



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2025,
Volumen 9, Número 5.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i5

ASPECTOS GENERALES DE LA MULTIRRESISTENCIA DEL GRUPO ESKAPE: UNA REVISIÓN NARRATIVA

OVERVIEW OF MULTIDRUG RESISTANCE IN THE ESKAPE GROUP: A NARRATIVE REVIEW

Karina Alejandra Villavicencio Cruz

Universidad Autónoma “Benito Juárez” de Oaxaca, Facultad de Ciencias Químicas

Rosa María Velázquez Cueto

Universidad Autónoma “Benito Juárez” de Oaxaca, Facultad de Ciencias Químicas

Antonio Canseco Urbieto

Universidad Autónoma “Benito Juárez” de Oaxaca, Facultad de Ciencias Químicas

Jaime Vargas Arzola

Universidad Autónoma “Benito Juárez” de Oaxaca, Facultad de Ciencias Químicas

Sergio Alberto Ramírez García

Universidad Autónoma “Benito Juárez” de Oaxaca, Facultad de Ciencias Químicas

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i5.20502

Aspectos generales de la multirresistencia del grupo ESKAPE: una revisión narrativa

Karina Alejandra Villavicencio Cruz¹alejandravillavicenciocruz@gmail.com<https://orcid.org/0009-0007-1649-0648>Universidad Autónoma “Benito Juárez” de
Oaxaca, Facultad de Ciencias Químicas
México**Antonio Canseco Urbietta**acanseco.cat@uabjo.mx<https://orcid.org/0009-0006-8457-4897>Universidad Autónoma “Benito Juárez” de
Oaxaca, Facultad de Ciencias Químicas
México**Rosa María Velázquez Cueto**rosyroma96@gmail.com<https://orcid.org/0000-0002-8585-7649>Universidad Autónoma “Benito Juárez” de
Oaxaca, Facultad de Ciencias Químicas
México**Jaime Vargas Arzola**vajcquabjo@hotmail.com<https://orcid.org/0000-0003-3488-8821>Universidad Autónoma “Benito Juárez” de
Oaxaca, Facultad de Ciencias Químicas
México**Sergio Alberto Ramírez García**sergionabmsp@hotmail.com<https://orcid.org/0000-0002-6343-9278>Universidad Autónoma “Benito Juárez” de
Oaxaca, Facultad de Ciencias Químicas
México

RESUMEN

La resistencia antimicrobiana (RAM) en bacterias del grupo ESKAPE constituye una de las principales amenazas para la salud pública mundial, debido a su capacidad de evadir la acción de múltiples fármacos y provocar infecciones asociadas a elevada morbilidad en entornos hospitalarios (Venkateswaran et al., 2023). El presente trabajo tuvo como objetivo revisar de manera narrativa la evidencia reciente (2020–2025) sobre los mecanismos de drogoresistencia en *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.* Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica en diversas bases de datos y repositorios de acceso abierto (PubMed, Scielo, Google Académico, Mendeley, etc.), priorizando artículos originales y de revisión en inglés y español publicados en los últimos cinco años, y excluyendo documentos en portugués o sin texto completo disponible. Los resultados evidencian que la resistencia en los patógenos ESKAPE se sostiene en la acción combinada de múltiples mecanismos, entre los que destacan la producción de enzimas inactivantes, la modificación de dianas moleculares, la sobreexpresión de bombas de expulsión, las alteraciones en la permeabilidad de membrana y la formación de biofilms (Anik et al., 2025). Estos mecanismos no solo reducen la eficacia de antibióticos de uso común, sino que además potencian la virulencia y la persistencia en ambientes clínicos, confirmando la necesidad urgente de estrategias terapéuticas innovadoras (Gaurav et al., 2023).

Palabras clave: resistencia antimicrobiana; patógenos ESKAPE; mecanismos de resistencia

¹ Autor principal.

Correspondencia: rosyroma96@gmail.com

Overview of multidrug resistance in the ESKAPE group: a narrative review

ABSTRACT

Antimicrobial resistance (RAM) in bacteria of the ESKAPE group constitutes one of the main threats to global public health, due to their ability to evade the action of multiple drugs and cause infections associated with high morbidity and mortality in hospital settings (Venkateswaran et al., 2023). The objective of this work was to review recent evidence (2020–2025) in a narrative manner regarding the mechanisms of drug resistance in *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter spp.* A bibliographic search was conducted in various databases and open-access repositories (PubMed, Scielo, Google Scholar, Mendeley, etc.), prioritizing original and review articles in English and Spanish published in the last five years, and excluding documents in Portuguese or those without full-text availability. The results show that resistance in ESKAPE pathogens relies on the combined action of multiple mechanisms, among which the production of inactivating enzymes, modification of molecular targets, overexpression of efflux pumps, alterations in membrane permeability, and biofilm formation stand out (Anik et al., 2025). These mechanisms not only reduce the efficacy of commonly used antibiotics but also enhance virulence and persistence in clinical environments, confirming the urgent need for innovative therapeutic strategies (Gaurav et al., 2023).

Keywords: antimicrobial resistance; ESKAPE pathogens; resistance mechanisms.

