; Xiao et al., 2020), con un rango que varía desde 15 hasta 57.3 días.

Los datos son más limitados en cuanto a la media de duración de antibiótico, se reporta solo en 2 estudios: Liang et al., 2019 con 11.6 días mientras que Montúfar-Andrade et al., 2016 reporta 15.7 días.

En cuanto a los resultados de persistencia de cultivos positivos a los 5 días, solo se reporta en el estudio de Lee et al., 2020 con un 24.7% en monoterapia frente a un 6.4% en terapia combinada.

En lo que se refiere a complicaciones durante el tratamiento, Önal et al., 2023 presentó hipernatremia en el 27.4% de pacientes seguido de hipocalcemia en el 22.5%, mientras que Montúfar-Andrade et al., 2016 presentó como complicaciones falla renal e ingreso a UCI.

#### **4.6.4 *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos**

Seis de los 7 estudios utilizaron como base colistina en sus esquemas de tratamiento (Angles-Yanqui et al., 2020; Cheng et al., 2015; Kaye et al., 2023; Kim et al., 2019; Pascale et al.,

2021; Paul et al., 2018). Kaye et al., 2023 encontró que la combinación de colistina más imipenem/cilastatina conllevó una mortalidad del 32%, frente a 19% con la terapia de elección sulbactam/durlobactam más imipenem/cilastatina; mientras que Pascale et al., 2021 no encontró diferencia significativa ( $p=0.7$ ) entre la mortalidad con cefiderocol y colistin combinado con otros antibióticos (55% y 58% respectivamente). El estudio de Kim et al., 2019 encontró una mortalidad mayor con una terapia temprana inapropiada 65.6% en comparación a terapia temprana con colistina 48.7%, esta última definida como la administración intravenosa de colistina dentro de los cinco días posteriores a la recolección del hemocultivo. Paul et al., 2018 comparó el uso de colistina en monoterapia versus a colistina más carbapenémico con una mortalidad similar en ambos brazos (43% y 45% respectivamente). El estudio de Cheng et al., 2015 combinó colistina más carbapenémico encontrando una mortalidad del 15 % frente a 35% con el uso de colistina más tigeciclina, aunque sin diferencia significativa ( $p=0.10$ ). Angles-Yanqui et al., 2020 en todos sus comparativos utilizó colistina sumada a un segundo antibacteriano registrando una mortalidad global del 27%, sin que se encuentren datos por cada brazo de comparación.

El único estudio que comparó tigeciclina fue el de Han et al., 2021, encontrando 47.6% de mortalidad con el uso de dosis estándar versus dosis altas con un 44.3% de mortalidad, sin que se registre diferencia significativa.

Entre los otros desenlaces valorados, se encontró que solamente el estudio de Han et al., 2021 registró la media de estancia hospitalaria sin que haya diferencia significativa entre los grupos de dosis altas y estándar de tigeciclina.

Solamente Kim et al., 2019 registró los días de media de duración del antibiótico, en total de 32 días, mientras que Kaye et al., 2023 registraron un rango de 7 a 14 días de hospitalización.

En cuanto a la persistencia de cultivos positivos a los 5 días, el único estudio que reportó este resultado fue el de Paul et al., 2018 con 31% en el grupo de colistina frente a 35% de

colistina más carbapenémico.

En 6 de los 7 estudios se reporta presencia de falla renal durante el tratamiento (Angles-Yanqui et al., 2020; Cheng et al., 2015; Han et al., 2021; Kaye et al., 2023; Pascale et al., 2021; Paul et al., 2018), aunque Angles-Yanqui solo reporta una incidencia de 5.4% de esta complicación, adicionalmente Han et al., 2021 presentó como complicación también la presencia de falla hepática, mientras que Kim et al., 2019 no reportó complicaciones durante los tratamientos.

#### **4.6.5 *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos**

En 2 estudios se analizó el uso de colistina; en el de Hakeam et al., 2022 se comparó con ceftolozano/tazobactam describiendo una mortalidad del 17.6% frente a 41.4% con colistina; el otro estudio en que analizó el uso de colistina fue el de Angles-Yanqui et al., 2020, donde utilizó colistina sumada a un segundo antibacteriano, ya sea carbapenémico o no, registrando una mortalidad global del 14.8%, sin que se encuentren datos de mortalidad específicos. El estudio de Zaidenstein et al., 2018 al tratarse de cepas resistentes a carbapenémicos pero sensibles a otros antibióticos, utilizó la comparación de un betalactámico frente a un no betalactámico encontrándose una mortalidad similar ( $p=0.7$ ) de 61% y 50% respectivamente.

Los días de estancia hospitalaria se registraron solamente en el estudio de Zaidenstein et al., 2018 pero solo en los pacientes que sobrevivieron con una media de 11 días, mientras que la media de días de duración del antibiótico en este mismo estudio fue de 12 para el tratamiento con betalactámicos y 13 para el esquema libre de betalactámicos, siendo similar a lo reportado en el estudio de Angles-Yanqui et al., 2020 con una media de 10.5 días.

El único estudio que registró la persistencia de cultivos positivos a los 5 días fue el de Hakeam et al., 2022, presentando un 23.5% con ceftolozano/tazobactam frente a 13.7% con

colistina. En cuanto a las complicaciones durante el tratamiento, se presentó falla renal en los estudios de Hakeam et al., y en el de Angles-Yanqui et al., 2020 en un 5.4% de los pacientes, mientras que el estudio de Zaidenstein et al., 2018 no reportó ninguna complicación.

## **CAPÍTULO V.**

### **5.1 DISCUSIÓN**

Los gérmenes ESKAPE constituyen un problema de salud sumamente importante, pues los agentes involucrados son la causa principal de infecciones severas asociadas a los cuidados de la salud (Orhan et al., 2024), debido a su fácil transmisión, los múltiples mecanismos de resistencia que poseen, la capacidad que tienen para adaptarse y sobrevivir en diferentes entornos de atención sanitaria, sumado a la diseminación en todo el mundo de cepas de alto riesgo (Miller & Arias, 2024).

Concretamente las bacteriemias representan el 15% de todas las infecciones hospitalarias, entrañando una alta mortalidad (De Prisco et al., 2024), la cual según el estudio de Aguilar et al. puede estimarse en 169000 muertes asociadas a la RAM en 2019 en los 35 países de la Región de las Américas (Aguilar et al., 2023).

Nuestra revisión abarca de una manera global esta problemática, determinando en la medida de lo posible las opciones terapéuticas para su manejo farmacológico, tomando en cuenta el impacto a nivel mundial y su repercusión en nuestro medio, donde solamente logramos incluir 3 estudios en relación a Latinoamérica, con lo que intentamos dar una pauta para futuras investigaciones en los países de recursos económicos limitados y en países donde la investigación acerca de este tema es escasa.

Este estudio analizó la literatura publicada sobre las opciones terapéuticas en un total de 3615 pacientes con patógenos ESKAPE multirresistentes de 22 estudios elegibles, se encontró un porcentaje mayor de bacteriemia en la población masculina 64.78%, lo que coincide con lo observado por De Prisco et al. y por Mohus et al., este último encontró además, que los hombres tenían un 41% más de riesgo de bacteriemia por primera vez que las mujeres, y un incremento en la mortalidad (De Prisco et al., 2024; Mohus et al., 2022).

