

Universidad de Oviedo

Centro Internacional de Postgrado

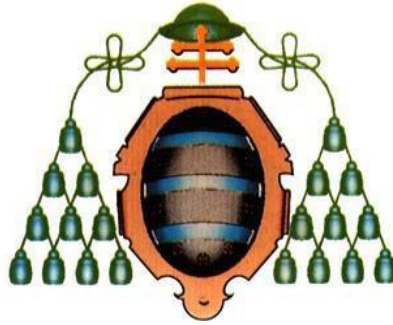
Máster Universitario en Enfermería de Urgencias y Cuidados Críticos

“Estudio de las infecciones nosocomiales provocadas por patógenos resistentes a los antibióticos β – lactámicos más prevalentes en las Unidades de Cuidados Intensivos”

LEYRE ARBILLA ECHALECU

Mayo de 2023

Trabajo Fin de Máster



Universidad de Oviedo

Centro Internacional de Postgrado

Máster Universitario en Enfermería de Urgencias y Cuidados Críticos

**“Estudio de las infecciones nosocomiales provocadas por patógenos
resistentes a los antibióticos β – lactámicos más prevalentes en las Unidades
de Cuidados Intensivos”**

Trabajo Fin de Máster

Leyre Arbilla Echalecu

Autora

Sara Franco Correia

Tutora

SIGLAS Y ACRÓNIMOS

- ADN: ácido desoxirribonucleico
- ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
- CCN: Código de Centro Normalizado
- CRE: Carbapenem-resistant *enterobacteriaceae*
- CRKP: Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*
- ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control
- ENVIN: Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva
- EPINE: Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España
- VRE: Vancomycin-resistant *enterococci*
- ESBL: extended spectrum β – lactamases
- FDA: Food and Drug Administration
- GEIH: Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria
- MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
- OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PBP: Penicillin-binding proteins
- PRAN: Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos
- PROAs: Programas de Optimización de Uso de Antibióticos
- REGCESS: Registro General de centros, servicios y establecimientos sanitarios
- RZ: Resistencia Zero
- SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

- SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
- SEMICyUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias
- SEMPSPH: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene
- SNS: Sistema Nacional de Salud
- TGH: transferencia genética horizontal
- UCIs: Unidades de Cuidados Intensivos

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	ESTADO ACTUAL	3
2.1.	Origen de la antibioterapia en la medicina moderna	3
2.2.	Fundamentos teóricos de las resistencias bacterianas	4
2.3.	Los antibióticos β -lactámicos y desarrollo paralelo de resistencias	12
2.4.	Situación epidemiológica	20
3.	JUSTIFICACIÓN	27
4.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	28
4.1.	Pregunta de investigación.....	28
4.2.	Hipótesis.....	28
4.3.	Objetivos	28
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	30
5.1.	Tipo de estudio	30
5.2.	Tiempo y lugar del estudio.....	30
5.3.	Población, muestra a estudio y criterios de inclusión y exclusión.....	30
5.4.	Tamaño de la muestra	34
5.5.	Variabes a estudio.....	34
5.6.	Instrumento para la recogida de datos.....	37
5.7.	Procedimiento a seguir para la recogida de datos	37
5.8.	Análisis de datos	39
5.9.	Consideraciones éticas.....	40
6.	CRONOGRAMA	41
7.	BIBLIOGRAFÍA	42
8.	ANEXOS	48
8.1.	ANEXO 1	48
8.2.	ANEXO 2	50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Una colonia del hongo <i>Penicillium</i>	4
Figura 2. Mecanismos de resistencia en patógenos gramnegativos	8
Figura 3. Los plásmidos	9
Figura 4. Las penicilinas originales	12
Figura 5. Las penicilinas antiestafilocócicas.....	13
Figura 6. Los carbapenémicos.....	16
Figura 7. Los monobactámicos.	16
Figura 8. Los inhibidores de las β – lactamasas	17
Figura 9. Historia de la terapia antibiótica.....	19
Figura 10. Coste de las resistencias para la salud mundial.....	22
Figura 11. El tamaño muestral	34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Las β – lactamasas	7
Tabla 2. Plásmidos que clasifican β – lactamasas	10
Tabla 3. Los primeros antibióticos β – lactámicos	14
Tabla 4. Actividad antibacteriana de la ceftarolina	15
Tabla 5. Clasificación de los antibióticos β – lactámicos.....	18
Tabla 6. Los patógenos ESKAPE	20
Tabla 7. Prioridades de la OMS para la síntesis de nuevos antibióticos.....	21
Tabla 8. Recomendaciones del proyecto Resistencia Zero.....	26
Tabla 9. Criterios de inclusión respecto al patógeno.....	32
Tabla 10. Criterios de inclusión para la selección de la muestra	33
Tabla 11. Variables principales del estudio.....	35
Tabla 12. Variables secundarias del estudio	37
Tabla 13. Cronograma del estudio.....	41

1. INTRODUCCIÓN

Indiscutiblemente, la antibioterapia es la piedra angular para el manejo y el plan terapéutico de las enfermedades infecciosas.⁽¹⁻⁴⁾ El descubrimiento de la penicilina en 1928⁽⁵⁾ supuso un cambio de paradigma para la medicina moderna y dio comienzo a la carrera científica para la síntesis y evolución de los antibióticos β – lactámicos.^(2,6,7) Se distinguieron por encima de otros agentes gracias a su mecanismo de acción y amplio espectro de actividad y rápidamente tomaron el primer puesto en términos de efectividad y seguridad del paciente.^(8,9)

No obstante, la luz que arrojaron en el siglo pasado se ha visto rápidamente ensombrecida por el auge y diseminación de las resistencias en patógenos humanos. Desde las premisas de la ecología y la evolución darwiniana, el concepto de “resistencia” se postula como un fenómeno natural, donde los microorganismos son capaces de desarrollar estrategias para sobrevivir en el medio hostil.^(4,10) En este sentido, el propio agente antibiótico ejerce una presión selectiva sobre las bacterias, actuando sobre aquellas sensibles (eliminándolas) y seleccionando las resistentes, que ven minimizada la competencia en el medio.^(4,11-13)

El primer mecanismo de resistencia definido a nivel celular y reproducido con éxito sobre distintas cepas en condiciones *in vitro* fue la síntesis de las penicilinasas (1940).⁽¹⁴⁾ De carácter enzimático, son sustancias segregadas por los patógenos con capacidad para unirse de forma específica a las moléculas de antibiótico y neutralizar la acción bactericida.⁽¹⁵⁾ A día de hoy, se postulan como el mecanismo más efectivo observado en bacterias resistentes gramnegativas para frenar la acción de los β – lactámicos.^(16,17)

A mayor escala, la diseminación de las resistencias se da gracias a la transferencia genética horizontal (TGH), que incluye a nivel celular los procesos de conjugación, transformación y transducción.⁽¹⁸⁾ Son así, los patógenos que engloba el acrónimo ESKAPE aquellos que representan mayor amenaza para el mismo a nivel de Salud Pública mundial: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter spp.*^(19,20)

No obstante, según múltiples líneas de investigación, el auge de resistencias supone mayor carga para el ámbito hospitalario, concretamente para las Unidades de Cuidados Intensivos, dado que convergen los factores de mayor riesgo para el paciente.^(21,22) Por ello, se ha considerado el escenario idóneo para la aplicación de las últimas intervenciones planteadas en el ámbito nacional como los Programas de Optimización del uso de Antibióticos (PROAs)⁽²³⁾ y el proyecto Resistencia Zero (RZ).⁽²⁴⁾ Compartiendo ambos objetivos comunes, ofrecen al equipo de enfermería la oportunidad de

posicionarse como un agente de cambio y participar en la contención activa de las resistencias bacterianas.

