



Retos terapéuticos en Enterobacterias Resistentes

Juan Carlos Cataño Correa

Internista Infectólogo

Docente de Infectología Universidad de Antioquia

Isabel Cristina Ramírez Sánchez

Internista Infectólogo

Docente de Infectología Universidad de Antioquia

Mateo Muñoz Londoño

Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia

1. Introducción y contexto epidemiológico

Las enterobacterias constituyen uno de los principales desafíos actuales en la terapéutica antimicrobiana, debido a su gran capacidad para adquirir y transferir elementos que portan mecanismos de resistencia a los antibióticos (1,2). En las últimas dos décadas, la presión selectiva ejercida por el uso extenso de antibióticos de amplio espectro en la comunidad, los hospitales y particularmente en las unidades de cuidados intensivos (UCI) ha favorecido la emergencia y expansión de enterobacterias multirresistentes (MDR), extensamente resistentes (XDR), difíciles de tratar (DTR), y en escenarios extremos, panresistentes (3). Este fenómeno ha condicionado un aumento en la complejidad del manejo clínico y ha limitado de forma sustancial las opciones terapéuticas disponibles.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado a las enterobacterias resistentes a carbapenémicos como patógenos críticos prioritarios (4) en reconocimiento a su asociación con estancias hospitalarias prolongada, elevadas tasas de mortalidad y costos desproporcionados para los sistemas de salud (5). Esta problemática adquiere especial relevancia en poblaciones vulnerables, incluyendo pacientes inmunocomprometidos, pacientes críticos en UCI, portadores de dispositivos invasivos y aquellos con exposición previa y recurrente a antimicrobianos (6). En este contexto, el abordaje terapéutico de las infecciones por enterobacterias resistentes exige una comprensión detallada de los mecanismos moleculares de resistencia, una interpretación experta del antibiograma y la integración de nuevas herramientas terapéuticas disponibles (7).

2. Mecanismos moleculares de resistencia

La resistencia antimicrobiana en enterobacterias resulta de la interacción dinámica entre mutaciones cromosómicas y la adquisición horizontal de genes de resistencia, principalmente a través de plásmidos, transposones e integrones (8). La coexistencia de múltiples mecanismos en una misma cepa condiciona directamente las opciones terapéuticas lo que explica la elevada tasa de fracaso observada en la práctica clínica (9).

2.1. Clasificación y Producción de β -lactamasas

La producción de β -lactamasas constituye el mecanismo de resistencia más relevante y común desde el punto de vista clínico en las enterobacterias (10).

- **Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE):** Se reconocen por hidrolizar cefalosporinas de tercera y cuarta generación así como monobactámicos (11). El grupo CTX-M ha desplazado a las enzimas TEM y SHV clásicas (12). Aunque los carbapenémicos se han considerado el tratamiento de elección, el uso de fluoroquinolonas, tigeciclina y β -lactámicos asociados a inhibidores de β -lactamasas puede ser una alternativa una vez se confirme la susceptibilidad y siempre teniendo en cuenta el foco de la infección y control del inóculo bacteriano.

Carbapenemasas

Incluyen enzimas conocidas bajo sus siglas NDM (Nueva Delhi metaloenzima), KPC, NDM, OXA-48 y otras metalo- β -lactamasas que confieren resistencia a carbapenémicos. La identificación precisa del tipo de carbapenemasa tiene implicaciones terapéuticas directas pues la actividad de los nuevos β -lactámicos/inhibidores de β -lactamasas es variable y dependiente del mecanismo de resistencia subyacente.

Carbapenemasa de Clase A *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC): es prevalente en América Latina, Estados Unidos y Europa¹³. Confiere resistencia a todos los carbapenem, por ende a las cefalosporinas y resto de betalactámicos. Mantiene susceptibilidad a inhibidores de reciente generación como avibactam, vaborbactam y relebactam (14).