Las bacteriemias por microorganismos ha influido negativamente en el resultado clínico de los pacientes tanto en la mortalidad, así como en estadías hospitalarias prolongadas como lo reporta Leal et al., 2019, donde el 73.2% de los pacientes con gérmenes MDR, presentó una estancia mayor a 14 días, en nuestra revisión la estancia hospitalaria incluso se amplió a 57 días (Önal et al., 2023). Este estudio no abarcó el impacto en costos, sin embargo, a nivel de la región se ha visto un incremento significativo en este aspecto descrito en estudios realizados en países cercanos, como Colombia con un exceso de costo de 4309 dólares en el tratamiento por paciente (Lemos et al., 2014), en Argentina fueron 2619 dólares adicionales por las infecciones del torrente sanguíneo (Rosenthal et al., 2003) y en Chile un estudio reportó que en el mismo tipo de infección, se presentó un gasto adicional de 7000 dólares (Vergara & Fica, 2015), estos valores no coinciden con lo reportado en Ecuador en el cual el gasto adicional fue menor, calculándose un total de 603 dólares por cada infección del torrente sanguíneo (Organización Panamericana de la Salud, 2003).

En entornos de recursos limitados, se siguen utilizando antibióticos diversos, en nuestro trabajo, Patel et al. describe a daptomicina como una alternativa para *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, sin presentar diferencias en la mortalidad en relación a linezolid (Patel et al., 2016), que coincide con lo presentado por Casapao et al., aunque este último mostró una dosis superior (8 mg/kg/día) (Casapao et al., 2013).

Otra bacteria gram positiva de nuestro estudio, el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, se ha proyectado como un problema en crecimiento, con incremento de la mortalidad en relación a la de *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (Joo et al., 2019), por lo que en entornos donde no se cuenta con vancomicina, la terapéutica antibiótica alternativa es vital, y en nuestro estudio, solo Guthridge et al., usó como terapia base a las lincosamidas en pacientes sin endocarditis, presentando una mortalidad baja tanto en el análisis univariado como multivariado, además indican como ventaja que no requiere control

terapéutico del fármaco, lo cual es importante en entornos donde tanto la obtención del fármaco de elección, así como el control de niveles plasmáticos de vancomicina puede ser un gran problema. Otro antibiótico utilizado para tratar bacteriemias por SARM fue el trimetoprim/sulfametoxazol descrito por Paul et al., aunque con una mortalidad mayor con relación a vancomicina, por lo que se hace necesario el plantear estudios aleatorizados teniendo en cuenta que la mayoría de los aislados de *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes a nivel mundial mantienen su sensibilidad al trimetoprim/sulfametoxazol, un antibiótico ampliamente disponible y barato (Recht et al., 2025).

La teicoplanina fue otro de los antibióticos alternativos estudiados para SARM, encontrándose una mortalidad similar en comparación a vancomicina en el estudio de Yoon et al., que coincide con estudios previos realizados donde se encontró una tasa de éxito del 85% frente al 75% con vancomicina, beneficiándose además de una menor nefrotoxicidad que la presentada con esta última (Liu et al., 1996).

Para las bacterias ESKAPE gram negativas, la principal terapia alternativa estudiada fue colistina en combinación con otros antibióticos, a pesar de lo cual, la mortalidad sigue siendo alta como lo evidenció Di Bella et al., particular que también se resalta en la guía de la IDSA, 2024, en la que no se recomienda a colistina como base del tratamiento de las infecciones causadas por Enterobacterales multirresistentes, pues incrementa la nefrotoxicidad y la mortalidad (Tamma et al., 2024), lo que coincide con lo encontrado en nuestro trabajo, donde la mortalidad incluso alcanzó un 52% en comparación con el tratamiento de elección (Luterbach et al., 2022). En nuestro estudio no se obtuvieron trabajos en relación con *Enterobacter cloacae*, sin embargo, las pautas de tratamiento se extrapolan a todos los Enterobacterales con resistencia a carbapenémicos (Tamma et al., 2024), aunque no lo pudimos analizar en nuestra revisión por la escasez de estudios específicos.

Tomando en cuenta lo descrito en la presente revisión, hay que recalcar la importancia de realizar una terapia antibiótica dirigida a los perfiles de susceptibilidad bacteriana, lo que realza la importancia de nuestro estudio al demostrar opciones terapéuticas viables en entornos de limitados recursos. Se encontró en este sentido varias opciones, las mismas se ajustaron según cada caso a disponibilidad de medicamentos en los centros hospitalarios, así como a los perfiles de resistencia reportados. En la literatura se demuestra una clara superioridad de los tratamientos de primera línea y los nuevos betalactámicos, como lo demuestra Shields et al. en la terapéutica de bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos encontrándose una mayor tasa de supervivencia a los 30 y 90 días en pacientes que recibieron ceftazidima/avibactam 92%, frente a los pacientes tratados con carbapenémicos más aminoglucósido o carbapenémico más colistina 69% y 55% respectivamente. El éxito clínico también fue superior en el grupo de ceftazidima/avibactam que con otros esquemas con una diferencia significativa ( $p = 0.006$ ) (Shields et al., 2017).

Existen otros estudios en los que no se encontró diferencia entre el tratamiento de elección y la terapia alternativa, Pinilla-Rello et al. describe el tratamiento para infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y extremadamente resistente en varios focos, incluyendo bacteriemia, comparó a ceftolozano/tazobactam versus aminoglucósido más colistina, y se encontró que no existió diferencia estadística en la mortalidad a los 30 días, pero si una mayor incidencia de lesión renal aguda en el grupo de combinación de aminoglucósido más colistina 17.2% en comparación con lo reportado en el grupo de ceftolozano/tazobactam 4.3% (Pinilla-Rello et al., 2021). Estos resultados posiblemente pudieron estar sesgados por el tipo de población, pues en el grupo de ceftolozano/tazobactam, los pacientes se encontraban más críticamente enfermos, lo cual contrasta con lo encontrado por Hakeam et al., donde la mortalidad en los pacientes que recibieron

ceftolozano/tazobactam fue del 17.6% frente a 41.4% en el grupo de colistina (Hakeam et al., 2022).

Para las infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, los tratamientos alternativos lo constituyen colistina en monoterapia o asociado a otro fármaco activo, esto se observó en seis de los siete estudios de nuestra revisión, donde la mortalidad alcanzó un máximo de 58 % (Pascale et al., 2021), comparada con una mortalidad de 19% en el caso de la terapia de elección (sulbactam/durlobactam más imipenem/cilastatina) (Kaye et al., 2023), el cual se incluyó en la elaboración de la guía de la IDSA 2024 (Tamma et al., 2024).

En este sentido las alternativas terapéuticas con antibióticos activos combinados en caso de no existir acceso a terapias de primera línea probadas, no reemplazan bajo ningún contexto a las mismas, debido a que están asociadas con mayor mortalidad y efectos adversos, por lo que se deben considerar una opción válida más no la ideal, y se deberá en la medida de lo posible dirigirla siempre basados en la gravedad de la infección, el foco infeccioso y las pruebas de susceptibilidad disponibles.

## **CAPITULO VI**

### **6.1 CONCLUSIONES**

Los resultados de los estudios analizados en esta revisión muestran variabilidad al intentar determinar la mejor alternativa terapéutica para las infecciones causadas por los patógenos ESKAPE, sin embargo, podemos mostrar un panorama en lo concerniente a lo utilizado en países donde no se cuenta con los antibióticos de primera línea, ya sea por su costo o por la falta de políticas para su obtención.