En conclusión, el presente estudio se dirige a las Unidades de Cuidados Intensivos para conocer la prevalencia de aquellas infecciones nosocomiales que presentan a su vez un patrón de resistencia a la terapia antibiótica con β – lactámicos. Paralelamente se analizarán las características epidemiológicas de los patógenos que las causan y tratará de servir como una herramienta útil al equipo de enfermería para comprender el fenómeno y aumentar la concienciación sobre la incipiente crisis de Salud Pública mundial.

2. ESTADO ACTUAL

2.1. Origen de la antibioterapia en la medicina moderna

El descubrimiento de los antibióticos como terapia farmacológica se postula como uno de los grandes hitos de la medicina moderna. Además de suponer la transformación para el régimen terapéutico de las enfermedades infecciosas, fueron la piedra angular para la prevención de complicaciones en pacientes inmunodeprimidos o postquirúrgicos. ⁽¹⁻⁴⁾

Ciertos autores datan el inicio de los antibióticos sintéticos en 1907. Con la comercialización de la arsfenamina (Salvarsan®), se hacía disponible el primer el tratamiento dirigido frente a la sífilis, cuyo agente etiológico se identificó como *Treponema pallidum*. No obstante, se trataba de un fármaco con un 30% de su composición basada en arsénico, lo que limitaba las indicaciones para su administración y hacía que la dosis terapéutica y segura presentara un rango especialmente estrecho. ⁽⁷⁾ De la misma forma, las sulfonamidas ganaron protagonismo a principios del siglo XX gracias a Paul Gerhard Domagk, médico alemán que prestó especial interés a las heridas infectadas durante la Primera Guerra Mundial. Sus experimentos dieron lugar a la síntesis del Prontosil®, considerado el primer compuesto activo disponible en el mercado para el año 1935. Presentaba indicaciones tan diversas como infecciones causadas por *Streptococcus* o *Staphylococcus*, y una amplia variedad de patógenos grampositivos y negativos. No obstante, investigaciones posteriores mostraron que el fármaco carecía de actividad *in vitro* y, por tanto, el principio activo requería de ciertos pasos intermedios en el metabolismo del huésped para adquirir propiedades antibacterianas. Además, se ratificó que se trataba de un agente sintetizado en su totalidad en el laboratorio y posteriormente se comprobó que su aplicación práctica fue profundamente mermada por la diseminación de las resistencias bacterianas frente a las sulfonamidas ^(7,8)

Por consiguiente, el nacimiento de la era antibiótica se constata oficialmente en 1928, cuando Alexander Fleming decidió estudiar ciertas variantes del género *Staphylococcus*. ^(2,7,27) Dispuso al patógeno en placas de cultivo expuestas a condiciones de aire y temperatura ambiente y decidió estudiar su evolución. A medida que transcurrían los días, la superficie se contaminó inevitablemente de una colonia de moho y al cabo de una o dos semanas se pudo observar alrededor del mismo una sustancia transparente, que crecía en disposición concéntrica y parecía repeler a las bacterias. Bajo los ojos del científico, se estaba produciendo un proceso de lisis celular difícil de ignorar, que posteriormente se consolidaría como un fenómeno inhibitorio, bactericida y bacteriolítico. ⁽⁵⁾ El organismo responsable de producir un componente con tal

actividad fue una especie del hongo *Penicillium notatum*, posteriormente conocido como *P. chrysogenum* y actualmente denotado *P. Rubens* ⁽⁷⁾, que habitaba de forma natural en el laboratorio e impregnaba las superficies de las placas de cultivo (Figura 1). ⁽⁵⁾

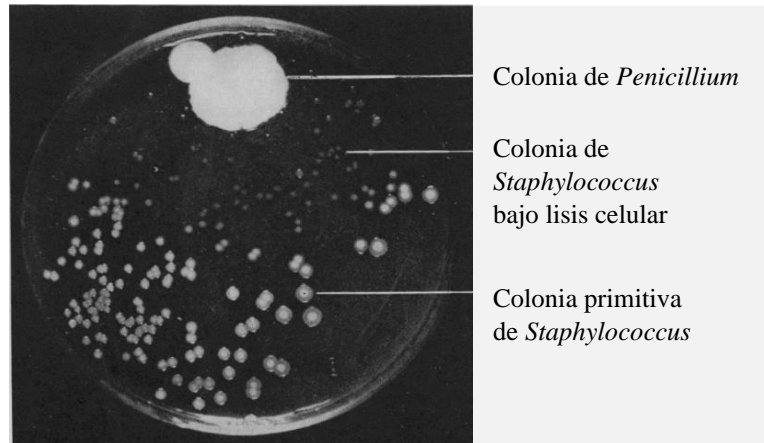


Figura 1. Una colonia del hongo *Penicillium*

Fotografía de una placa de cultivo donde se señala en el margen superior una colonia de *Penicillium* y seguidamente el proceso de lisis celular del género de bacterias *Staphylococcus*. Fuente: fotografía publicada en el *British Journal of Experimental Pathology*, Vol X, No 8. "On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. Influenzae*". ⁽⁵⁾

El acontecimiento implicó indiscutiblemente un punto de inflexión para el desarrollo de posteriores investigaciones en el campo de la biología y se puso en el punto de mira a aquellos organismos vivos capaces de crear una defensa natural contra los patógenos humanos. ^(2,3,6,7) Sin embargo, el tratamiento de las enfermedades infecciosas conllevó una desventaja ambiental significativa: el desarrollo de rasgos de tolerancia frente a los antibióticos, es decir las resistencias bacterianas. ⁽²⁷⁾

2.2. Fundamentos teóricos de las resistencias bacterianas

A continuación, se esclarece el proceso de las resistencias bacterianas. Se especifica el propio origen de las mismas en el contexto de la teoría evolutiva, la relación que guarda con el uso de la terapia antibiótica y los elementos a pequeña y gran escala que permiten su diseminación.