Artículo recibido 09 agosto 2025

Aceptado para publicación: 13 septiembre 2025



INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana (RAM) representa uno de los mayores desafíos para la medicina moderna, al limitar de manera progresiva la eficacia de los antibióticos disponibles y comprometer el éxito de las terapias convencionales. En este escenario, el grupo de patógenos ESKAPE (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter spp.*) concentra una especial atención debido a su capacidad de evadir múltiples mecanismos de acción antimicrobiana y de originar infecciones intrahospitalarias de elevada mortalidad (Venkateswaran et al., 2023). El problema de investigación se centra en comprender cómo estos microorganismos han desarrollado estrategias adaptativas que los convierten en agentes de multirresistencia, lo cual limita las opciones terapéuticas actuales y aumenta los riesgos en la atención de pacientes críticos.

La relevancia de abordar este tema radica en que los patógenos ESKAPE no solo han mostrado resistencia a antibióticos de uso común como los β -lactámicos o las fluoroquinolonas, sino que también han adquirido mecanismos que les permiten persistir en ambientes clínicos complejos, incluyendo superficies de dispositivos médicos y unidades de cuidados intensivos. Esta capacidad incrementa los costos de hospitalización, prolonga estancias y favorece la diseminación de brotes (Guerra et al., 2022; Sherif et al., 2021).

Diversos estudios recientes han documentado que la resistencia en estos patógenos se sustenta en mecanismos como la producción de enzimas inactivantes, la modificación de dianas moleculares, la sobreexpresión de bombas de expulsión, la disminución de la permeabilidad de membrana y la formación de biofilms (Anik et al., 2025; Uppalapati et al., 2020). Dichos mecanismos se interpretan a la luz del marco teórico de la microbiología clínica y la farmacología antimicrobiana, que consideran la resistencia como un fenómeno multifactorial y dinámico, resultado tanto de la plasticidad genética bacteriana como de la presión selectiva ejercida por el uso intensivo de antibióticos (Gaurav et al., 2023; Rocker et al., 2020).



METODOLOGÍA

El presente trabajo corresponde a una revisión narrativa de la literatura publicada entre 2020 y 2025 sobre mecanismos de resistencia en bacterias del grupo ESKAPE (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter spp.*). La búsqueda se realizó en bases de datos y repositorios de acceso abierto (PubMed, Scielo, Google Académico, Mendeley), priorizando artículos originales y de revisión disponibles en texto completo en inglés y español.

Los criterios de inclusión fueron estudios con enfoque clínico, microbiológico y molecular que abordaran específicamente la resistencia en patógenos ESKAPE. Se excluyeron publicaciones con más de cinco años de antigüedad, documentos en portugués y resúmenes sin acceso completo. La selección de información se apoyó en términos de búsqueda como “antibiotic resistance”, “ESKAPE pathogens”, “resistance mechanisms”, además de descriptores específicos para cada microorganismo. Los artículos identificados se sometieron a lectura crítica y se clasificaron en categorías temáticas que sustentaron el análisis y la discusión de resultados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Epidemiología y relevancia clínica

Los patógenos del grupo ESKAPE (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter spp.*) concentran la atención de la comunidad científica y clínica por su papel como principales causantes de infecciones nosocomiales de difícil tratamiento. Estas bacterias se asocian a neumonías, bacteriemias, infecciones urinarias y complicaciones postquirúrgicas, todas con elevada morbilidad y con impacto directo en la duración de la estancia hospitalaria y en los costos de atención (Sherif et al., 2021; Venkateswaran et al., 2023).

En América Latina, se ha documentado la diseminación de *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas y de *A. baumannii* multirresistente, ambos responsables de brotes hospitalarios con desenlaces clínicos graves (Guerra et al., 2022). Asimismo, *P. aeruginosa* mantiene una prevalencia significativa en infecciones respiratorias y en pacientes portadores de dispositivos médicos, lo que confirma su capacidad de colonización y persistencia en ambientes hospitalarios (Anik et al., 2025; Uppalapati et al., 2020).



El impacto clínico y epidemiológico de los ESKAPE se refleja en el aumento de la mortalidad asociada a infecciones intrahospitalarias, en la reducción de opciones terapéuticas efectivas y en la expansión de clones con perfiles multirresistentes. Esta situación convierte a estos patógenos en una prioridad para la vigilancia epidemiológica y el diseño de estrategias de control que reduzcan su propagación en los sistemas de salud (Rocker et al., 2020; Venkateswaran et al., 2023).

Mecanismos de resistencia identificados

La relevancia clínica y epidemiológica de los ESKAPE se encuentra directamente asociada a la multiplicidad de mecanismos que han desarrollado para evadir la acción de los antibióticos. Estos procesos confieren a las bacterias no solo la capacidad de resistir tratamientos convencionales, sino también de persistir en ambientes hospitalarios complejos, favoreciendo la propagación de infecciones recurrentes (Anik et al., 2025; Venkateswaran et al., 2023).

Producción de B-lactamasas de espectro extendido (BLEE)

La producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) constituye uno de los mecanismos de resistencia más difundidos y clínicamente relevantes en bacterias gramnegativas, especialmente en *K. pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter spp.* Estas enzimas tienen la capacidad de hidrolizar antibióticos β -lactámicos como penicilinas, cefalosporinas de tercera y cuarta generación y monobactámicos, aunque son inhibidas por compuestos como el ácido clavulánico y el tazobactam (Maldonado Cabrera & Maldonado Cabrera, 2024; “Vista de factores asociados”, s.f.).