Los estudios seleccionados demostraron que investigadores de muchos países están enfocados en el desarrollo de estrategias alternativas para tratar las infecciones causadas por estos microorganismos, entre las cuales han predominado los esquemas combinatorios de fármacos, como lo hemos manifestado en nuestros resultados.

Mucha de la información no fue recabada de estudios efectuados en países de recursos medianos y bajos, por la limitada investigación existente en este tema, sin embargo, los datos fueron obtenidos de estudios de países con economías altas que incluso no contaban con la medicación de primera línea o que hicieron trabajos de comparación con las alternativas, por lo que podemos extrapolarlos para guiarnos en el manejo de infecciones del torrente sanguíneo en entornos de recursos medianos y bajos, en los que no se cuente con la primera línea de tratamiento como se lo ha mostrado en esta revisión.

### **6.2 RECOMENDACIONES**

- Preferir terapias de primera línea en caso de estar disponibles por la elevada mortalidad que representan las terapias alternativas.
- Mejorar la obtención de datos y su sistematización como medida inicial para impulsar trabajos de investigación acerca de la resistencia antimicrobiana en gérmenes ESKAPE.

- Incentivar la investigación en todos los ámbitos (comunitario y hospitalario), que nos permita tener un diagnóstico situacional adecuado, acorde a nuestra realidad como país y poder determinar opciones terapéuticas válidas aplicables a nuestro entorno.

### **6.3 LIMITACIONES**

- La primera limitante fue la escasa información en cuanto a estudios desarrollados en países de escasos recursos, lo que provocó que solo pocos trabajos de dichos países pudieran integrarse a nuestro estudio a pesar de la búsqueda exhaustiva en diversas bases de datos.
- Otro obstáculo en nuestro estudio fue la falta de información específica para nuestro tema, debido a que el abordaje principal en todos los estudios no fue la agrupación de infecciones por gérmenes ESKAPE como tal, sino que se buscó la información por cada bacteria con el perfil de resistencia seleccionado.
- A pesar de que la bacteriemia es una de las infecciones más incidentes en los hospitales, la mayoría de los abordajes estaba encaminado a infecciones respiratorias, específicamente asociadas a la ventilación mecánica.
- El tipo de estudios recopilados, en su mayoría son estudios observacionales, lo que representa un desafío como registros incompletos y variaciones en la presentación de sus resultados, solo se contó con tres ensayos clínicos, que permitieron dar recomendaciones de tratamiento muy escasos.
- Los estudios incluidos tuvieron un número limitado de pacientes, y la diversidad clínica entre estos estudios puede afectar la generalización de nuestros resultados.
- Los estudios reclutados en la revisión contaron con intervenciones diferentes cada uno, entre las que tenemos seis bacterias, con esquemas terapéuticos variados y distintas dosis y combinaciones antibióticas en cada una, por lo que el análisis de heterogeneidad fue imposible en este caso, sin el consiguiente desarrollo de metaanálisis.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdi, S. N., Ghotaslou, R., Ganbarov, K., Mobed, A., Tanomand, A., Yousefi, M., Asgharzadeh, M., & Kafil, H. S. (2020). Acinetobacter baumannii Efflux Pumps and Antibiotic Resistance. *Infection and Drug Resistance*, *13*, 423–434. <https://doi.org/10.2147/IDR.S228089>
- Abukhalil, A. D., Barakat, S. A., Mansour, A., Al-Shami, N., & Naseef, H. (2024). ESKAPE Pathogens: Antimicrobial Resistance Patterns, Risk Factors, and Outcomes a Retrospective Cross-Sectional Study of Hospitalized Patients in Palestine. *Infection and Drug Resistance*, *17*, 3813–3823. <https://doi.org/10.2147/IDR.S471645>
- Acosta-España, J. D., Satán Salazar, C., Suaste, K., Luna, C., & Rodriguez-Morales, A. J. (2023). Unmasking carbapenemases molecular patterns in Ecuador: An analysis of Gram-negative bacteria, 2014–2022. *New Microbes and New Infections*, *56*, 101211. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2023.101211>
- Adhikari, B., Parajuli, P., & Lippmann, S. (2025). Countering antimicrobial resistance. *Pulmonology*, *31*(1), 2411807. <https://doi.org/10.1080/25310429.2024.2411807>
- Aguilar, G. R., Swetschinski, L. R., Weaver, N. D., Ikuta, K. S., Mestrovic, T., Gray, A. P., Chung, E., Wool, E. E., Han, C., Hayoon, A. G., Araki, D. T., Abdollahi, A., Abu-Zaid, A., Adnan, M., Agarwal, R., Dehkordi, J. A., Aravkin, A. Y., Areda, D., Azzam, A. Y., ... Naghavi, M. (2023). The burden of antimicrobial resistance in the Americas in 2019: A cross-country systematic analysis. *The Lancet Regional Health – Americas*, *25*. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100561>
- Aloke, C., & Achilonu, I. (2023). Coping with the ESKAPE pathogens: Evolving strategies, challenges and future prospects. *Microbial Pathogenesis*, *175*, 105963. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105963>
- Angles-Yanqui, E., Chumbes-Pérez, J., & Huaranga-Marcelo, J. (2020). Colistina en el tratamiento de infecciones por pseudomonas aeruginosa y acinetobacter baumannii extensivamente resistentes (XDR) en un hospital de tercer nivel. *Infectio*, 201–207.

- Benkő, R., Gajdács, M., Matuz, M., Bodó, G., Lázár, A., Hajdú, E., Papfalvi, E., Hannauer, P., Erdélyi, P., & Pető, Z. (2020). Prevalence and Antibiotic Resistance of ESKAPE Pathogens Isolated in the Emergency Department of a Tertiary Care Teaching Hospital in Hungary: A 5-Year Retrospective Survey. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(9), 624.  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics9090624>
- Bereanu, A.-S., Bereanu, R., Mohor, C., Vintilă, B. I., Codru, I. R., Olteanu, C., & Sava, M. (2024). Prevalence of Infections and Antimicrobial Resistance of ESKAPE Group Bacteria Isolated from Patients Admitted to the Intensive Care Unit of a County Emergency Hospital in Romania. *Antibiotics*, 13(5), 400. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13050400>
- Bernal, P., Molina-Santiago, C., Daddaoua, A., & Llamas, M. A. (2013). Antibiotic adjuvants: Identification and clinical use. *Microbial Biotechnology*, 6(5), 445–449.  
<https://doi.org/10.1111/1751-7915.12044>
- Caicedo-Ochoa, E. Y., Urrutia-Gómez, J. A., Fernández-Niño, D. S., Guío-Guerra, S. A., Méndez-Fandiño, Y. R., Caicedo-Ochoa, E. Y., Urrutia-Gómez, J. A., Fernández-Niño, D. S., Guío-Guerra, S. A., & Méndez-Fandiño, Y. R. (2017). Tratamiento de la bacteriemia por enterococo resistente a vancomicina con daptomicina versus linezolid: Revisión sistemática y metanálisis. *Iatreia*, 30(1), 5–20. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.v30n1a01>
- Calderón-Parra, J., Moral, S. de la F., & Santiago, A. D. de. (2022). Protocolo para el manejo de las infecciones graves por *Staphylococcus aureus*. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(50), 2937–2944. <https://doi.org/10.1016/j.med.2022.02.023>
- Camacho, L. (2023). Resistencia bacteriana, una crisis actual. *Revista Española de Salud Pública*, 97.  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1135-57272023000100307&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1135-57272023000100307&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Casapao, A. M., Kullar, R., Davis, S. L., Levine, D. P., Zhao, J. J., Potoski, B. A., Goff, D. A., Crank, C. W., Segreti, J., Sakoulas, G., Cosgrove, S. E., & Rybak, M. J. (2013). Multicenter Study of High-Dose Daptomycin for Treatment of Enterococcal Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(9), 4190–4196. <https://doi.org/10.1128/AAC.00526-13>
- Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). (2019). *Antibiotic resistance threats in the United*