- Factores predisponentes para la adquisición y desarrollo de resistencias

El propio empleo de un agente terapéutico implica el desarrollo de tolerancia contra dicho compuesto desde el primer momento de su aplicación. ^(11,27) Esta es la máxima que ha guiado

y respaldado tradicionalmente el fenómeno de resistencia, entendida desde premisas de la ecología como una respuesta adaptativa al medio hostil. De esta forma, la exposición continua a las moléculas de antibiótico impone cierta **presión selectiva** sobre los patógenos, promoviendo en consecuencia mutaciones en el genoma bacteriano. Se eliminan bacterias sensibles, mientras que indirectamente son seleccionadas las cepas resistentes, viéndose reducida su competencia en el medio y comenzando a perfeccionar las herramientas para la supervivencia. ^(4,11-13) Así fue señalado por el mismo Fleming en una de sus observaciones menos célebres entre la comunidad científica de la época. En 1945 ya alertaba que concentraciones inferiores de antibiótico, insuficientes para acabar con la vida bacteriana, podrían inducir y estimular rápidamente mecanismos de resistencia. ⁽²⁾ A efectos prácticos, el grado de presión selectiva viene determinado por el consumo (y más si cabe el abuso) de la terapia antibiótica, siendo el conductor principal de resistencias. ^(28,29)

No obstante, en la literatura también se ha descrito el término **resistoma intrínseco**. Se trata del conjunto de elementos cromosómicos que permiten directa o indirectamente la supervivencia de la célula en el medio, siendo su origen anterior a la propia exposición al antibiótico. En este aspecto, se plantea que determinados genes de resistencia forman parte de la naturaleza bacteriana. ^(4,10) De hecho, se lograron aislar genes de resistencia para los β – lactámicos, tetraciclinas y la vancomicina en sedimentos congelados de 30.000 años de antigüedad. ⁽¹²⁾ Siguiendo la misma línea, en el libro *How to Overcome the Antibiotic Crisis. Facts, Challenges, Technologies and Future Perspectives*, se desprende la conclusión de que el origen de dicha resistencia sería anterior a lo que podemos calcular mediante la vigilancia epidemiológica reciente y al menos dataría de la misma fecha que los metabolitos antibacterianos correspondientes. ⁽³⁰⁾

En definitiva, el concepto de resistencia se aproxima a las premisas de la ecología y se asemeja a las directrices de una evolución darwiniana. Ahora bien, para lograr definir la relación que guarda con la exposición a la terapia antibiótica y contener el avance del proceso, se deben estudiar los mediadores a nivel celular que lo llevan a cabo. ^(4,10)

- Elementos involucrados a nivel celular

- a) Las PBP en los patógenos grampositivos

- Las PBP son las siglas que se corresponden a “**Penicillin-binding proteins**”, en castellano “proteínas fijadoras de penicilina”. Se encuentran ancladas a la pared bacteriana y actúan regulando la síntesis de peptidoglicano (principal componente

estructural de la misma). Su nombre científico viene dado porque representan el lugar de unión molecular con los antibióticos β – lactámicos, que inhabilitan su función y por consiguiente, destruyen la pared de toda la célula bacteriana. De esta forma, una mutación en los genes que codifican dichas proteínas daría lugar a pequeñas diferencias estructurales en las mismas, viéndose mermada la afinidad del patógeno hacia el fármaco y, en consecuencia, la actividad antibiótica. ^(2,18,20)

Representan la primera línea de defensa frente a antibióticos en patógenos grampositivos, ⁽¹⁷⁾ habiéndose observado un fenómeno similar en patógenos primitivos con resistencia intrínseca. Actualmente, el mejor ejemplo es *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA por sus siglas en inglés) que sustituyó las PBP conocidas hasta el momento, por otras modificadas, nombradas como PBP2a. ^(2,18,20) De la misma forma ocurre en enterococos como *E. faecium*, cuya resistencia a β – lactámicos se deriva de la producción de PBP5. ⁽²⁰⁾

b) Las β – lactamasas en los patógenos gramnegativos

El primer mecanismo de resistencia que pudo observarse y definirse bajo condiciones de laboratorio se describió como la segregación de “**penicilinasas**”, publicado por la revista *Nature* en diciembre de 1940. De carácter enzimático, aquellas moléculas eran capaces de conferir resistencia a cepas de *Balantidium coli*, que previamente se habían considerado sensibles a la penicilina. ⁽¹⁴⁾ De la mano de estudios posteriores, el fenómeno ganó notoriedad y pudo observarse sobre otras cepas *in vitro* de patógenos grampositivos como *Staphylococcus aureus*. ⁽³¹⁾

A día de hoy, sus análogos, continúan estudiándose dentro del grupo de **β – lactamasas**. ^(2,17,27) Tradicionalmente, se clasificaron atendiendo a razones de tamaño y composición molecular según el esquema de R.P. Ambler, ⁽³²⁾ aunque a medida que crecían en número y aparecían ligeras diferencias en su función, se llevaron a cabo nuevas propuestas (Tabla 1). ⁽¹⁵⁾

Su mecanismo de acción se basa en la hidrólisis del anillo β – lactámico. Gracias a la unión de una molécula de H₂O, se forma un nuevo compuesto antibiótico sin afinidad para la unión con las PBP. ⁽¹⁵⁾ Además, los genes implicados acostumbran a codificar simultáneamente determinantes de resistencia múltiple, como en el caso de enterobacterias (cepas de *E. Coli* y *K. pneumoniae*) y pseudomonas (algunos ejemplos

de *P. aeruginosa* y *A. baumannii*) con resistencia frente a tetraciclinas, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. ⁽¹⁾

A día de hoy, se conocen alrededor de 2.800 enzimas ⁽¹⁵⁾ y se postulan como la base de resistencia en el caso de gramnegativos, especialmente enterobacterias. ^(16,17)

Como se expone en apartados posteriores, dada su importancia epidemiológica se distinguen las **β – lactamasas de espectro extendido (ESBL)** y las **carbapenemasas**.