Molecularmente, las BLEE suelen estar codificadas por genes como bla_CTX-M, bla_SHV y bla_TEM, ubicados mayoritariamente en plásmidos conjugativos. Este hecho favorece su transferencia horizontal entre bacterias de diferentes géneros, acelerando la diseminación del fenotipo resistente dentro de entornos hospitalarios y comunitarios (Lucas-Parrales et al., 2024). Además, varios estudios han reportado la coexistencia de genes BLEE con determinantes de resistencia a quinolonas, aminoglucósidos e incluso carbapenémicos, configurando verdaderos perfiles multirresistentes (Sethuvel et al., 2023).

En el contexto latinoamericano, la prevalencia de BLEE en *K. pneumoniae* supera el 50% en algunas series, con una clara asociación a infecciones intrahospitalarias graves, como neumonías asociadas a ventilador e infecciones del tracto urinario complicadas (Lucas-Parrales et al., 2024). En Ecuador, por

ejemplo, (Guerra-Sarmiento et al., s/f), identificó que la frecuencia de BLEE en bacilos gramnegativos aislados de pacientes críticos alcanzó el 62%, con predominio de genes bla_CTX-M-15 y bla_SHV-12. El impacto clínico de las BLEE es significativo, ya que limita el uso de cefalosporinas y obliga a recurrir a tratamientos de segunda línea como carbapenémicos, los cuales ejercen una fuerte presión selectiva que favorece la aparición de carbapenemasas (Dávila-López et al., 2024). Asimismo, la presencia de BLEE se asocia a estancias hospitalarias prolongadas, mayor riesgo de fracaso terapéutico y aumento de la mortalidad (Panda et al., 2022).

En la última década se ha documentado un fenómeno preocupante: la emergencia de BLEE no solo en entornos hospitalarios, sino también en infecciones comunitarias, probablemente asociada al uso indiscriminado de antibióticos en la atención primaria y en la industria agroalimentaria (Sethuvel et al., 2023). Este hallazgo refuerza la necesidad de implementar programas de vigilancia epidemiológica continua y políticas de uso racional de antimicrobianos.

En síntesis, la producción de BLEE es un mecanismo versátil y de alta movilidad genética, que no solo compromete el tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos, sino que también actúa como una plataforma para la acumulación de otros determinantes de resistencia, configurando verdaderos "superpatógenos".

Producción de carbapenemasas

Las carbapenemasas son β -lactamasas capaces de hidrolizar de forma eficiente los carbapenémicos, considerados tradicionalmente como antimicrobianos de último recurso para el tratamiento de infecciones graves por bacilos gramnegativos multirresistentes. A diferencia de las BLEE, estas enzimas no son inhibidas por los inhibidores clásicos de β -lactamasas (como ácido clavulánico o tazobactam), lo que limita drásticamente las opciones terapéuticas (Panda et al., 2022; Sethuvel et al., 2023).

Existen tres grandes clases de carbapenemasas de relevancia clínica según la clasificación de Ambler: Clase A (serina-carbapenemasas), como β -lactamasa tipo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC), ampliamente diseminada en *K. pneumoniae* y otros miembros de la familia *Enterobacterales*.

Clase B (metalo- β -lactamasas), como metalo- β -lactamasa New Delhi (NDM), metalo- β -lactamasa codificada en integrón de Verona (VIM) e metalo- β -lactamasa tipo imipenemasa (IMP), que requieren iones zinc para su actividad catalítica y poseen un amplio espectro de hidrólisis.

Clase D (oxacilinasas), como OXA-48 y sus variantes, de creciente reporte en la región latinoamericana (Dávila-López et al., 2024).

A nivel molecular, los genes que codifican estas enzimas suelen localizarse en plásmidos y transposones de alta movilidad, facilitando su transferencia horizontal entre cepas y especies bacterianas. En muchos casos, estos plásmidos co-portan genes de resistencia a quinolonas, aminoglucósidos y polimixinas, generando perfiles de panresistencia (Guerra-Sarmiento et al., s/f; Lucas-Parrales et al., 2024).

En América Latina, la KPC es la carbapenemasa más prevalente en *K. pneumoniae*, con tasas alarmantes en países como Brasil, Colombia, Argentina y Ecuador. Por ejemplo, en un estudio epidemiológico multicéntrico, Lucas-Parrales (Lucas-Parrales et al., 2024) documentó que más del 40% de los aislamientos hospitalarios de *K. pneumoniae* en Ecuador eran productores de KPC, con una alta mortalidad asociada. En paralelo, se han identificado brotes intrahospitalarios de cepas portadoras de NDM-1 y OXA-48-like, lo que refleja una expansión geográfica de estos mecanismos (Carvalho et al., 2021).

El impacto clínico de la producción de carbapenemasas es crítico: las opciones terapéuticas se restringen a combinaciones como ceftazidima-avibactam (eficaz frente a KPC y OXA-48 pero no frente a metalo- β -lactamasas), meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam o el uso de polimixinas y tigeciclina, fármacos con elevada toxicidad (Panda et al., 2022). Además, la presencia de carbapenemasas se asocia a infecciones de difícil control, prolongadas estancias hospitalarias y brotes nosocomiales persistentes debido a su capacidad de colonizar pacientes y superficies inanimadas (Dávila-López et al., 2024).

Una característica preocupante de este mecanismo es que, en varios países latinoamericanos, los aislamientos con carbapenemasas se detectan cada vez más fuera del ámbito hospitalario, probablemente como consecuencia de hospitalizaciones previas, uso prolongado de antibióticos y fallas en la contención epidemiológica (Sethuvel et al., 2023).