- States, 2019. <https://doi.org/10.15620/cdc:82532>
- Chang, R. Y. K., Nang, S. C., Chan, H.-K., & Li, J. (2022). Novel antimicrobial agents for combating antibiotic-resistant bacteria. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 187, 114378. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114378>
- Chávez-Jacobo, V. M. (2020). La batalla contra las superbacterias: No más antimicrobianos, no hay ESKAPE. *TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 23. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2020.0.202>
- Chen, J., & Novick, R. P. (2009). Phage-mediated intergeneric transfer of toxin genes. *Science (New York, N.Y.)*, 323(5910), 139–141. <https://doi.org/10.1126/science.1164783>
- Cheng, A., Chuang, Y.-C., Sun, H.-Y., Sheng, W.-H., Yang, C.-J., Liao, C.-H., Hsueh, P.-R., Yang, J.-L., Shen, N.-J., Wang, J.-T., Hung, C.-C., Chen, Y.-C., & Chang, S.-C. (2015). Excess Mortality Associated With Colistin-Tigecycline Compared With Colistin-Carbapenem Combination Therapy for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia: A Multicenter Prospective Observational Study. *Critical Care Medicine*, 43(6), 1194–1204. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000933>
- Chinemerem Nwobodo, D., Ugwu, M. C., Oliseloke Anie, C., Al-Ouqaili, M. T. S., Chinedu Ikem, J., Victor Chigozie, U., & Saki, M. (2022). Antibiotic resistance: The challenges and some emerging strategies for tackling a global menace. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(9), e24655. <https://doi.org/10.1002/jcla.24655>
- Clegg, S., & Murphy, C. N. (2016). Epidemiology and Virulence of *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiology Spectrum*, 4(1). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.UTI-0005-2012>
- Cook, D. A., & Reed, D. A. (2015). Appraising the quality of medical education research methods: The Medical Education Research Study Quality Instrument and the Newcastle-Ottawa Scale-Education. *Academic Medicine: Journal of the Association of American Medical Colleges*, 90(8), 1067–1076. <https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000000786>
- Cristina, M. L., Alicino, C., Sartini, M., Faccio, V., Spagnolo, A. M., Bono, V. D., Cassola, G., De Mite, A. M., Crisalli, M. P., Ottria, G., Schinca, E., Pinto, G. L., Bottaro, L. C., Viscoli, C., Orsi, A., Giacobbe, D. R., Icardi, G., & Genoan *Klebsiella pneumoniae* research group.

- (2018). Epidemiology, management, and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in hospitals within the same endemic metropolitan area. *Journal of Infection and Public Health*, *11*(2), 171–177.  
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.06.003>
- De Oliveira, D. M. P., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N. A., Schembri, M. A., Beatson, S. A., Paterson, D. L., & Walker, M. J. (2020). Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*, *33*(3), e00181-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19>
- De Prisco, M., Manente, R., Santella, B., Serretiello, E., Dell'Annunziata, F., Santoro, E., Bernardi, F., F., D'Amore, C., Perrella, A., Pagliano, P., Boccia, G., Franci, G., & Folliero, V. (2024). Impact of ESKAPE Pathogens on Bacteremia: A Three-Year Surveillance Study at a Major Hospital in Southern Italy. *Antibiotics*, *13*(9), 901.  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics13090901>
- Di Bella, S., Giacobbe, D. R., Maraolo, A. E., Viaggi, V., Luzzati, R., Bassetti, M., Luzzaro, F., & Principe, L. (2021). Resistance to ceftazidime/avibactam in infections and colonisations by KPC-producing Enterobacterales: A systematic review of observational clinical studies. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, *25*, 268–281.  
<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.04.001>
- Effah, C. Y., Sun, T., Liu, S., & Wu, Y. (2020). *Klebsiella pneumoniae*: An increasing threat to public health. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, *19*(1), 1.  
<https://doi.org/10.1186/s12941-019-0343-8>
- Founou, R. C., Founou, L. L., & Essack, S. Y. (2017). Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, *12*(12), e0189621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189621>
- Friedrich, A. W. (2019). Control of hospital acquired infections and antimicrobial resistance in Europe: The way to go. *Wiener Medizinische Wochenschrift (1946)*, *169*(Suppl 1), 25–30.  
<https://doi.org/10.1007/s10354-018-0676-5>
- García-Solache, M., & Rice, L. B. (2019). The Enterococcus: A Model of Adaptability to Its Environment. *Clinical Microbiology Reviews*, *32*(2), e00058-18.

<https://doi.org/10.1128/CMR.00058-18>

- Giannella, M., Trecarichi, E. M., Giacobbe, D. R., De Rosa, F. G., Bassetti, M., Bartoloni, A., Bartoletti, M., Losito, A. R., Del Bono, V., Corcione, S., Tedeschi, S., Raffaelli, F., Saffioti, C., Spanu, T., Rossolini, G. M., Marchese, A., Ambretti, S., Cauda, R., Viscoli, C., ... Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva (ISGRI-SITA). (2018). Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *51*(2), 244–248. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.08.019>
- Giono-Cerezo, S., Santos-Preciado, J. I., Morfín-Otero, M. del R., Torres-López, F. J., & Alcántar-Curiel, M. D. (2020). Antimicrobial resistance. Its importance and efforts to control it. *Gaceta Médica de México*, *156*(2). <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000358>
- Global Antibiotic Research & Development Partnership, & Organización Mundial de la Salud. (2024). *Policy and regulatory interventions to address antibiotic shortages in low and middleincome countries*. <https://gardp.org/publications/policy-and-regulatory-interventions-to-address-antibiotic-shortages-in-low-and-middle-income-countries/>
- González-Bello, C. (2017). Antibiotic adjuvants – A strategy to unlock bacterial resistance to antibiotics. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *27*(18), 4221–4228. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.08.027>
- Guthridge, I., Smith, S., Law, M., Binotto, E., & Hanson, J. (2021). Efficacy and Safety of Intravenous Lincosamide Therapy in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *65*(9), e0034321. <https://doi.org/10.1128/AAC.00343-21>
- Hakeam, H. A., Askar, G., Al Sulaiman, K., Mansour, R., Al Qahtani, M. M., Abbara, D., Aldhayyan, N., Dyab, N., Afaneh, L., Islami, M., & Al Duhailib, Z. (2022). Treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia using ceftolozane-tazobactam-based or colistin-based antibiotic regimens: A multicenter retrospective study. *Journal of Infection and Public Health*, *15*(10), 1081–1088. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.08.020>