CLASIFICACIÓN		ENZIMAS PRODUCIDAS Nombre común	COMPUESTOS AFECTADOS
Funcional (Bush - Jacoby)	Molecular (Ambler)		
1	C	Cefalosporinasas	Cefalosporinas
2a	A	Penicilinasas	Penicilinas
2b	A	Penicilinasas	Penicilinas, cefalotina
2be	A	ESBL inactivadas por el ácido clavulánico	Penicilinas, cefalosporinas (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefepima), monobactámicos
2br	A	ESBL con afinidad reducida al ácido clavulánico	Penicilinas, ácido clavulánico, tazobactam, sulbactam
2ber	A	ESBL con resistencia relativa al ácido clavulánico	Penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, tazobactam, sulbactam y ácido clavulánico
2c	A	Enzimas que hidrolizan carbanecilina, inactivadas por el ácido clavulánico	Penicilinas, carbenicilina
2d	D	β – lactamasas (hidrolizan la cloxacilina, acción variable frente al ácido clavulánico)	Cloxacilina, oxacilina
2df	D	Carbapenemasas	Cloxacilina, oxacilina, carbapenémicos
2e	A	Cefalosporinasas	Cefalosporinas, ácido clavulánico
2f	A	Carbapenemasas	Todos los β – lactámicos
3	B	Carbapenemasas, metalo - β – lactamasas	Todos los β – lactámicos, excepto monobactámicos

Tabla 1. Las β – lactamasas

Nomenclatura y clasificación de las enzimas β – lactamasas más relevantes para el ámbito clínico. Fuente: elaboración propia a partir de lo publicado en “Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens” ⁽²⁰⁾, “Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens” ⁽¹⁵⁾ y “Mecanismos de resistencia en bacterias gramnegativas”. ⁽¹⁶⁾

c) Otros factores

En lo relativo a gramnegativas, también se han observado otros mecanismos de resistencia, aunque ciertamente menos frecuentes. En el caso de estos patógenos, las PBP se localizan en el espacio periplásmico por lo que las moléculas de antibiótico β – lactámico deben atravesar la membrana externa para unirse a ellas e intervenir sobre la formación de la pared celular. En consecuencia, resulta evidente que cualquier alteración que restrinja la entrada de los mismos hacia el periplasma, reduce la concentración de antibiótico y minimiza la posibilidad de unión con el sitio diana (ubicado en las PBP).⁽²⁾ Algunos elementos celulares que intervienen en la **permeabilidad celular** respecto a las moléculas de antibiótico son los canales proteicos (porinas representadas en la Figura 2) y la presencia de bombas de eflujo.⁽²⁰⁾

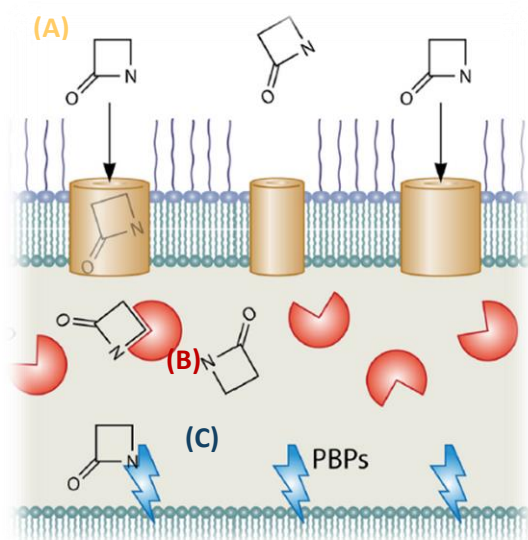


Figura 2. Mecanismos de resistencia en patógenos gramnegativos

Infografía sobre la interacción de las moléculas de antibiótico con patógenos gramnegativos. A) Entrada del antibiótico (representado por el anillo β – lactámico) hacia el espacio periplásmico a través de las porinas situadas en la membrana externa (en amarillo). B) Unión del antibiótico con las enzimas β – lactamasas (en rojo), dando lugar a la hidrólisis del mismo. C) Unión específica del anillo con las PBPs, actuando como sitio activo (en azul). **Fuente:** adaptación propia de “Epidemiology of β –Lactamase-Producing Pathogens”.⁽¹⁵⁾

Los mecanismos descritos soportan la mayor carga de resistencia mediada a nivel celular, permitiendo al propio patógeno mejorar la capacidad de supervivencia.⁽²⁰⁾ No obstante, la presión selectiva no es un fenómeno aislado; en su lugar, incentiva la puesta en marcha de los mecanismos de transferencia genética horizontal.

– Mecanismos mediadores de resistencia a gran escala

La diseminación en el medio de las resistencias se da mediante mecanismos de **transferencia genética horizontal (TGH)**, que facilitan la aparición de brotes comunitarios

de enfermedades infecciosas. Se liberan genes de la herencia vertical para permitir que el ADN bacteriano salte hacia otras especies y cepas externas ⁽¹³⁾. En otras palabras, la TGH posibilita que organismos taxonómicamente distintos presenten un patrimonio genético común y explica al mismo tiempo por qué organismos con un alto grado de parentesco, difieran sobremanera en el contenido de su material genético. ⁽³³⁾ A continuación, se desarrollan los procesos de **conjugación, transducción y transformación**, que no se presentan como hechos específicos de cada patógeno, sino que habitualmente confluyen entre sí para complementarse y dar lugar a multirresistencias. ⁽¹⁸⁾

a) Conjugación

Los **plásmidos** son elementos genéticos organizados en disposición circular fuera del cromosoma bacteriano que tienen capacidad para replicarse de forma independiente (Figura 3). ^(13,33,34)

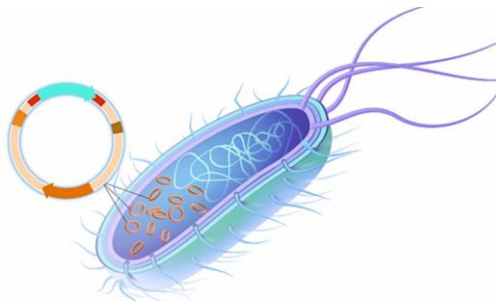


Figura 3. Los plásmidos

Imagen de un bacilo de *Escherichia coli* con los plásmidos (naranja) dispuestos fuera del contenido cromosómico (en azul). Fuente: imagen obtenida del “Glosario parlante de términos genómicos y genéticos”, elaborado por el *National Human Genome Research Institute*. ⁽³⁴⁾

En algunos casos, los plásmidos contienen genes que codifican enzimas β – lactamasas pudiendo diseminar la capacidad de resistencia hacia otras poblaciones mediante el proceso de **conjugación**. Para ello se requiere que dos células entren en contacto físico y se dé la formación de un puente molecular (llamado pilus) que pueda transferir el plásmido desde el donante hacia el receptor. ^(13,33)

Las primeras investigaciones se llevaron a cabo sobre el gen blaZ, ubicado en plásmidos de distintas cepas de *S. aureus*. Su función era codificar las primeras enzimas β – lactamasas (penicilinasas) y se determinó como principal responsable de la resistencia a la penicilina.⁽²⁾ Lejos de verse menguados, los plásmidos han multiplicado su relevancia en el ámbito de las resistencias, permitiendo una evolución bacteriana más rápida que aquella mediada por genes cromosómicos ⁽³³⁾. La mayor relevancia epidemiológica viene dada por las **β – lactamasas de amplio espectro**