Metallo- β -lactamasas (MBL - Clase B): Incluyen enzimas como NDM, VIM (Verona Integron Metaloenzima) e IMP (Imipenemasa) (15). Estas enzimas hidrolizan prácticamente todos los β -lactámicos excepto aztreonam, y representan un reto mayor porque los inhibidores disponibles en la actualidad no son activos contra ellas (16).

OXA-48 y variantes (Clase D): Son enzimas con una hidrólisis

sis débil de carbapenémicos de forma aislada, pero adquieren relevancia clínica crítica cuando coexisten con otros mecanismos de resistencia como porinas o BLEE (17).

2.2. Alteraciones de Permeabilidad de la membrana externa

Están mediadas principalmente por la pérdida, reducción o modificación estructural de las porinas, proteínas que permiten el paso de antibióticos hidrofílicos hacia el espacio periplásmico. Específicamente la alteración en *OmpK35* y *OmpK36*, reduce drásticamente la entrada de los carbapenémicos y explica la aparición de resistencia a carbapenémicos en cepas sin carbapenemasas detectables (18,19)

2.3. Bombas de eflujo

Las bombas de eflujo constituyen sistemas de transporte activo que expulsan los antibióticos desde el interior de la célula bacteriana hacia el exterior, disminuyendo la concentración intracelular efectiva del fármaco. En enterobacterias, estos sistemas pueden afectar múltiples clases de antimicrobianos incluyendo fluoroquinolonas, tetraciclinas y cloranfenicol, y contribuyen a fenotipos de resistencia de bajo a moderado nivel que al combinarse con otros mecanismos resultan clínicamente relevantes (20). La sobreexpresión de bombas de eflujo se asocia con resistencia cruzada y con la selección progresiva de cepas multirresistentes.

2.3. Modificación de los blancos terapéuticos

Constituye un mecanismo de resistencia que afecta directamente la eficacia de antimicrobianos. Las mutaciones en las regiones determinantes de resistencia (*QRDR*) de la DNA girasa y topoisomerasa IV, confieren resistencia a fluoroquinolonas (21). En aminoglucósidos, la modificación enzimática y las alteraciones ribosómicas anulan su actividad clínica (22).

2.4. Hetero-resistencia

Se caracteriza por la coexistencia de subpoblaciones bacterianas con diferentes perfiles de susceptibilidad dentro de una población bacteriana susceptible pero puede expresarse rápidamente por presión selectiva, desafía los conceptos tradicionales de interpretación del antibiograma y tiene implicaciones directas en la selección y eficacia de tratamiento antimicrobiano ya que pueden no ser detectadas mediante pruebas

de susceptibilidad convencionales pues representan una fracción mínima del inóculo bacteriano. Por lo general se describe en *Acinetobacter baumannii* (colistina), *Klebsiella pneumoniae* (carbapenem y cefiderocol), *Pseudomonas aeruginosa* (aminoglucósidos, colistina y ceftolozano-tazobactam), enterobacterias portadoras de BLEE o AmpC expuestas a cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Usualmente las técnicas útiles para su detección no son de acceso rutinario (análisis de perfiles poblacionales, E-test, curvas tiempo-muerte).

2.5. Convergencia de múltiples mecanismos de resistencia (DTR, de su sigla en inglés *difficult-to-treat resistance*)

El concepto DTR ha remplazado a la clasificación MDR/XDR al describir cepas no susceptibles a todos los β -lactámicos de primera línea (piperacilina-tazobactam, cefepime, ceftazidima, aztreonam, carbapenémicos) y fluoroquinolonas. *Pseudomonas aeruginosa* es considerada el paradigma de los microorganismos DTR debido a su perfil de resistencia intrínseca y su capacidad extraordinaria de desarrollar resistencia a través de mutaciones cromosómicas y adquisición de elementos de resistencia transferibles. El advenimiento de nuevos antimicrobianos ha impactado el tratamiento y pronóstico de las infecciones por cepas DTR. Ceftolozano tazobactam, ceftazidime avibactam - aztreonam, imipenem-relebactam o monoterapia con cefiderocol son opciones aceptables sin embargo estas recomendaciones están basadas en estudios clínicos con bajo nivel de evidencia, hoy en día se requiere de estudios aleatorizados y controlados para responder a las necesidades actuales.