- Han, H., Qin, W., Zheng, Y., Cao, D., Lu, H., Zhang, L., Cui, Y., Hu, Y., Li, W., Guo, H., Wu, D., Li, C., Wang, H., & Chen, Y. (2021). High-Dose versus Standard-Dose Tigecycline Treatment of Secondary Bloodstream Infections Caused by Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: An Observational Cohort Study. *Infection and Drug Resistance*, *14*, 3837–3848. <https://doi.org/10.2147/IDR.S322803>
- Houang, E. T., Sormunen, R. T., Lai, L., Chan, C. Y., & Leong, A. S. (1998). Effect of desiccation on the ultrastructural appearances of *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter lwoffii*. *Journal of Clinical Pathology*, *51*(10), 786–788. <https://doi.org/10.1136/jcp.51.10.786>
- Huy, T. X. N. (2024). Overcoming *Klebsiella pneumoniae* antibiotic resistance: New insights into mechanisms and drug discovery. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, *13*(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s43088-024-00470-4>
- Jonas, Olga, Irwin, A., Berthe, F. C. J., Le Gall, F., & Marquez, P. (2017, marzo). *Drug-resistant infections: A threat to our economic future (Vol. 2 of 2): Final report (English)*. *HNP/Agriculture Global Antimicrobial Resistance Initiative Washington, D.C. : World Bank Group*. <https://documents1.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/pdf/final-report.pdf>
- Joo, E.-J., Park, D. A., Kang, C.-I., Chung, D. R., Song, J.-H., Lee, S. M., & Peck, K. R. (2019). Reevaluation of the impact of methicillin-resistance on outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *The Korean Journal of Internal Medicine*, *34*(6), 1347–1362. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.098>
- Katrina Perehudoff, S., Toebes, B., & Hogerzeil, H. (2016). Essential Medicines in National Constitutions: Progress Since 2008. *Health and Human Rights*, *18*(1), 141–156.
- Kaye, K. S., Shorr, A. F., Wunderink, R. G., Du, B., Poirier, G. E., Rana, K., Miller, A., Lewis, D., O'Donnell, J., Chen, L., Reinhart, H., Srinivasan, S., Isaacs, R., & Altarac, D. (2023). Efficacy and safety of sulbactam-durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex: A multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, non-inferiority clinical trial (ATTACK). *The Lancet. Infectious Diseases*, *23*(9), 1072–1084. <https://doi.org/10.1016/S1473->

- Keenan, K., Kiffer, C. R. V., Carmo, É. V. S., Corrêa, J. S., de Abreu, A. L., Massuda, A., Gales, A. C., & Colombo, A. L. (2025). Antimicrobial resistance burden estimates from the bottom-up: Research priorities for estimating the impact of antimicrobial resistance in Brazil. *IJID Regions*, *14*, 100558. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2024.100558>
- Khumra, S., Mahony, A. A., Devchand, M., Walker, S. T., Garrett, K., Grayson, M. L., & Trubiano, J. A. (2019). Counting the cost of critical antibiotic shortages. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *74*(1), 273–275. <https://doi.org/10.1093/jac/dky410>
- Kim, T., Park, K. H., Yu, S. N., Park, S. Y., Park, S. Y., Lee, Y. M., Jeon, M. H., Choo, E. J., Kim, T. H., Lee, M. S., & Lee, E. (2019). Early Intravenous Colistin Therapy as a Favorable Prognostic Factor for 28-day Mortality in Patients with CRAB Bacteremia: A Multicenter Propensity Score-Matching Analysis. *Journal of Korean Medical Science*, *34*(39), e256. <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e256>
- Kristich, C. J., Rice, L. B., & Arias, C. A. (2014). Enterococcal Infection—Treatment and Antibiotic Resistance. En M. S. Gilmore, D. B. Clewell, Y. Ike, & N. Shankar (Eds.), *Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*. Massachusetts Eye and Ear Infirmary. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190420/>
- Leal, H. F., Azevedo, J., Silva, G. E. O., Amorim, A. M. L., de Roma, L. R. C., Arraes, A. C. P., Gouveia, E. L., Reis, M. G., Mendes, A. V., de Oliveira Silva, M., Barberino, M. G., Martins, I. S., & Reis, J. N. (2019). Bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: Epidemiological, clinical and microbiological features. *BMC Infectious Diseases*, *19*, 609. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4265-z>
- Lee, A. S., de Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S., Peschel, A., & Harbarth, S. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews. Disease Primers*, *4*, 18033. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.33>
- Lee, C.-R., Lee, J. H., Park, M., Park, K. S., Bae, I. K., Kim, Y. B., Cha, C.-J., Jeong, B. C., & Lee, S. H. (2017). Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Frontiers in Cellular and Infection*

*Microbiology*, 7, 55. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055>

- Lee, N.-Y., Tsai, C.-S., Syue, L.-S., Chen, P.-L., Li, C.-W., Li, M.-C., & Ko, W.-C. (2020). Treatment Outcome of Bacteremia Due to Non-Carbapenemase-producing Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Role of Carbapenem Combination Therapy. *Clinical Therapeutics*, 42(3), e33–e44. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.01.004>
- Lemos, E. V., de la Hoz, F. P., Alvis, N., Einarson, T. R., Quevedo, E., Castañeda, C., Leon, Y., Amado, C., Cañon, O., & Kawai, K. (2014). Impact of carbapenem resistance on clinical and economic outcomes among patients with *Acinetobacter baumannii* infection in Colombia. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 20(2), 174–180. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12251>
- Liang, Q., Huang, M., & Xu, Z. (2019). Early use of polymyxin B reduces the mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases: An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 23(1), 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.12.004>
- Liu, C. Y., Lee, W. S., Fung, C. P., Cheng, N. C., Liu, C. L., Yang, S. P., & Chen, S. L. (1996). Comparative Study of Teicoplanin vs Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteraemia. *Clinical Drug Investigation*, 12(2), 80–87. <https://doi.org/10.2165/00044011-199612020-00003>
- Luterbach, C. L., Qiu, H., Hanafin, P. O., Sharma, R., Piscitelli, J., Lin, F.-C., Ilomaki, J., Cober, E., Salata, R. A., Kalayjian, R. C., Watkins, R. R., Doi, Y., Kaye, K. S., Nation, R. L., Bonomo, R. A., Landersdorfer, C. B., van Duin, D., Rao, G. G., & Antibacterial Resistance Leadership Group. (2022). A Systems-Based Analysis of Mono- and Combination Therapy for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66(10), e0059122. <https://doi.org/10.1128/aac.00591-22>
- MacNair, C. R., Rutherford, S. T., & Tan, M.-W. (2024). Alternative therapeutic strategies to treat antibiotic-resistant pathogens. *Nature Reviews Microbiology*, 22(5), 262–275. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00993-0>