(ESBL), cuya clasificación toma el nombre del gen involucrado. De acuerdo con lo expuesto en la Tabla 2, se dan a conocer cuatro familias principales: TEM, SHV, CTX – M y OXA. Como ejemplo, TEM – 1 fue aislado por primera vez en cepas de *E.Coli*, mientras que entre *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* presentan de manera más frecuente enzimas de tipo SHV. Por último CTX – M al ser la familia de mayor dimensión está presente en una gran variedad de patógenos, tales como *Acinetobacter* spp. y nuevamente *P. aeruginosa* y *Enterobacteriaceae*.⁽³⁵⁾

Genes	Enzimas codificadas	Resistencia asociada
Bla _z	Penicilinasas	Penicilina
Bla _{TEM – 1, 2} Bla _{SHV – 1, 11}	β – lactamasas	Penicilinas, Cefalotina
Bla _{TEM – 3, 10, 26} Bla _{SHV – 2, 3} Bla _{CTX – M}	β – lactamasas de espectro extendido	Penicilinas, Cefalosporinas: cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefepima Monobactámicos
Bla _{TEM – 50, 158}	β – lactamasas de espectro extendido	Penicilinas Cefalosporinas: cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefepima, Monobactámicos Acido clavulánico, tazobactam Sulbactam
Bla _{OXA – 11, 15}	β – lactamasas de espectro extendido	Oxacilina, cloxacilina Cefalosporinas Monobactámicos
Bla _{OXA – 23, 58}	β – lactamasas de espectro extendido	Oxacilina, cloxacilina Carbapenémicos
Bla _{IMP, VIM, NDM}	Metalo - β – lactamasas	Todos los β – lactámicos, a excepción de los monobactámicos
Bla _{KPC-1}	Carbapenemasas (resistentes a los inhibidores)	Todos los β – lactámicos, incluido los carbapenémicos

Tabla 2. Plásmidos que clasifican β – lactamasas

Relación de genes localizados en plásmidos, β – lactamasas codificadas por los mismos y resistencias antibióticas asociadas. Fuente: elaboración propia a partir de “Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens”⁽²⁰⁾, “Epidemiology of β-lactamase-Producing Pathogens”⁽¹⁵⁾ y “Extended-spectrum β-lactamasas: An update on their characteristics, epidemiology and detection”.⁽³⁵⁾

Tal como se expone en la Tabla 2, la mayoría de β – lactamasas vienen codificadas en plásmidos, aunque se dan ciertas licencias en el caso de la familia OXY, cuyo gen implicado está localizado en su totalidad en el cromosoma bacteriano de *Klebsiella oxytoca*.⁽³⁵⁾ De la misma forma, si tenemos en consideración el origen primitivo de la familia SHV, encontramos que deriva de genes cromosómicos de *K. pneumoniae*, al igual que las enzimas ampC.^(15,35)

b) Transducción

En lo relativo a grampositivas, el gen responsable de la producción de las PBP modificadas en poblaciones de MRSA se conoce como *mec_A*. Se localiza en un elemento móvil insertado en el cromosoma bacteriano de las bacterias donantes, conocido como *SCCmec*, que puede ser adquirido e incluido en el genoma de otras bacterias originalmente sensibles.^(18,36,37) A diferencia de la conjugación, el fenómeno se basa en procesos de **transducción** y se postula como el principal factor que contribuye a la resistencia entre miembros de la misma especie. En el proceso, un **bacteriófago** entra en contacto con la célula procariota resistente, para posteriormente almacenar y empaquetar el material genético en la cápside viral. Posteriormente, este se unirá a los receptores de membrana de la bacteria sensible e introducirá las moléculas de ADN para su posterior recombinación en el genoma bacteriano. Curiosamente, las investigaciones muestran que el fragmento cromosómico *mec_A* confiere resistencia una vez más a un espectro amplio de varios β – lactámicos.⁽¹³⁾

c) Transformación

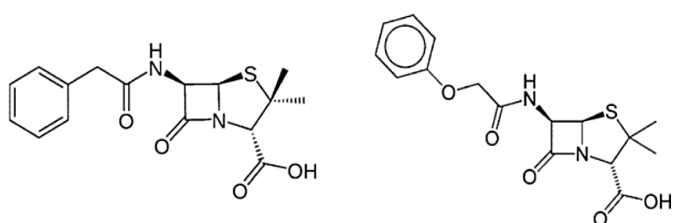
La condición principal para el proceso de **transformación** es la existencia de **ADN exógeno** en el medio, procedente de la lisis celular de otras bacterias resistentes. De esta forma, el patógeno sensible es capaz de absorber dichas moléculas e incorporarlas a su propio material cromosómico mediante recombinación genética. El proceso se ha estudiado bajo condiciones de laboratorio sobre *S. pneumoniae*, *H. pylori* y *H. influenzae* entre otros,^(13,38) pero persiste cierta dificultad para estudiar los resultados en la naturaleza y el ámbito hospitalario. Es más, no hay evidencia directa sobre la carga que supone la transformación sobre el total de mecanismos de TGH.⁽¹³⁾

En suma, el desarrollo de resistencias es un fenómeno complejo en el que confluyen la acción del ser humano y la lucha de las bacterias por perpetuar su evolución natural. Una vez explicados los factores que intervienen a pequeña y gran escala, en los apartados siguientes se desarrolla la cronología paralela de la terapia antibiótica (basada en los antibióticos β – lactámicos) y el surgimiento sincrónico de las resistencias hasta día de hoy.

2.3. Los antibióticos β- lactámicos y desarrollo paralelo de resistencias

La penicilina se introdujo en la práctica clínica en el año 1941.⁽⁷⁾ A partir de entonces, comenzó la época dorada para la terapia antibiótica, oficialmente considerada desde 1929 a 1970, dando paso a la aprobación y aplicación terapéutica de más de veinte compuestos.⁽⁶⁾ Entre ellos, se distinguieron la clase de los antibióticos β- lactámicos, cuyo denominador común es una estructura molecular en forma de anillo, descubierta mediante el empleo de rayos X hacia el año 1945, por la científica Dorothy Crowfoot Hodgkin.^(27,39) Gracias a ella, se demostró que el mecanismo de acción que comparten se basa en la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana, haciendo de ellos compuestos seguros, de acción bactericida lenta, escasa toxicidad y amplio espectro de actividad.^(8,9)

En primer lugar, surgieron las “penicilinas originales”,⁽⁸⁾ la **penicilina G** (bencilpenicilina) y posteriormente la **penicilina V** (fenoxibencilpenicilina), considerado este último el primer derivado sintético obtenido en el año 1957⁽³⁹⁾ (Figura 4). En sus inicios, el espectro antibacteriano de la penicilina G abarcaba principalmente patógenos grampositivos,^(39,40) presentando actividad frente a diversas infecciones estafilocócicas y estreptocócicas (meningitis o neumonías causadas por *S. pneumoniae*), además de otras enfermedades originadas por bacilos (*Clostridium*). En cuanto a gramnegativos, se debe tener en cuenta que difieren en la estructura y composición de su pared celular por lo que la acción antibiótica de las penicilinas originales se veía ligeramente mermada (39). Su empleo destacó frente *Neisseria meningitidis*, otros bacilos anaerobios y espiroquetas (agente etiológico de la sífilis o la leptospirosis).^(8,9)