Sobreexpresión de bombas de expulsión

La sobreexpresión de bombas de expulsión constituye un mecanismo central de resistencia antimicrobiana en los patógenos ESKAPE, ya que permite disminuir la concentración intracelular de los fármacos y, al mismo tiempo, influye en procesos de virulencia y persistencia. Estos sistemas, principalmente las familias resistance-nodulation-division (RND), superfamilia del facilitador mayor (MFS), familia del casete de unión a ATP (ABC) y familia de pequeña resistencia a múltiples fármacos (SMR), expulsan diversos sustratos como β -lactámicos, quinolonas, macrólidos, tetraciclinas y compuestos desinfectantes, utilizando fuerza protón-motriz o hidrólisis de adenosín trifosfato (ATP) (Darby et al., 2023). En *P. aeruginosa*, el complejo MexAB-OprM actúa de manera constitutiva como defensa basal, mientras que MexXY-OprM se induce en respuesta al estrés de traducción o a la exposición a aminoglucósidos; en ambos casos, su hiperexpresión suele estar asociada a mutaciones en reguladores locales y globales, lo que incrementa significativamente las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) en el ámbito clínico (Wu et al., 2025).

La relevancia clínica de MexAB-OprM ha sido resaltada recientemente, donde se señala que este sistema “proporciona resistencia inherente a un amplio rango de β -lactámicos y fluoroquinolonas” (Wu et al., 2025). Esta resistencia basal, combinada con la plasticidad de otros sistemas Mex, refuerza la capacidad adaptativa de *P. aeruginosa* en entornos hospitalarios. Además, estas bombas no se limitan al transporte de antibióticos: varios estudios han demostrado que también participan en la extrusión de moléculas señalizadoras y metabolitos secundarios que regulan la formación de biopelículas y el quorum sensing, fortaleciendo así la tolerancia poblacional (Sorenson et al., 2025).

En *A. baumannii*, los sistemas AdeABC y AdeIJK representan los ejemplos paradigmáticos de la familia RND. La sobreexpresión de AdeABC se asocia con resistencia a aminoglucósidos, fluoroquinolonas y tigeciclina, mientras que AdeIJK, de carácter más ubicuo, parece cumplir además funciones fisiológicas vinculadas a la homeostasis lipídica de membrana. En este sentido, (Xie et al., 2025) detallan que la inhibición aislada de AdeIJK no siempre revierte el fenotipo resistente, dado que su contribución al perfil MDR depende de interacciones con cambios en la permeabilidad externa. Esto muestra que, en *A. baumannii*, la resistencia mediada por eflujo no debe considerarse de manera aislada, sino como parte de un entramado de mecanismos complementarios.

En los *Enterobacterales*, el sistema AcrAB-TolC es uno de los complejos más estudiados y clínicamente relevantes. Se ha demostrado que, cuando se sobreexpresa, eleva las CIM de múltiples clases de antimicrobianos de forma simultánea, incluyendo quinolonas, β -lactámicos y agentes colorantes. Los avances recientes en criomicroscopía electrónica han permitido visualizar con gran detalle la flexibilidad conformacional del componente AcrB en *K. pneumoniae*, lo que ha revelado la existencia de estados intermedios de unión y transporte que explican su promiscuidad en la selección de sustratos (Zhang et al., 2024). Estos hallazgos son clave para el diseño de inhibidores más específicos y racionales.

Otro aspecto que ha cobrado interés es la selectividad funcional de los sistemas de eflujo. De acuerdo con estudios mecanísticos, diferentes variantes de las bombas Mex en *P. aeruginosa* cumplen papeles especializados en la extrusión de antibióticos, señales de quorum sensing y metabolitos intermedios. Reguladores como MexR y NalD han mostrado ser sensibles a moléculas fenólicas, entre ellas la pirocianina, actuando como sensores redox-metabólicos sobre el operón mexAB-oprM y modulando su expresión (Wu et al., 2025). Esta interconexión metabólica añade complejidad a la regulación y demuestra que la resistencia mediada por eflujo está estrechamente integrada con la fisiología bacteriana.

En el contexto de las biopelículas, la sobreexpresión de bombas de expulsión y la presencia de matriz extracelular generan un efecto sinérgico. Mientras la matriz limita la penetración de los antibióticos, la actividad de eflujo mantiene las concentraciones intracelulares en niveles subinhibitorios, lo que favorece la persistencia y la emergencia de poblaciones tolerantes (Sorenson et al., 2025). Este fenómeno es especialmente problemático en dispositivos médicos, donde las infecciones asociadas suelen ser crónicas y refractarias a la terapia convencional.

Desde el punto de vista terapéutico, los inhibidores de bombas de eflujo (EPIs) han despertado gran interés. El análisis estructural y dinámico de AcrB y MexB ha identificado sitios de unión diferenciados que permiten distinguir entre sustratos, inhibidores y “evitadores”, lo cual es útil para el diseño racional de nuevas moléculas (Darby et al., 2023; Zhang et al., 2024). Aunque existen compuestos tricíclicos y peptidomiméticos con resultados promisorios en modelos preclínicos, problemas como la toxicidad, la biodisponibilidad y la redundancia de sistemas paralelos limitan todavía su aplicación clínica.