- Mancuso, G., Midiri, A., Gerace, E., & Biondo, C. (2021). Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens*, *10*(10), 1310. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101310>
- Marin, G. H., Giangreco, L., Lichtenberger, P., Dorati, C., Mordujovich-Buschiazso, P., Rojas-Cortés, R., Ramón-Pardo, P., Marín, D., & Castro, J. L. (2025). Implementing national antimicrobial consumption in Latin America and the Caribbean: Opportunities and lessons learned. *Epidemiology and Infection*, *153*, e11. <https://doi.org/10.1017/S0950268824001237>
- Martinez, J. L. (2014). General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discovery Today. Technologies*, *11*, 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2014.02.001>
- Mendelson, M., Lewnard, J. A., Sharland, M., Cook, A., Pouwels, K. B., Alimi, Y., Mpundu, M., Wesangula, E., Weese, J. S., Røttingen, J.-A., & Laxminarayan, R. (2024). Ensuring progress on sustainable access to effective antibiotics at the 2024 UN General Assembly: A target-based approach. *The Lancet*, *403*(10443), 2551–2564. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01019-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01019-5)
- Miller, W. R., & Arias, C. A. (2024). ESKAPE pathogens: Antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics. *Nature Reviews Microbiology*, *22*(10), 598–616. <https://doi.org/10.1038/s41579-024-01054-w>
- Mohus, R. M., Gustad, L. T., Furberg, A.-S., Moen, M. K., Liyanarachi, K. V., Askim, Å., Åsberg, S. E., DeWan, A. T., Rogne, T., Simonsen, G. S., Nilsen, T. I. L., Åsvold, B. O., Damås, J. K., & Solligård, E. (2022). Explaining sex differences in risk of bloodstream infections using mediation analysis in the population-based HUNT study in Norway. *Scientific Reports*, *12*, 8436. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12569-8>
- Montúfar-Andrade, F. E., Mesa-Navas, M., Aguilar-Londoño, C., Saldarriaga-Acevedo, C., Quiroga-Echeverr, A., Builes-Montaña, C. E., Villa-Franco, J. P., Zuleta-Tobon, J. J., Montúfar-Pantoja, M. C., Monsalve, M. A., & Hernández, C. (2016). Experiencia clínica con infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, en una institución de enseñanza universitaria en Medellín, Colombia. *Infectio*, *20*(1), 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2015.07.003>
- Mulani, M. S., Kamble, E. E., Kumkar, S. N., Tawre, M. S., & Pardesi, K. R. (2019). Emerging

- Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Frontiers in Microbiology*, 10, 539. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>
- Murray, C. J. L., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Aguilar, G. R., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., Hamadani, B. H. K., Kumaran, E. A. P., McManigal, B., ... Naghavi, M. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Navidinia, M. (2016). The clinical importance of emerging ESKAPE pathogens in nosocomial infections. *Archives of Advances in Biosciences*, 7(3), Article 3. <https://doi.org/10.22037/jps.v7i3.12584>
- Önal, U., Tüzemen, N. Ü., Kaya, P. K., İşçimen, R., Girgin, N. K., Özakin, C., Kahveci, F. Ş., & Akalın, H. (2023). Evaluation of the combination treatments with intravenous fosfomycin for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Revista Da Associacao Medica Brasileira (1992)*, 69(11), e20230727. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20230727>
- Organización Mundial de la Salud. (2014). *Informe mundial sobre vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- Organización Mundial de la Salud. (2017). *La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos*. <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- Organización Mundial de la Salud. (2018, diciembre). *Meeting Report Antibiotic Shortages: Magnitude, Causes and Possible Solutions. Norwegian Directorate of Health, Oslo, Norway 10-11 December 2018*. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/311288/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.02-eng.pdf?sequence=1>
- Organización Mundial de la Salud. (2020). *Global progress report on wash in health care facilities. Fundamentals first*. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/337604/9789240017542-eng.pdf?sequence=1>

- Organización Mundial de la Salud, Organización Mundial de Sanidad Animal, & Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. (2021). *La resistencia a los antimicrobianos y el marco de cooperación de las Naciones Unidas para el desarrollo sostenible*. <https://www.woah.org/app/uploads/2021/10/unsdcf-amr-guidance-web-final-es.pdf>
- Organización Panamericana de la Salud. (2003). *Costo de la infección nosocomial en nueve países de América Latina*. [https://www.pediatrica.gob.mx/archivos/burbuja/12\\_Costo\\_de\\_IAAS\\_en\\_Latinoamerica.pdf](https://www.pediatrica.gob.mx/archivos/burbuja/12_Costo_de_IAAS_en_Latinoamerica.pdf)
- Organización Panamericana de la Salud. (2020, octubre 16). *Magnitud y tendencias de la resistencia a los antimicrobianos en América Latina. ReLAVRA 2014, 2015, 2016. Informe resumido—OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud*. <https://www.paho.org/en/documents/magnitude-and-trends-antimicrobial-resistance-latin-america-relavra-2014-2015-2016>
- Organización Panamericana de la Salud. (2023). *Investigación operativa para el abordaje de la resistencia a los antimicrobianos*. <https://journal.paho.org/es/numeros-especiales/investigacion-operativa-para-abordaje-resistencia-antimicrobianos#:~:text=En%20Am%C3%A9rica%20Latina%20y%20el,d%C3%B3lares%20para%20el%20a%C3%B1o%202050>.
- Organización Panamericana de la Salud. (2024, julio 10). *OMS actualiza lista de patógenos resistentes*. <https://www.paho.org/es/noticias/10-7-2024-oms-actualiza-lista-patogenos-resistentes>
- Orhan, Z., Kirişci, Ö., Doğaner, A., Altun, M., Küçük, B., & Aral, M. (2024). Antibiotic Resistance Trends in ESKAPE Pathogens Isolated at a Health Practice and Research Hospital: A Five-Year Retrospective Study. *Journal of Infection in Developing Countries*, 18(12), 1899–1908. <https://doi.org/10.3855/jidc.19592>
- Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, P., & Boutron, I. (2021). Declaración PRISMA 2020: Una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790–799. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>

- Pascale, R., Pasquini, Z., Bartoletti, M., Caiazzo, L., Fornaro, G., Bussini, L., Volpato, F., Marchionni, E., Rinaldi, M., Trapani, F., Temperoni, C., Gaibani, P., Ambretti, S., Barchiesi, F., Viale, P., & Giannella, M. (2021). Cefiderocol treatment for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in the ICU during the COVID-19 pandemic: A multicentre cohort study. *JAC-Antimicrobial Resistance*, 3(4), dlab174.  
<https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab174>
- Patel, K., Kabir, R., Ahmad, S., & Allen, S. L. (2016). Assessing outcomes of adult oncology patients treated with linezolid versus daptomycin for bacteremia due to vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Journal of Oncology Pharmacy Practice: Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 22(2), 212–218.  
<https://doi.org/10.1177/1078155214556523>
- Paul, M., Bishara, J., Yahav, D., Goldberg, E., Neuberger, A., Ghanem-Zoubi, N., Dickstein, Y., Nseir, W., Dan, M., & Leibovici, L. (2015). Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: Randomised controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 350, h2219.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.h2219>
- Paul, M., Daikos, G. L., Durante-Mangoni, E., Yahav, D., Carmeli, Y., Benattar, Y. D., Skiada, A., Andini, R., Eliakim-Raz, N., Nutman, A., Zusman, O., Antoniadou, A., Pafundi, P. C., Adler, A., Dickstein, Y., Pavleas, I., Zampino, R., Daitch, V., Bitterman, R., ... Leibovici, L. (2018). Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: An open-label, randomised controlled trial. *The Lancet. Infectious Diseases*, 18(4), 391–400. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30099-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30099-9)
- Périchon, B., & Courvalin, P. (2009). VanA-type vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(11), 4580–4587.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.00346-09>
- Pinilla-Rello, A., Huarte-Lacunza, R., Martínez, A. M., Cazorla-Poderoso, L., Pereira-Blanco, O., Pérez-Moreno, M., Larrodé-Leciñena, I., Rosa María Martínez, Á., & López-Calleja, A. I. (2021). Estudio de utilización en práctica clínica real de ceftolozano/tazobactam frente a