1) Penicilina G

2) Penicilina V

Figura 4. Las penicilinas originales

Estructura molecular de las penicilinas G y V. Fuente: imagen obtenida del libro *Clinical Use of Anti-infective agents. A guide on How to Prescribe Drugs to Treat Infections*.⁽⁸⁾

En años siguientes, la época dorada se vio precozmente oscurecida por la emergencia y diseminación de las resistencias bacterianas. Tal como fue publicado en diciembre de 1942, el crecimiento controlado de *S. aureus* bajo concentraciones crecientes de penicilina, inducía por sí mismo el desarrollo de resistencia frente a dicho antibiótico. Es más, se llegó a reproducir el mismo fenómeno hasta en cuatro cepas diferentes de *Staphylococcus* durante el tratamiento con

penicilina para infecciones localizadas.⁽³¹⁾ En un inicio el fenómeno se acentuó en el medio hospitalario, detectándose en 1945 hasta un 80% de cepas resistentes; aunque rápidamente llegó al medio comunitario y se trató como una verdadera epidemia a escala mundial.⁽³⁶⁾

Entre los innumerables intentos de contener la amenaza, se desarrollaron penicilinas antiestafilocócicas, como la **metcilina** (Figura 5), descrita por primera vez en 1959⁽²⁷⁾, aunque también destacaron la nafcilina y la oxacilina.⁽⁸⁾ Se presentaron como las primeras penicilinas semisintéticas, inalterables frente a la acción las β – lactamasas recientemente descubiertas.⁽³⁶⁾ Su aplicación se dirigía a pacientes con infección estafilocócica de la piel, del torrente sanguíneo o de las vías respiratorias, cuyo tratamiento tradicional había dejado de ser efectivo.⁽⁸⁾

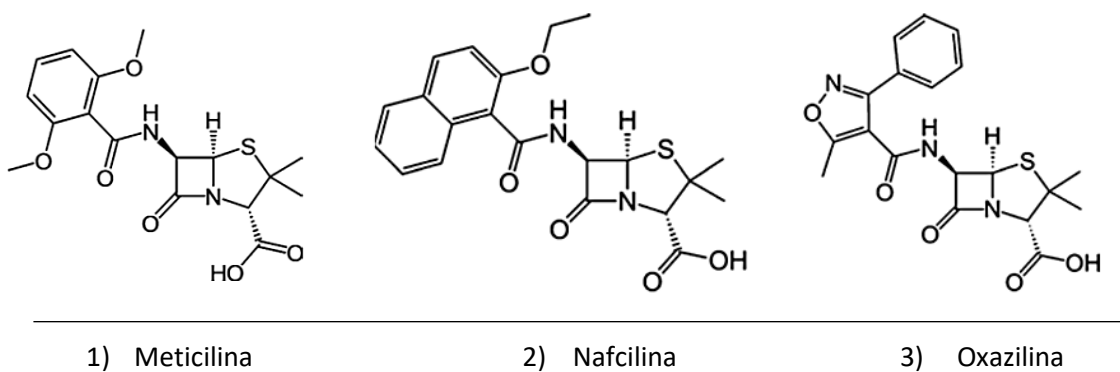


Figura 5. Las penicilinas antiestafilocócicas

Estructura molecular de la 1) metcilina, 2) nafcilina y 3) oxacilina. Fuente: imagen obtenida del libro *Clinical Use of Anti-infective agents. A guide on How to Prescribe Drugs to Treat Infections.*⁽⁸⁾

Lamentablemente, para el año 1961 se detectaron ejemplares de MRSA,^(1,2,36) pudiendo identificarse paralelamente en cepas de *S. pneumoniae*.⁽¹⁵⁾ En un primer momento los brotes fueron asociados a la práctica clínica, considerando que hasta un 50% de las infecciones nosocomiales se correspondían con cepas de MRSA. Si bien, hoy en día se considera el ámbito comunitario como otro reservorio en sí mismo, viéndose su presencia incrementada desde la década de los ochenta.⁽³⁶⁾

Otras investigaciones a nivel internacional, optaron por el análisis en patógenos gramnegativos. Así nacieron las aminopenicilinas, como la **ampicilina** (sintetizada por primera vez en 1953) y la **amoxicilina**; ambos con actividad ampliada frente a *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* y *Proteus mirabilis*, así como *Salmonella* y *Shigella* ^(7,8). Como ejemplo, en la práctica era habitual su administración en casos de meningitis o neumonía causada por *H. influenzae* tipo B, infecciones enterocócicas del tracto urinario o sepsis infantil.^(8,17)

Históricamente, el estudio de la resistencia a la ampicilina se llevó a cabo con una batería de proyectos sobre enterobacterias a lo largo de 1970 y 1980, ⁽¹⁷⁾ como es el caso de *E. coli* y *H. influenzae*, ambas productoras de β – lactamasas. ⁽⁴¹⁾ Además, se dieron a conocer estudios que defendían la implicación de la TGH. ⁽⁴²⁾ En particular, hacia el año 1974 se concluyó que cepas de *H. influenzae* tipo B resistentes a la ampicilina fueron capaces de propagar dichos genes a cepas de *N. gonorrhoeae*, viéndose afectada al mismo tiempo la acción de la tetraciclina. ⁽¹⁷⁾

Por otra parte, nuevas líneas de investigación encauzaron sus esfuerzos a estudiar las propiedades del hongo *Cephalosporium acremonium*, hallado por Giuseppe Brotzu en una zona de aguas residuales en Cerdeña. ⁽⁴³⁾ Gracias a él, se logró el aislamiento del compuesto activo Cefalosporina C, ⁽⁴⁴⁾ que daría lugar en la época de los sesenta a las **cefalosporinas de primera generación**; principalmente cefalotina y cefazolina. A pesar de ciertas diferencias en su estructura molecular, el mecanismo de acción imitaba a los β – lactámicos previos e impedía la síntesis de la pared celular. ⁽⁸⁾ Como novedad, la cefazolina presentaba una vida media prolongada y podía ser administrada vía oral, facilitando a su vez la absorción y distribución sistémica. Por ello, en forma de dosis única fue empleada como agente profiláctico en infinidad de operaciones quirúrgicas, disminuyendo considerablemente el riesgo de infección. Además, fue comercializada para hacer frente a infecciones del tracto urinario causadas por patógenos grampositivos como MRSA, así como otras enfermedades relacionadas con *E. coli* y *Klebsiella* (gramnegativos) o causadas por *S. pyogenes* y *S. pneumoniae* (principal causa etiológica de la neumonía adquirida en la comunidad). ^(8,40,45)

En la Tabla 3 se expone un compendio de los primeros β – lactámicos comercializados durante la época dorada y a su par, las resistencias que tradicionalmente han puesto en jaque su aplicación.