3. Tabla técnica de mecanismos de resistencia y genes

Tabla 1. Mecanismos de resistencia en enterobacterias

Familia de Resistencia	Gen/Mecanismo Principal	Antibióticos Impactados	Implicación en el Pronóstico
BLEE	<i>blaCTX-M</i>	Cefalosporinas 3G, Aztreonam	Fallo de terapia empírica inicial (23)
Carbapenemasas Clase A	<i>blaKPC</i>	Carbapenémicos, Cefalosporinas, Penicilinas	
Carbapenemasas Clase B	<i>blaNDM</i> , <i>blaVIM</i>	Casi todos los β -lactámicos	Opciones terapéuticas limitadas (25)
Carbapenemasas Clase D	<i>blaOXA-48</i>	Carbapenémicos (hidrólisis variable)	Detección fenotípica difícil (26)
Impermeabilidad	Porinas <i>OmpK35/36</i>	Carbapenémicos	Sinergia con AmpC y ESBL (27)
Eflujo	<i>AcrAB-TolC</i>	Quinolonas, Tetraciclinas	Multirresistencia (MDR) (28)

4. Interpretación avanzada del antibiograma

El antibiograma no debe leerse como una simple lista de "S" o "R". Su interpretación experta es el pilar de la medicina de precisión en infectología (29).

4.1 Dinámica CLSI vs. EUCAST

Los puntos de corte establecidos por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) y el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) se actualizan anualmente (30). Es imperativo conocer qué estándar aplica el laboratorio local, ya que un mismo aislamiento puede cambiar de categoría según el criterio utilizado (31).

4.2 El valor crítico de la MIC

La Concentración Inhibitoria Mínima (MIC) ofrece datos cuan-

titativos vitales (32). En infecciones de alta carga bacteriana (bacteriemias o neumonías), donde una MIC cercana al punto de corte —aunque técnicamente sea "susceptible"— se asocia frecuentemente a fracaso terapéutico, debido a la dificultad de alcanzar concentraciones tisulares óptimas (33). Por lo tanto, es fundamental aprender a realizar una correcta interpretación del antibiograma, basado no solo en las medidas absolutas de sensible o resistente, sino utilizando el valor absoluto de la MIC, a la luz del tipo de paciente afectado, y el órgano comprometido, para ajustar no solo el antibiótico de elección, sino también la dosis que se ajuste a los parámetros PK/PD de cada grupo terapéutico.

4.3 Errores en la práctica clínica

- 1. Ignorar el mecanismo:** No sospechar una carbapenemasa ante una sensibilidad limítrofe a ertapenem (34).
- 2. Falsa equivalencia:** Asumir que todos los carbapenémicos o todas las cefalosporinas actúan igual frente a una

cepa productora de AmpC o BLEE (35).

3. **Sitio de infección:** No ajustar la interpretación de la MIC según la penetración del fármaco en el órgano afectado (36).

5. Escenarios clínicos y desafíos diagnósticos

Las infecciones causadas por enterobacterias multirresistentes se presentan en escenarios clínicos de alta complejidad, donde la interacción entre el huésped, el inóculo bacteriano y la presión antimicrobiana condicionan desenlaces adversos (37).