Modificación de dianas moleculares

La modificación de dianas moleculares constituye uno de los mecanismos de resistencia más relevantes en los patógenos ESKAPE, ya que altera directamente los sitios de unión de los antibióticos, reduciendo su afinidad y eficacia. Esta estrategia es especialmente crítica porque involucra proteínas esenciales para la viabilidad bacteriana, lo que asegura que los cambios introducidos generen resistencia sin comprometer funciones vitales (Sethuvel et al., 2023).

En *S. aureus*, la resistencia a β -lactámicos se asocia principalmente con la adquisición y expresión del gen *mecA*, el cual codifica la proteína ligadora de penicilina PBP2a. Esta proteína presenta una conformación alterada en su sitio activo, con baja afinidad por la mayoría de los β -lactámicos, lo que permite que la bacteria continúe sintetizando su pared celular aun en presencia del antibiótico. Estudios recientes destacan además la posibilidad de inhibir alostéricamente a PBP2a como estrategia terapéutica innovadora, ya que este mecanismo podría restaurar la sensibilidad a antibióticos tradicionales (Rosado et al., 2025).

Otro ejemplo paradigmático de modificación de diana se encuentra en los enterococos resistentes a glucopéptidos. En estas bacterias, la adquisición de los genes *vanA* y *vanB* conduce a la sustitución del extremo D-Ala-D-Ala de los precursores de la pared celular por D-Ala-D-Lac, reduciendo drásticamente la afinidad de unión de la vancomicina. Esta adaptación ha sido descrita como un sistema regulado por el regulador de dos componentes VanRS, que optimiza la expresión de los genes de resistencia en función de la presión antibiótica, asegurando una respuesta eficiente y adaptativa (Almeida-Santos et al., 2025; Guffey & Loll, 2021).

En Gram negativos como *K. pneumoniae* y *E. coli*, las mutaciones en genes que codifican para ácido desoxirribonucleico (ADN) girasa (*gyrA*, *gyrB*) y la topoisomerasa IV (*parC*, *parE*) constituyen el principal mecanismo de resistencia frente a fluoroquinolonas. Estas mutaciones puntuales alteran los residuos críticos en el sitio catalítico, disminuyendo la interacción del fármaco con su blanco y favoreciendo la emergencia de cepas multirresistentes en ambientes hospitalarios (Sethuvel et al., 2023).

Por otro lado, modificaciones en el ribosoma bacteriano también han sido reportadas como dianas alteradas en resistencia a oxazolidinonas. Mutaciones en el gen 23S rRNA y en proteínas ribosomales



como L3 y L4 han sido documentadas en *Enterococcus* y *S. aureus*, comprometiendo la eficacia de linezolid y limitando las opciones terapéuticas frente a infecciones graves. En este sentido, se ha enfatizado que tales mutaciones pueden coexistir con mecanismos adicionales, como la sobreexpresión de bombas de eflujo, generando fenómenos de resistencia combinada (Maldonado Cabrera & Maldonado Cabrera, 2024).

Aunque la modificación de dianas moleculares suele tener un costo fisiológico para la bacteria, este puede ser compensado por la interacción con otros mecanismos de resistencia, como la disminución de la permeabilidad de membrana o la producción de enzimas inactivantes. Tal plasticidad adaptativa explica en gran medida el éxito clínico de los patógenos ESKAPE y representa un desafío constante para el desarrollo de terapias antimicrobianas efectivas (Almeida-Santos et al., 2025).

Alteraciones en la permeabilidad de la membrana

Las bacterias del grupo ESKAPE han desarrollado múltiples estrategias para sobrevivir frente a la presión antibiótica, y una de las más relevantes es la modificación de la permeabilidad de su membrana externa. Este mecanismo implica la regulación de porinas y proteínas de membrana que actúan como canales de entrada de antibióticos, limitando así la acumulación intracelular de los fármacos. En consecuencia, la disminución de permeabilidad contribuye a la resistencia intrínseca y adquirida en especies como *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *K. pneumoniae* (Rocker et al., 2020).

En *P. aeruginosa*, la pérdida o reducción de expresión de la porina OprD se asocia directamente con resistencia a carbapenémicos, particularmente imipenem. Estudios recientes han demostrado que, además de OprD, la porina OpdP puede desempeñar un papel complementario en la entrada de β -lactámicos, lo que amplía la comprensión sobre cómo estas bacterias modulan selectivamente la permeabilidad para evadir la acción antibiótica (Amisano et al., 2025). De acuerdo con los autores, estas adaptaciones no son aleatorias, sino que responden a presiones selectivas específicas presentes en ambientes hospitalarios con uso intensivo de antimicrobianos.

En el caso de *A. baumannii*, se han descrito proteínas de membrana externa como OmpA y CarO, que además de participar en la resistencia antimicrobiana, cumplen un papel estructural que fortalece la integridad de la membrana. Un análisis reciente documentó que la combinación funcional de OmpA, CarO y OprD genera una “doble defensa”, contribuyendo tanto a la evasión de antibióticos como a la

virulencia del patógeno (Uppalapati et al., 2020). La relevancia clínica de esta interacción radica en que las alteraciones en estas proteínas no sólo afectan la permeabilidad, sino que también incrementan la persistencia bacteriana en nichos específicos como superficies hospitalarias y dispositivos médicos.

Por su parte, *K. pneumoniae* exhibe una notable plasticidad proteómica en su membrana externa. (Rocker et al., 2020) evidenciaron que la remodelación del proteoma de membrana frente a la presión antibiótica está asociada a una reducción significativa en la expresión de porinas, limitando así la penetración de diversos antibióticos hidrofílicos. Estos ajustes estructurales se acompañan de cambios en proteínas accesorias que refuerzan la barrera física contra agentes antimicrobianos.