- aminoglucósidos y/o colistina en el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista Española de Quimioterapia*, 34(5), 441–449. <https://doi.org/10.37201/req/006.2021>
- Pogue, J. M., Kaye, K. S., Cohen, D. A., & Marchaim, D. (2015). Appropriate antimicrobial therapy in the era of multidrug-resistant human pathogens. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 21(4), 302–312. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.12.025>
- Ramos, S., Silva, V., Dapkevicius, M. de L. E., Igrejas, G., & Poeta, P. (2020). Enterococci, from Harmless Bacteria to a Pathogen. *Microorganisms*, 8(8), 1118. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8081118>
- Rayner, C., & Munckhof, W. J. (2005). Antibiotics currently used in the treatment of infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Internal Medicine Journal*, 35 Suppl 2, S3-16. <https://doi.org/10.1111/j.1444-0903.2005.00976.x>
- Rayyan software. (s/f). Recuperado el 10 de febrero de 2025, de <https://new.rayyan.ai/>
- Recht, J., Evans, T. J., Chansamouth, V., Phommasone, K., Mayxay, M., & Ashley, E. A. (2025). Which trial do we need? A pragmatic randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole vs. vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia in low-resource settings. *Clinical Microbiology and Infection*, 31(1), 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.07.018>
- Reygaert, W. C. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482–501. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
- Rice, L. B. (2008). Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. *The Journal of Infectious Diseases*, 197(8), 1079–1081. <https://doi.org/10.1086/533452>
- Rosenthal, V., Guzmán, S., & Migone, O. (2003). *Costo de las infecciones nosocomiales en dos Unidades de Cuidados Intensivos de un hospital privado de la Argentina*.
- Sakalauskiénė, G. V., Malcienė, L., Stankevičius, E., & Radzevičienė, A. (2025). Unseen Enemy: Mechanisms of Multidrug Antimicrobial Resistance in Gram-Negative ESKAPE Pathogens. *Antibiotics*, 14(1), 63. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14010063>

- Santajit, S., & Indrawattana, N. (2016). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Research International*, 2016, 2475067.  
<https://doi.org/10.1155/2016/2475067>
- Schulte, R. H., & Munson, E. (2019). Staphylococcus aureus Resistance Patterns in Wisconsin: 2018 Surveillance of Wisconsin Organisms for Trends in Antimicrobial Resistance and Epidemiology (SWOTARE) Program Report. *Clinical Medicine & Research*, 17(3–4), 72–81.  
<https://doi.org/10.3121/cmr.2019.1503>
- Shafiq, N., Pandey, A. K., Malhotra, S., Holmes, A., Mendelson, M., Malpani, R., Balasegaram, M., & Charani, E. (2021). Shortage of essential antimicrobials: A major challenge to global health security. *BMJ Global Health*, 6(11). <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006961>
- Shields, R. K., Nguyen, M. H., Chen, L., Press, E. G., Potoski, B. A., Marini, R. V., Doi, Y., Kreiswirth, B. N., & Clancy, C. J. (2017). Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(8), e00883-17.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.00883-17>
- Staphylococcus aureus* Bacteremia. (s/f). Recuperado el 15 de marzo de 2025, de <https://www.idsociety.org/practice-guideline/staphylococcus-aureus-bacteremia/>
- Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H.-Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., ... Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 366, 14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>
- Sulayyim, H. J. A., Ismail, R., Hamid, A. A., & Ghafar, N. A. (2022). Antibiotic Resistance during COVID-19: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19), 11931. <https://doi.org/10.3390/ijerph191911931>
- Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Ouellette, M., Outtersson, K., Patel, J., Cavalieri, M., Cox, E. M., Houchens, C. R., Grayson, M. L., Hansen, P., Singh, N., ... WHO Pathogens

- Priority List Working Group. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 18(3), 318–327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
- Tamma, P. D., Heil, E. L., Justo, J. A., Mathers, A. J., Satlin, M. J., & Bonomo, R. A. (2024). Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases*, ciae403. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>
- Tang, K. W. K., Millar, B. C., & Moore, J. E. (2023). Antimicrobial Resistance (AMR). *British Journal of Biomedical Science*, 80, 11387. <https://doi.org/10.3389/bjbs.2023.11387>
- Timbrook, T. T., Caffrey, A. R., Luther, M. K., Lopes, V., & LaPlante, K. L. (2018). Association of Higher Daptomycin Dose (7 mg/kg or Greater) with Improved Survival in Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Pharmacotherapy*, 38(2), 189–196. <https://doi.org/10.1002/phar.2070>
- Tong, S. Y. C., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., & Fowler, V. G. (2015). *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 603–661. <https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>
- Vazquez-Grande, G., & Kumar, A. (2015). Optimizing antimicrobial therapy of sepsis and septic shock: Focus on antibiotic combination therapy. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 36(1), 154–166. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398742>
- Verdial, C., Serrano, I., Tavares, L., Gil, S., & Oliveira, M. (2023). Mechanisms of Antibiotic and Biocide Resistance That Contribute to *Pseudomonas aeruginosa* Persistence in the Hospital Environment. *Biomedicines*, 11(4), 1221. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041221>
- Vergara, T., & Fica, A. (2015). Estudio de costo de las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter vascular central en pacientes adultos en Chile. *Revista chilena de infectología*, 32(6), 634–638. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000700004>
- Xiao, T., Zhu, Y., Zhang, S., Wang, Y., Shen, P., Zhou, Y., Yu, X., & Xiao, Y. (2020). A Retrospective Analysis of Risk Factors and Outcomes of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia in Nontransplant Patients. *The Journal of Infectious Diseases*,

221(Suppl 2), S174–S183. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz559>

- Yoon, Y. K., Park, D. W., Sohn, J. W., Kim, H. Y., Kim, Y.-S., Lee, C.-S., Lee, M. S., Ryu, S.-Y., Jang, H.-C., Choi, Y. J., Kang, C.-I., Choi, H. J., Lee, S. S., Kim, S. W., Kim, S. I., Kim, E. S., Kim, J. Y., Yang, K. S., Peck, K. R., & Kim, M. J. (2014). Multicenter prospective observational study of the comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(1), 317–324. <https://doi.org/10.1128/AAC.00520-13>
- Zaidenstein, R., Miller, A., Tal-Jasper, R., Ofer-Friedman, H., Sklarz, M., Katz, D. E., Lazarovitch, T., Lephart, P. R., Mengesha, B., Tzuman, O., Dadon, M., Daniel, C., Moran-Gilad, J., & Marchaim, D. (2018). Therapeutic Management of *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection Non-Susceptible to Carbapenems but Susceptible to “Old” Cephalosporins and/or to Penicillins. *Microorganisms*, 6(1), 9. <https://doi.org/10.3390/microorganisms6010009>
- Zhen, X., Lundborg, C. S., Sun, X., Hu, X., & Dong, H. (2019). Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: A systematic review. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 8, 137. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0590-7>