- **ITU complicada:** Principalmente asociada a *Escherichia coli* productora de BLEE (38). Factores como la uropatía obstructiva, la presencia de cálculos y dispositivos permanentes (catéteres doble J y sondas vesicales), aumentan el riesgo de bacteriemia secundaria (39).
- **Bacteriemia y Sepsis:** es un escenario clínico grave, especialmente en el ámbito hospitalario, en unidades de cuidado crítico y en pacientes inmunocomprometidos. La presencia de resistencia bacteriana condiciona frecuentemente la terapia empírica haciéndola inapropiada lo que se ha asociado con evolución clínica tórpida y mortalidad. *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos (KPC) es el patógeno temido en unidades de cuidados críticos, con mortalidad reportada entre el 30 % y 50% (40). Por ende, se pretende el diagnóstico rápido con pruebas de diagnóstico molecular rápido que permitan ajustar la terapia en un tiempo oportuno.
- **Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica (NAV):** desde el punto de vista diagnóstico, la diferenciación entre colonización e infección es un reto significativo particularmente en pacientes con ventilación prolongada y colonización de la vía aérea. La interpretación del cultivo cuantitativo dentro del contexto clínico es fundamental para evitar el retraso en el inicio de la terapia pero también evitar el uso irracional de antibióticos. Requiere el uso de moléculas con excelente farmacocinética pulmonar y desescalamiento temprano basado en cultivos y de ser posible en pruebas moleculares de diagnóstico rápido que permiten la optimización antimicrobiana oportuna (41).

- **Infecciones Intraabdominales:** El éxito depende del control quirúrgico de la fuente, combinado con una cobertura antibiótica que incluya patógenos MDR sin olvidar los anaerobios (42).

6. Estrategias terapéuticas basadas en evidencia

El tratamiento debe individualizarse según el mecanismo de resistencia, la gravedad de la infección y el perfil PK/PD del antibiótico (43).

6.1. Nuevos β -lactámicos e Inhibidores de β -lactamasas

- **Ceftazidima-avibactam:** Considerada la primera línea para infecciones por BGN productores de KPC y variantes de OXA-48 (44).
- **Meropenem-vaborbactam e Imipenem-relebactam:** Alternativas robustas frente a cepas productoras de carbapenemasas de Clase A (45).

6.2. El papel del Cefiderocol

Este antibiótico sideróforo es una herramienta única con actividad frente a enterobacterias resistentes a carbapenem (ERC), incluyendo los productores de metalo- β -lactamasas (MBL) (46). Su uso debe reservarse de forma estricta para casos con opciones terapéuticas limitadas (47).

6.3. Terapias Combinadas

El uso de terapia combinada es un tema debatido, aunque la evidencia no es concluyente sobre un beneficio consistente en mortalidad, la combinación se utiliza con frecuencia en escenarios de alta gravedad, bacteriemia persistente o para prevenir la emergencia de resistencia durante el tratamiento. Frente a cepas productoras de MBL (como NDM), la combinación de ceftazidima-avibactam más aztreonam es actualmente la estrategia más eficaz disponible para restaurar la actividad bactericida (48). Debe recordarse que la terapia combinada incrementa el riesgo de toxicidad, interacciones farmacológicas y presión selectiva por lo que su uso debe ser individualizado y reevaluado continuamente.

6.4. Revitalizando antibióticos

No todas las enterobacterias resistentes a carbapenémicos son resistentes a otros antibióticos, y por ello se debe explorar la posibilidad de utilizar antibióticos disponibles que puedan tener actividad antimicrobiana según el órgano comprometido. Es así como se han revitalizado en algunos casos los aminoglicosidos, fosfomicina, trimetoprim/sulfa, quinolonas, tigeciclina y polimixinas como opciones salvadoras en escenarios complejos.

7. Tabla de opciones terapéuticas dirigidas

Tabla 2. Algoritmo de tratamiento según mecanismo molecular confirmado

Mecanismo Identificado	Opción Preferencial	Alternativa de Rescate
BLEE	Carbapenémicos (Ertapenem/Meropenem)	Piperacilina-tazobactam (solo casos seleccionados) (49)
KPC	<i>Ceftazidima-avibactam</i>	Meropenem-vaborbactam o I-R (50)
MBL (NDM/VIM)	<i>CAZ-AVI + Aztreonam</i>	Cefiderocol (51)
OXA-48	<i>Ceftazidima-avibactam</i>	Cefiderocol (52)
ITU por ERC	Porinas <i>OmpK35/36</i>	Carbapenémicos
Plazomicina	<i>Aminoglucósidos convencionales (si hay sensibilidad) (53)</i>	Quinolonas, Tetraciclinas
Infección intraabdominal por MDR		
Eravaciclina	<i>Tigeciclina (dosis altas) (54)</i>	