Aunque la permeabilidad reducida suele entenderse como una estrategia de bloqueo pasivo, en algunos casos se ha demostrado que las bacterias regulan finamente el tipo de porinas expresadas. Aunque la permeabilidad reducida suele entenderse como una estrategia de bloqueo pasivo, en algunos casos se ha demostrado que las bacterias regulan finamente el tipo de porinas expresadas. En *A. baumannii*, la proteína de membrana externa OmpA ha sido reconocida como un factor clave implicado en la adhesión, formación de biofilms y en la resistencia a antibióticos, lo que sugiere que su elevada expresión reduce la permeabilidad a moléculas antimicrobianas y contribuye a la persistencia del patógeno en entornos clínicos (Nie et al., 2020). Este hallazgo sugiere que la bacteria no solo cierra puertas, sino que selecciona cuáles dejar abiertas, priorizando nutrientes frente a moléculas tóxicas.

Además, se ha reportado que la interacción de *P. aeruginosa* con otros patógenos, como *S. aureus*, en contextos de biofilm, potencia los efectos de la impermeabilidad de membrana. En estos sistemas duales, la matriz extracelular limita la difusión de antibióticos, mientras que los ajustes en la membrana externa refuerzan la resistencia colectiva de la comunidad microbiana (Vestweber et al., 2024).

Resistencia mediada por biofilms

La formación de biofilms por los patógenos ESKAPE representa un mecanismo de resistencia multifactorial que combina barreras físicas, cambios fisiológicos y regulación genética. Las sustancias poliméricas extracelulares (EPS) limitan la penetración de antibióticos, facilitan la retención de enzimas inactivantes y generan microambientes con gradientes de oxígeno y nutrientes donde aparecen células en estado de baja actividad metabólica (persistentes), todas condiciones que reducen la eficacia terapéutica. Estudios comparativos confirman que los principales ESKAPE forman biofilms robustos y

que estas estructuras se asocian sistemáticamente con un aumento de la tolerancia y la resistencia a múltiples clases de antibióticos (Anik et al., 2025; Panda et al., 2022).

Dentro del biofilm existe una marcada heterogeneidad fisiológica: células superficiales activas metabólicamente conviven con capas profundas hipometabólicas y con subpoblaciones persisten que toleran tratamientos prolongados. Además, la EPS puede secuestrar o inactivar antibióticos y favorecer la concentración local de β -lactamasas y otras enzimas degradantes, creando nichos protectores donde la selección de variantes resistentes se facilita. Observaciones experimentales en ESKAPE muestran que tras la dispersión del biofilm emergen células con una sensibilidad temporalmente aumentada a antibióticos, lo que evidencia una ventana terapéutica breve pero explotable (Sorenson et al., 2025; Yin et al., 2022).

La comunicación comunitaria por quorum sensing y las vías de señalización relacionadas con monofosfato cíclico de diguanosina (c-di-GMP) regulan la formación, maduración y dispersión del biofilm; por ello, la interferencia en esas rutas reduce cohesión de la matriz y potencia la acción antimicrobiana. Revisiones específicas sobre ESKAPE han mostrado que la combinación de inhibidores de quorum sensing con agentes antimicrobianos puede disminuir biomasa y aumentar la penetración del fármaco (Sorenson et al., 2025; Thöming & Häussler, 2022).

Cada miembro de ESKAPE tiene particularidades: en *P. aeruginosa*, la matriz rica en alginato y en fenazinas contribuye a la resistencia redox y a la formación de micro-nichos, y las poblaciones dentro del biofilm exhiben tolerancia mayor que en cultivos planctónicos (Thöming & Häussler, 2022; Yin et al., 2022). En *K. pneumoniae*, la cápsula y polisacáridos de la EPS son determinantes en la estabilidad del biofilm y en la protección frente a fagocitos y antibióticos; trabajos proteómicos y de intervención han documentado dianas para degradar la matriz y restablecer la sensibilidad (Guerra et al., 2022; Ramakrishnan et al., 2024). En *A. baumannii*, la capacidad de formar biofilm sobre superficies hospitalarias y dispositivos médicos explica la recurrencia de infecciones nosocomiales y su frecuente asociación con fenotipos cepas extensamente resistentes a fármacos (XDR) (Sherif et al., 2021).

Desde el punto de vista terapéutico, la evidencia sugiere múltiples vías de intervención: 1) agentes que degradan la matriz (enzimas y polímeros degradantes), 2) combinaciones que incluyan disruptores de quorum sensing y EPIs, 3) estrategias que aprovechen la ventana de vulnerabilidad post-dispersión y 4)



nanotecnologías y compuestos que mejoran la penetración. Ensayos preclínicos y revisiones recientes sobre ESKAPE indican que estas aproximaciones, usadas en sinergia con antibióticos convencionales, muestran reducción de biomasa y aumento de eficacia *in vitro* y en modelos animales, aunque la evidencia clínica aún es limitada (Ramakrishnan et al., 2024; Sorenson et al., 2025).

Es importante resaltar la interconexión entre biofilm, eflujo y permeabilidad: la matriz y la reorganización de la membrana externa actúan de forma complementaria, de modo que estrategias que solo atacan un componente suelen ser insuficientes. Por ello, los trabajos recientes promueven enfoques combinados, por ejemplo, inhibidores de quorum sensing + EPIs + agentes que degradan EPS, como la vía más plausible para revertir la tolerancia biofilm-asociada en infecciones por ESKAPE (Anik et al., 2025; Panda et al., 2022).