	ANTIBIÓTICOS β - LACTÁMICOS SEGÚN VÍA DE ADMINISTRACIÓN		RESISTENCIAS ASOCIADAS PATÓGENOS RELEVANTES
	Parenteral	Oral	
PENICILINAS	Bencilpenicilina (Penicilina G)	Fenoxibenzilpenicilina (Penicilina V)	<i>S. aureus</i> resistente a la penicilina
PENICILINAS ANTIESTAFOCÓCICAS	Meticilina Nafcilina, Oxacilina	Cloxacilina	<i>S. aureus</i> resistente a la meticilina (MRSA)
AMINOPENICILINAS	Ampicilina	Ampicilina Amoxicilina	<i>E. coli</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> resistentes a la ampicilina
CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN	Cefazolina Cefalotina Cefradina	Cefalexina Cefadroxilo Cefradina	<i>E. coli</i> resistente a la cefazolina

Tabla 3. Los primeros antibióticos β – lactámicos

Síntesis de los primeros antibióticos β – lactámicos y el desarrollo paralelo de resistencias bacterianas.
Fuente: elaboración propia

En este contexto, fue significativa la respuesta de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) que impulsó en los años ochenta la comercialización de un total de veinticuatro agentes. Añadirían así, nuevas generaciones de cefalosporinas y crearían nuevos grupos como carbapenémicos, monobactámicos e inhibidores de las β – lactamasas (Tabla 5).⁽¹⁷⁾

Las generaciones venideras de cefalosporinas se clasificaron de acuerdo a la fecha de introducción en el mercado farmacéutico, aumentando simultáneamente su espectro de actividad. Entre las **cefalosporinas de segunda generación** encontramos la cefuroxima, que además de actuar frente a enterobacterias, se empleó para hacer frente a infecciones respiratorias causadas por *H. influenzae*.^(8,40) Seguidamente, las **cefalosporinas de tercera generación** (cefotaxima y ceftriaxona) conservaron y ampliaron el espectro de actividad frente los mencionados gramnegativos, siendo primera indicación para la sepsis de origen desconocido. Además, fueron los primeros en atravesar la barrera hematoencefálica de forma segura, administrándose en infecciones del sistema nervioso central (meningitis causada por *N. meningitidis*).^(8,9,40) En cuanto a la ceftacidima, el fármaco se empleó frente a casos de *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente en pacientes inmunodeprimidos, con diagnóstico de leucemia aguda que requerían quimioterapia.^(8,40) En años siguientes, se sintetizaron las **cefalosporinas de cuarta generación** como el cefepime (aprobado en 1993 en el ámbito europeo y tres años más tarde en Estados Unidos)⁽⁴⁶⁾ y las **cefalosporinas de quinta generación** (ceftarolina) aceptadas por la FDA en 2010. Se indican actualmente para el tratamiento de infecciones localizadas de la piel o neumonías severas asociadas a la comunidad causadas por MRSA, como se expone en la Tabla 4.^(8,40,47,48)

CEFALOSPORINAS DE QUINTA GENERACIÓN: CEFTAROLINA	
ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA	
Bacterias grampositivas	Bacterias gramnegativas
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina (MRSA) sensible a la meticilina (MSSA) resistente a la vancomicina (VRSA)	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Streptococcus anginosus</i> <i>S. anginosus</i> <i>S. intermedius</i> <i>S. constellatus</i>	<i>Morganella morganii</i>
	<i>Moraxella catarrhalis</i>

Tabla 4. Actividad antibacteriana de la ceftarolina
Espectro de sensibilidad a la ceftarolina. Fuente: tabla publicada en “Ceftaroline in severe community-acquired pneumonia”.⁽⁴⁷⁾

En vista de lo comentado anteriormente, es evidente que la labor iniciada por la FDA en la década de los 70 y 80 aún tiene repercusión en la actualidad. En el mismo escenario de aquella época (1976), se dieron a conocer los **carbapenémicos** ⁽⁴⁰⁾, obtenidos a partir de la bacteria *Streptomyces cattleya*. ^(8,49) En calidad de β – lactámicos, tienen capacidad para inhibir la síntesis de la pared celular, aunque se dan ciertos factores que potencian su actividad. Por ejemplo, las moléculas de antibiótico expresan mayor afinidad por las PBP que recubren la membrana, otorgando mayor actividad frente a *E. coli* o *S.aureus*. De la misma forma, tienen mayor capacidad para penetrar en determinados patógenos gramnegativos como *P. aeruginosa* ⁽⁴⁹⁾. En la Figura 6 puede consultarse su estructura molecular.

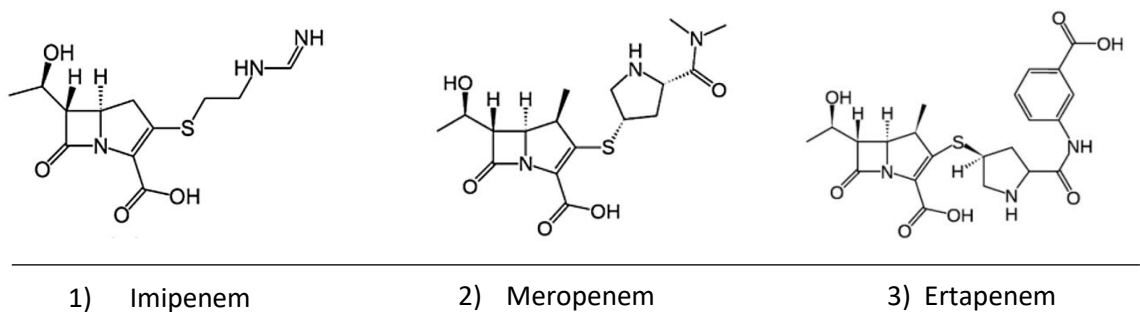


Figura 6. Los carbapenémicos

Estructura molecular del 1) imipenem, 2) meropenem y 3) ertapenem. Fuente: imagen obtenida del libro *Clinical Use of Anti-infective agents. A guide on How to Prescribe Drugs to Treat Infections*. ⁽⁸⁾

En su caso, la mayor amenaza viene dada por el desarrollo de nuevas β – lactamasas (codificadas por Bla_{KPC}), citadas en la literatura científica como **carbapenemasas**. Son capaces de desactivar las moléculas de antibiótico antes de alcanzar su efecto terapéutico sobre el patógeno, tal como ocurre precisamente en *P. aeruginosa* ⁽⁴⁹⁾ y en las enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE), entre las que destaca CRKP, siglas para Carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. ^(19,20,49)

Por otra parte, en 1981 se dieron a conocer los **monobactámicos** (Figura 7) ⁽⁴⁰⁾, obtenido de la bacteria *Chromobacterium violaceum*. A pesar de conservar el anillo característico, su actividad se ve especialmente mermada frente a grampositivos; aunque continúa protegiendo y conservando su acción frente a bacilos gramnegativos como *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Shigella*, *P. mirabilis*, *Aeromonas* o *P. aeruginosa*. En la práctica clínica su administración también se da en casos de alergia a penicilinas y cefalosporinas. ^(8,40)

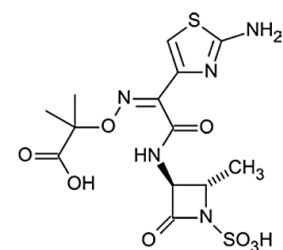


Figura 7. Los monobactámicos.