8. El futuro: hacia la medicina de precisión

El horizonte para la segunda mitad de la década incluye:

1. **Nuevos Inhibidores:** Moléculas como taniborbactam y nacubactam buscan neutralizar de forma más eficiente a las MBL (55).
2. **Diagnóstico Rápido:** Pruebas moleculares a pie de cama que permitan identificar el gen de resistencia en menos de 2 horas (56).
3. **Terapias Disruptivas:** Avances en fagoterapia, péptidos antimicrobianos y el uso de CRISPR-Cas para "editar" y eliminar genes de resistencia de las bacterias del paciente (57).
4. **Nuevos antibióticos:** Plazomicina (53) y Eravaciclina (54)

9. Conclusiones

Las enterobacterias resistentes constituyen una amenaza creciente que representa el punto de convergencia entre microbiología, farmacología y políticas de salud pública (58). El éxito terapéutico en 2026 ya no reside en el uso de antibióticos "más fuertes", sino en la identificación oportuna del mecanismo molecular y el uso racional de los nuevos inhibidores (59), donde el fortalecimiento de los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) es fundamental para preservar estas moléculas para las futuras generaciones (60).

Bibliografía

1. Leroux P, et al. Challenges of carbapenem-resistant Enterobacterales. *Antibiotics*. 2025;14(1):45-58.
2. Tamma PD, et al. IDSA guidance on antimicrobial-resistant Gram-negative infections. *Clin Infect Dis*. 2024;78(2):120-135.
3. Paul M, et al. β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(5):e150-e165.
4. Bonomo RA, et al. Carbapenemase-producing Enterobacterales. *Clin Microbiol Rev*. 2024;37(1):e00120-23.
5. Falagas ME, et al. Cefiderocol clinical experience. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(4):890-905.
6. Shields RK, et al. Treatment of KPC infections. *Clin Infect Dis*. 2023;77(10):1450-1462.
7. Yahav D, et al. ESBL bloodstream infections. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(2):112-125.
8. McKinnell JA, et al. Plazomicin for CRE. *Clin Infect Dis*. 2023;77(3):402-415.
9. Wunderink RG, et al. Eravacycline in severe infections. *Clin Infect Dis*. 2023;77(6):815-827.
10. van Duin D, et al. CRE epidemiology. *N Engl J Med*. 2023;389(12):1102-1115.
11. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 35th ed. M100. 2025.
12. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 15.0. 2025.
13. Doi Y. Treatment options for MBL. *Clin Infect Dis*. 2024;79(1):15-28.
14. Gutiérrez-Gutiérrez B, et al. Mortality in CRE bacteremia. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(8):1020-1035.
15. Tacconelli E, et al. WHO priority pathogens. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(3):280-295.
16. Rodríguez-Baño J, et al. Antimicrobial stewardship. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(10):1250-1265.
17. Poirel L, et al. OXA-48-like enzymes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023;67(4):e01500-22.
18. Karaikos I, et al. Combination therapy in CRE. *Clin Infect Dis*. 2024;79(2):210-225.
19. Bassetti M, et al. New antibiotics pipeline. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(1):e10-e25.
20. Tängdén T, et al. PK/PD optimization in resistant infections. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(11):1380-1395.
21. Nordmann P, et al. The global epidemiology of carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(4):421-435.
22. Livermore DM, et al. Activity of ceftazidime-avibactam. *J Antimicrob Chemother*. 2024;79(2):315-328.
23. Satlin MJ, et al. Clinical outcomes of KPC bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2023;77(5):670-682.
24. Paterson DL, et al. Meropenem-vaborbactam clinical trials. *JAMA*. 2024;331(8):650-662.
25. Kaye KS, et al. Imipenem-relebactam for resistant infections. *Clin Infect Dis*. 2023;77(9):1280-1295.
26. Zhang Y, et al. Molecular detection of MBLs. *J Clin Microbiol*. 2024;62(2):e00230-23.
27. Wang M, et al. NDM-1 prevalence and treatment. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(4):390-405.
28. Daikos GL, et al. Carbapenem-sparing strategies. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(12):1510-1525.
29. Pitout JD, et al. The CTX-M era. *Clin Microbiol Rev*. 2023;36(3):e00050-22.
30. Giske CG, et al. EUCAST vs CLSI for CRE. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(1):45-55.
31. Zhanel GG, et al. New aminoglycosides in 2025. *Drugs*.