CONCLUSIONES

La resistencia antimicrobiana en los patógenos del grupo ESKAPE constituye un desafío prioritario para la salud pública global, debido a su asociación con infecciones nosocomiales graves, elevada mortalidad y costos hospitalarios crecientes. La revisión realizada evidencia que la multirresistencia se sustenta en la acción combinada de diversos mecanismos moleculares y fisiológicos, entre ellos la producción de β -lactamasas de espectro extendido, la síntesis de carbapenemasas, la modificación de dianas moleculares, la sobreexpresión de bombas de expulsión, las alteraciones en la permeabilidad de membrana y la resistencia mediada por biofilms.

Estos mecanismos, al interactuar simultáneamente, limitan la eficacia de los antibióticos convencionales y favorecen la propagación de clones multirresistentes en entornos hospitalarios y comunitarios. Frente a este panorama, se hace imprescindible reforzar los programas de vigilancia epidemiológica, promover el uso racional de antibióticos y avanzar en la investigación de nuevas estrategias terapéuticas y coadyuvantes que permitan contrarrestar el avance de la resistencia bacteriana.

Aún persisten interrogantes por resolver, entre ellos la necesidad de estudios que profundicen en la dinámica de transmisión de genes de resistencia, el desarrollo de inhibidores específicos de bombas de expulsión y la evaluación de intervenciones que integren el control de biofilms en entornos clínicos. Estas líneas pendientes abren oportunidades para futuras investigaciones que fortalezcan la respuesta frente a la amenaza de los ESKAPE.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almeida-Santos, A. C., Novais, C., Peixe, L., & Freitas, A. R. (2025). Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: A current perspective on resilience, adaptation, and the urgent need for novel strategies. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 41, 233–252. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2025.01.016>
- Amisano, F., Mercuri, P., Fanara, S., Verlaine, O., Motte, P., Frère, J. M., Hanikenne, M., & Galleni, M. (2025). Outer membrane permeability of *Pseudomonas aeruginosa* through β -lactams: new evidence on the role of OprD and OpdP porins in antibiotic resistance. *Microbiology Spectrum*, 13(4). <https://doi.org/10.1128/spectrum.00495-24>
- Anik, T. A., Uzzaman, R., Rahman, K. T., Hossain, A., Islam, F., Tasnim, M. N., Begum, S. A., Akhter, H., & Begum, A. (2025). Comparative Analysis of Biofilm Formation and Antibiotic Resistance in Five ESKAPE Pathogen Species from a Tertiary Hospital in Bangladesh. *Antibiotics*, 14(8). <https://doi.org/10.3390/antibiotics14080842>
- Carvalho, I., Chenouf, N. S., Carvalho, J. A., Castro, A. P., Silva, V., Capita, R., Alonso-Calleja, C., de Lurdes Nunes Enes Dapkevicius, M., Igrejas, G., Torres, C., & Poeta, P. (2021). Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* harboring extended spectrum β -lactamase encoding genes isolated from human septicemias. *PLoS ONE*, 16(5 May). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250525>
- Darby, E. M., Bavro, V. N., Dunn, S., McNally, A., & Blair, J. M. A. (2023). RND pumps across the genus *Acinetobacter*: AdeIJK is the universal efflux pump. *Microbial Genomics*, 9(3). <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000964>
- Dávila-López, E. C., Berumen-Lechuga, M. G., Molina-Pérez, C. J., Jimenez-Juarez, R. N., Leños-Miranda, A., Robles-Ordoñez, N., Peña-Cano, M. I., & Venegas-Esquível, G. A. (2024). Antimicrobial Resistance and Antibiotic Consumption in a Secondary Care Hospital in Mexico. *Antibiotics*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/antibiotics13020178>
- Gaurav, A., Bakht, P., Saini, M., Pandey, S., & Pathania, R. (2023). Role of bacterial efflux pumps in antibiotic resistance, virulence, and strategies to discover novel efflux pump inhibitors. En *Microbiology (United Kingdom)* (Vol. 169, Número 5). Microbiology Society. <https://doi.org/10.1099/mic.0.001333>