## APÉNDICES

### Apéndice A1. Escala de Newcastle Ottawa en estudios de casos y controles o transversales.

<b>ESCALA DE NEWCASTLE-OTTAWA:</b> <b><u>ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES O TRANSVERSALES ANALÍTICOS</u></b> Nota: Un estudio puede recibir un máximo de <b>una estrella por cada elemento numerado</b> dentro de las categorías de los dominios de <b>SELECCIÓN Y EXPOSICIÓN</b> . Se puede dar un <b>máximo de dos estrellas</b> en el dominio de <b>COMPARABILIDAD</b> .
<b>SELECCIÓN</b>
<b><u>1) ¿Es adecuada la definición de caso?</u></b> a) Sí, con validación independiente (p. ej., >1 persona/registro/tiempo/proceso para extraer información, o referencia a la fuente de registro principal, como radiografías o registros médicos/hospitalarios) * b) Registros de base de datos no confiables o basado en autoinformes c) Sin descripción
<b><u>2) Representatividad de los casos</u></b> a) Todos los casos elegibles con resultado de interés durante un período de tiempo definido, todos los casos en un área de captación definida, todos los casos en un hospital o clínica definidos, grupo de hospitales, organización de mantenimiento de la salud, o una muestra adecuada de esos casos (por ejemplo, una muestra aleatoria) * b) No cumple con los requisitos de la parte (a), o no declarado.
<b><u>3) Selección de controles</u></b> Este ítem evalúa si los sujetos del grupo de controles provienen de la misma población que los casos y, esencialmente, habrían sido casos si el resultado hubiera estado presente. a) Controles comunitarios (es decir, la misma comunidad que los casos) * b) Controles hospitalarios (derivados de una población hospitalizada) c) Sin descripción
<b><u>4) Definición de controles</u></b> a) Si los casos son la primera ocurrencia de un resultado, entonces debe indicar explícitamente que los controles no tienen antecedentes de este resultado. Si los casos tienen una ocurrencia nueva (no necesariamente la primera) del resultado, entonces no se deben excluir los controles con ocurrencias previas del resultado de interés (criterio de valoración) * b) Sin descripción del antecedente.
<b>COMPARABILIDAD</b>
<b><u>1) Comparabilidad de casos y controles sobre la base del diseño o análisis</u></b> a) Los casos y los controles deben coincidir en el diseño (similitud de características)* b) Los factores de confusión deben ajustarse en el análisis (por ejemplo edad, sexo, escolaridad etc.).* c) No lo especifican
<b>EXPOSICIÓN</b>
<b><u>1) Comprobación de la exposición</u></b> a) Registro confiable (por ejemplo, registros quirúrgicos o resultados de exámenes de laboratorio o gabinete) * b) Entrevista estructurada segada para los casos/controles* c) Entrevista no cegada al estado de caso / control d) Auto informe escrito o registro médico únicamente e) Sin descripción

<p><b>2) Mismo método de verificación para casos y controles</b></p> <p>a) Si *</p> <p>b) No</p>
<p><b>3) Tasa de no respuesta</b></p> <p>a) La misma tasa de respuestas para ambos grupos *</p> <p>b) No hay descripción de la tasa de respuestas</p> <p>c) Tasa diferente</p>
<p><b>Máximo 9 puntos (estrellas)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad buena: 3 o 4 estrellas en el dominio de selección y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultados/exposición.</li> <li>• Calidad regular: 2 estrellas en el dominio de selección y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultados/exposición.</li> <li>• Calidad mala: 0 o 1 estrella en el dominio de selección o 0 estrellas en el dominio de comparabilidad o 0 o 1 estrellas en el dominio de resultados/exposición.</li> </ul> <p>a) Riesgo de sesgo bajo (buena calidad) 8-9 puntos (estrellas)</p> <p>b) Riesgo de sesgo moderado (calidad regular) 5-7 puntos (estrellas)</p> <p>c) Riesgo de sesgo alto (calidad baja) &lt;5 puntos (estrellas)</p>

## Apéndice A2. Escala de Newcastle Ottawa en estudios de cohortes.

<p><b>ESCALA DE NEWCASTLE-OTTAWA:</b></p> <p><b>ESTUDIOS DE COHORTES</b></p> <p>Nota: Un estudio puede recibir un <b>máximo de una estrella</b> por <b>cada elemento</b> numerado dentro de las categorías de los dominios de <b>SELECCIÓN Y DESENLACE (OUTCOME)</b>. Se puede otorgar un <b>máximo de dos estrellas</b> en el dominio de <b>COMPARABILIDAD</b></p>
<p><b>SELECCIÓN</b></p>
<p><b>1) Representatividad de la cohorte expuesta</b></p> <p>a) Verdaderamente representativo del grupo expuesto promedio en la comunidad <sup>-</sup></p> <p>b) Posiblemente representativo de grupo expuesto promedio en la comunidad <sup>-</sup></p> <p>c) grupo seleccionado de usuarios, por ejemplo, enfermeras, voluntarios</p> <p>d) ninguna descripción de la derivación de la cohorte</p>
<p><b>2) Selección de la cohorte no expuesta</b></p> <p>a) Grupo extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta <sup>-</sup></p> <p>b) Grupo extraído de una fuente diferente</p> <p>c) No hay descripción de donde proviene la cohorte no expuesta</p>
<p><b>3) Comprobación de la exposición</b></p> <p>a) Registro confiable (por ejemplo, registros quirúrgicos o resultados de exámenes de laboratorio o gabinete) <sup>-</sup></p> <p>b) Entrevista estructurada <sup>-</sup></p> <p>c) Autoinforme escrito</p> <p>d) Sin descripción</p>
<p><b>4) Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio.</b></p> <p>a) Sí <sup>-</sup></p> <p>b) No</p>
<p><b>COMPARABILIDAD</b></p>

**1) Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis**

- a) Las cohortes deben coincidir en el diseño (similitud de características) -
- b) Los factores de confusión de las cohortes deben ajustarse en el análisis (por ejemplo edad, sexo, escolaridad etc.). -
- c) No lo especifican

**DESENLACE (OUTCOME)**

**1) Evaluación del resultado**

- a) Evaluación ciega independiente o confiable (registros quirúrgicos exámenes de laboratorio o gabinetes) -
- b) Registros de bases de datos confiables -
- c) Autoinforme
- d) Sin descripción

**2) ¿El seguimiento fue lo suficientemente largo como para que ocurrieran los resultados?**

- a) Sí (seleccione un período de seguimiento adecuado para el resultado de interés) -
- b) No

**3) Adecuación del seguimiento de cohortes**

- a) Seguimiento completo - todos los sujetos contabilizados -
- b) Es poco probable que los sujetos perdidos durante el seguimiento introduzcan sesgo - un pequeño número perdido  $\geq 30\%$  (si se realizó cálculo del tamaño de la muestra y se consideró dicho porcentaje de pérdidas o seguimiento o descripción proporcionada de los perdidos) -
- c) Tasa de seguimiento  $<70\%$  (considerando el tamaño de la muestra) y ninguna descripción de los perdidos
- d) Sin declaración

**Máximo 9 puntos (estrellas)**

- Calidad buena: 3 o 4 estrellas en el dominio de selección y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultados/exposición.
  - Calidad regular: 2 estrellas en el dominio de selección y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultados/exposición.
  - Calidad mala: 0 o 1 estrella en el dominio de selección o 0 estrellas en el dominio de comparabilidad o 0 o 1 estrellas en el dominio de resultados/exposición.
- a) Riesgo de sesgo bajo (buena calidad) 8-9 puntos (estrellas)
  - b) Riesgo de sesgo moderado (calidad regular) 5-7 puntos (estrellas)
  - c) Riesgo de sesgo alto (calidad baja)  $<5$  puntos (estrellas)