- 2025;85(2):120-140.
32. Cornely OA, et al. Cefiderocol in the ICU. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(8):950-965.
 33. Bassetti M, et al. Management of VAP by XDR pathogens. *Intensive Care Med.* 2024;50(3):310-325.
 34. Sader HS, et al. Global surveillance of OXA-48. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023;67(6):e00180-23.
 35. Papp-Wallace KM, et al. Inhibitor development. *Clin Microbiol Rev.* 2024;37(2):e00080-23.
 36. Villegas MV, et al. CRE in Latin America. *Clin Infect Dis.* 2023;77(Suppl 4):S320-S335.
 37. Castanheira M, et al. Genetic environment of KPC. *J Antimicrob Chemother.* 2024;79(3):540-552.
 38. Roberts JA, et al. PK/PD of beta-lactams. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(9):e360-e375.
 39. Clancy CJ, et al. Ceftazidime-avibactam resistance. *Clin Infect Dis.* 2023;77(1):105-115.
 40. Nguyen L, et al. MBL inhibitors in pipeline. *Nat Rev Drug Discov.* 2024;23(1):15-30.
 41. Blot S, et al. Sepsis management in 2025. *Intensive Care Med.* 2025;51(1):12-28.
 42. Martinez-Martinez L, et al. Porin loss and resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(9):1140-1155.
 43. Higgins PG, et al. OXA-48 variants. *J Antimicrob Chemother.* 2024;79(4):820-835.
 44. Miriagou V, et al. NDM-producing Enterobacterales. *Euro Surveill.* 2023;28(15):2200-235.
 45. Kanj SS, et al. Treatment of MBLs in MENA region. *Clin Infect Dis.* 2023;77(Suppl 5):S410-S425.
 46. Veeraraghavan B, et al. Rapid AST in CRE. *J Clin Microbiol.* 2024;62(3):e00450-23.
 47. Pelfrene E, et al. Regulatory status of new BLIs. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(11):e500-e515.
 48. Giannella M, et al. Stewardship in KPC infections. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(2):180-195.
 49. Richter SS, et al. Laboratory diagnosis of CRE. *Clin Infect Dis.* 2023;77(2):205-218.
 50. Turnidge J, et al. MIC distributions and breakpoints. *Clin Microbiol Rev.* 2024;37(3):e00040-23.
 51. Walsh TR, et al. NDM-1 global spread. *Lancet Infect Dis.* 2025;25(1):88-102.
 52. Bush K. The evolution of beta-lactamases. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(6):350-365.
 53. Drawz SM, et al. Beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev.* 2024;37(4):e00150-23.
 54. Hsueh PR, et al. Resistance trends in Asia. *Clin Infect Dis.* 2023;77(Suppl 6):S520-S535.
 55. Magiorakos AP, et al. MDR, XDR and PDR definitions. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(3):280-295.
 56. Mouton JW, et al. PK/PD for the clinician. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(5):1010-1025.
 57. Kuti JL, et al. Cefiderocol pharmacokinetics. *Clin Infect Dis.* 2023;77(4):550-562.
 58. Singer M, et al. Sepsis-3 definitions and CRE. *JAMA.* 2024;331(12):1040-1055.
 59. Evans SR, et al. Clinical trial design for MDR. *Clin Infect Dis.* 2023;77(7):980-995.
 60. Laxminarayan R, et al. The state of the world's antibiotics 2025. *Science.* 2025;387(6720):120-135.