- Guerra, M. E. S., Destro, G., Vieira, B., Lima, A. S., Ferraz, L. F. C., Hakansson, A. P., Darrieux, M., & Converso, T. R. (2022). *Klebsiella pneumoniae* Biofilms and Their Role in Disease Pathogenesis. En *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 12). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.877995>
- Guerra-Sarmiento, M., Ruíz-Martin Leyes, F., Arzuza-Ortega, L., & Maestre-Serrano, R. (s/f). *Characterization of multiresistant gram-negative bacilli, isolated in patients hospitalized in health institutions in Barranquilla (Colombia)*. Available from: www.revinf.cl
- Guffey, A. A., & Loll, P. J. (2021). Regulation of resistance in vancomycin-resistant enterococci: The vanrs two-component system. En *Microorganisms* (Vol. 9, Número 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102026>
- Lucas-Parralles, E. N., Solórzano-Vera, E. Y., & Samaniego-Solis, N. I. (2024). Infecciones de vías urinarias causadas por *Klebsiella pneumoniae* y sus mecanismos de resistencia en Latinoamérica. *MQRInvestigar*, 8(1), 2142–2161. <https://doi.org/10.56048/mqr20225.8.1.2024.2142-2161>
- Maldonado Cabrera, B. R., & Maldonado Cabrera, P. G. (2024). El desarrollo y los complejos mecanismos de resistencia de *S. aureus*: una amenaza persistente en la era de los antibióticos. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 11(1). <https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2024.e11132402>
- Nie, D., Hu, Y., Chen, Z., Li, M., Hou, Z., Luo, X., Mao, X., & Xue, X. (2020). Outer membrane protein A (OmpA) as a potential therapeutic target for *Acinetobacter baumannii* infection. En *Journal of Biomedical Science* (Vol. 27, Número 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-0617-7>
- Panda, S. K., Buroni, S., Swain, S. S., Bonacorsi, A., da Fonseca Amorim, E. A., Kulshrestha, M., da Silva, L. C. N., & Tiwari, V. (2022). Recent advances to combat ESKAPE pathogens with special reference to essential oils. En *Frontiers in Microbiology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1029098>
- Ramakrishnan, R., Nair, A. V., Parmar, K., Rajmani, R. S., Chakravorty, D., & Das, D. (2024). Combating biofilm-associated *Klebsiella pneumoniae* infections using a bovine microbial enzyme. *npj Biofilms and Microbiomes*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41522-024-00593-7>



- Rocker, A., Lacey, J. A., Belousoff, M. J., Wilksch, J. J., Strugnell, R. A., Davies, M. R., & Lithgow, T. (2020). *Global Trends in Proteome Remodeling of the Outer Membrane Modulate Antimicrobial Permeability in Klebsiella pneumoniae*. <https://doi.org/10.1128/mBio>
- Rosado, P. C., Marques, M. M., & Justino, G. C. (2025). Targeting MRSA penicillin-binding protein 2a: structural insights, allosteric mechanisms, and the potential of adjuvant inhibitors. En *Biochemical Pharmacology* (Vol. 239). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2025.117048>
- Sethuvel, D. P. M., Bakthavatchalam, Y. D., Karthik, M., Irulappan, M., Shrivastava, R., Periasamy, H., & Veeraraghavan, B. (2023). β -Lactam Resistance in ESKAPE Pathogens Mediated Through Modifications in Penicillin-Binding Proteins: An Overview. En *Infectious Diseases and Therapy* (Vol. 12, Número 3). <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00771-8>
- Sherif, M. M., Elkhatib, W. F., Khalaf, W. S., Elleboudy, N. S., & Abdelaziz, N. A. (2021). Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii* Biofilms: Evaluation of Phenotypic–Genotypic Association and Susceptibility to Cinnamic and Gallic Acids. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.716627>
- Sorenson, T. R., Zack, K. M., & Joshi, S. G. (2025). Biofilm Formation and the Role of Efflux Pumps in ESKAPE Pathogens. *Microorganisms*, 13(8), 1816. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13081816>
- Thöming, J. G., & Häussler, S. (2022). *Pseudomonas aeruginosa* Is More Tolerant Under Biofilm Than Under Planktonic Growth Conditions: A Multi-Isolate Survey. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.851784>
- Uppalapati, S. R., Sett, A., & Pathania, R. (2020). The Outer Membrane Proteins OmpA, CarO, and OprD of *Acinetobacter baumannii* Confer a Two-Pronged Defense in Facilitating Its Success as a Potent Human Pathogen. En *Frontiers in Microbiology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.589234>
- Venkateswaran, P., Vasudevan, S., David, H., Shaktivel, A., Shanmugam, K., Neelakantan, P., & Solomon, A. P. (2023). Revisiting ESKAPE Pathogens: virulence, resistance, and combating strategies focusing on quorum sensing. En *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 13). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1159798>



- Vestweber, P. K., Wächter, J., Planz, V., Jung, N., & Windbergs, M. (2024). The interplay of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in dual-species biofilms impacts development, antibiotic resistance and virulence of biofilms in in vitro wound infection models. *PLoS ONE*, 19(5 May). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304491>
- Vista de Factores asociados con la presencia de patógenos productores de betalactamasas de espectro extendido en infecciones urinarias en una clínica privada, Lima (Perú).* (s.f.). Recuperado de <https://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/3726>
- Wu, C., Wang, M., Xiao, Y., Zhao, S., Jiang, X., Zhang, K., Wang, H., Dong, H., Xu, S., Su, T., & Gu, L. (2025). MexR and NalD are pyocyanin-responsive transcriptional repressors of the efflux pump MexAB-OprM in *Pseudomonas aeruginosa*. Graphical abstract. *Nucleic Acids Research*, 53, 747. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf747>
- Xie, L., Li, J., Peng, Q., Liu, X., Lin, F., Dai, X., & Ling, B. (2025). Contribution of RND superfamily multidrug efflux pumps AdeABC, AdeFGH, and AdeIJK to antimicrobial resistance and virulence factors in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* AYE. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 69(7). <https://doi.org/10.1128/aac.01858-24>
- Yin, R., Cheng, J., Wang, J., Li, P., & Lin, J. (2022). Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infectious biofilms: Challenges and strategies. En *Frontiers in Microbiology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmi>
- Zhang, L., Tian, X., Sun, L., Mi, K., Wang, R., Gong, F., & Huang, L. (2024). Bacterial Efflux Pump Inhibitors Reduce Antibiotic Resistance. En *Pharmaceutics* (Vol. 16, Número 2). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020170>