Estructura molecular del aztreonam. Fuente: imagen obtenida del libro *Clinical Use of Anti-infective agents. A guide on How to Prescribe Drugs to Treat Infections*. ⁽⁸⁾

Por último, entre 1981 y 1986 se sintetizaron compuestos farmacológicamente inactivos con propiedades para potenciar la acción bactericida del antibiótico y abrir la cartera de recursos; son los llamados **inhibidores de las β – lactamasas** (Figura 8). Entre ellos, se distinguieron el ácido clavulánico para una administración conjunta con amoxicilina en el tratamiento vía oral y sulbactam con ampicilina únicamente para administración intravenosa. ⁽¹⁷⁾ Su mecanismo de acción se basa en la unión específica con las enzimas hidrolíticas, lo que permite por ejemplo al ácido clavulánico ser eficaz frente a gran parte de las β – lactamasas de amplio espectro (ESBL), como se puede consultar en la Tabla 2. ⁽³⁵⁾

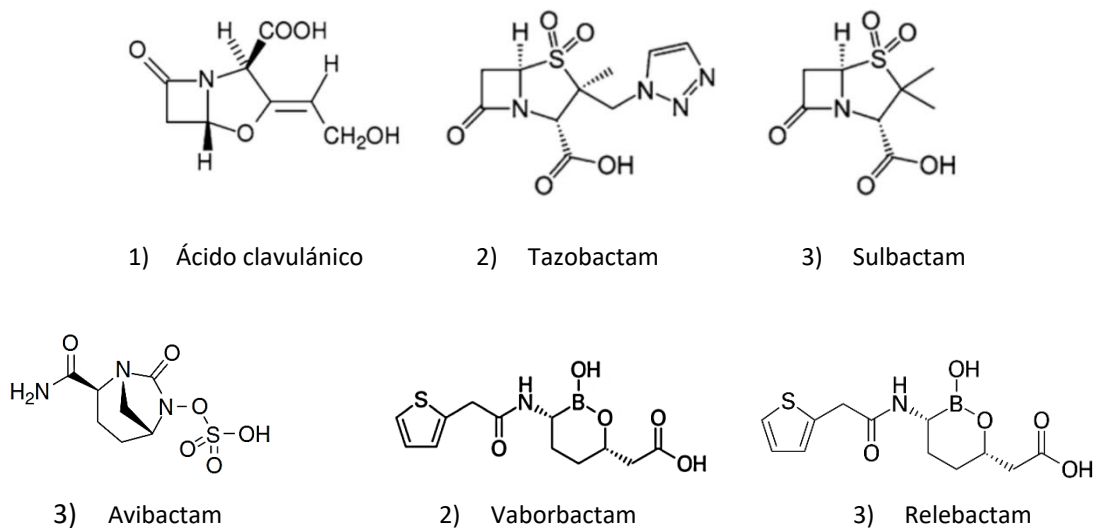


Figura 8. Los inhibidores de las β – lactamasas

Estructura molecular de los primeros inhibidores sintetizados y los recientemente disponibles en el mercado. Fuente: imagen obtenida de “Extended-spectrum β -lactamases: An update on their characteristics, epidemiology and detection”. ⁽³⁵⁾

Tras lo expuesto anteriormente, se deben tomar en consideración los esfuerzos llevados a cabo durante el último siglo para contener la amenaza silente de las resistencias. Dada la gran cartera de recursos farmacológicos que se ha dispuesto hasta día de hoy, en la Tabla 5 se recogen algunos de los antibióticos β – lactámicos reconocidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y recogidos por el código ATC ⁽⁵⁰⁾. Asimismo, en la Figura 9 se muestra la cronología de los agentes citados anteriormente y el desarrollo paralelo de las resistencias bacterianas, percibiéndose como dos factores sinérgicos y con estrecha relación entre sí. Con todo, a día de hoy se hace evidente que la verdadera cuestión a tratar no es la creación de nuevas terapias, sino la contención efectiva de las resistencias, especialmente en el ámbito hospitalario y centrada en patógenos gramnegativos. ^(2,6)

ANTIBIÓTICOS β – LACTÁMICOS

SUBGRUPO ATC	PRINCIPIO ACTIVO
PENICILINAS CON ESPECTRO AMPLIADO J01CA	<ul style="list-style-type: none"> – Ampicilina – Carbenicilina – Amoxicilina – Piperacilina
PENICILINAS SENSIBLES A LAS β – LACTAMASAS: J01CE	<ul style="list-style-type: none"> – Bencilpenicilina
PENICILINAS RESISTENTES A LAS β – LACTAMASAS J01CF	<ul style="list-style-type: none"> – Dicloxacilina – Cloxacilina – Meticilina – Oxacilina
COMBINACIONES CON INHIBIDORES DE β – LACTAMASAS J01CG	<ul style="list-style-type: none"> – Sulbactam – Tazobactam, en combinación con <ul style="list-style-type: none"> ○ Ampicilina ○ Amoxicilina ○ Ticarcilina ○ piperacilina
CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN J01DB	<ul style="list-style-type: none"> – Cefalexina – Cefalotina – Cefazolina
CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN J01DC	<ul style="list-style-type: none"> – Cefoxitina – Cefuroxima
CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN J01DD	<ul style="list-style-type: none"> – Cefotaxima – Ceftazidima – Ceftriaxona – Cefixima
CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN J01DE	<ul style="list-style-type: none"> – Cefepima – Cefpiroma – Cefozoprán
OTRAS CEFALOSPORINAS J01DI	<ul style="list-style-type: none"> – Ceftarolina
DERIVADOS DEL CARBAPENEM J01DH	<ul style="list-style-type: none"> – Imipenem – Meropenem – Ertapenem
MONOBACTÁMICOS J01DF	<ul style="list-style-type: none"> – Aztreonam

Tabla 5. Clasificación de los antibióticos β – lactámicos

Compendio de los antibióticos β – lactámicos recogidos en la clasificación ATC. Fuente: adaptación propia de lo publicado en la página web de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, en su apartado “ATC/DDD Index 2023”.⁽⁵⁰⁾

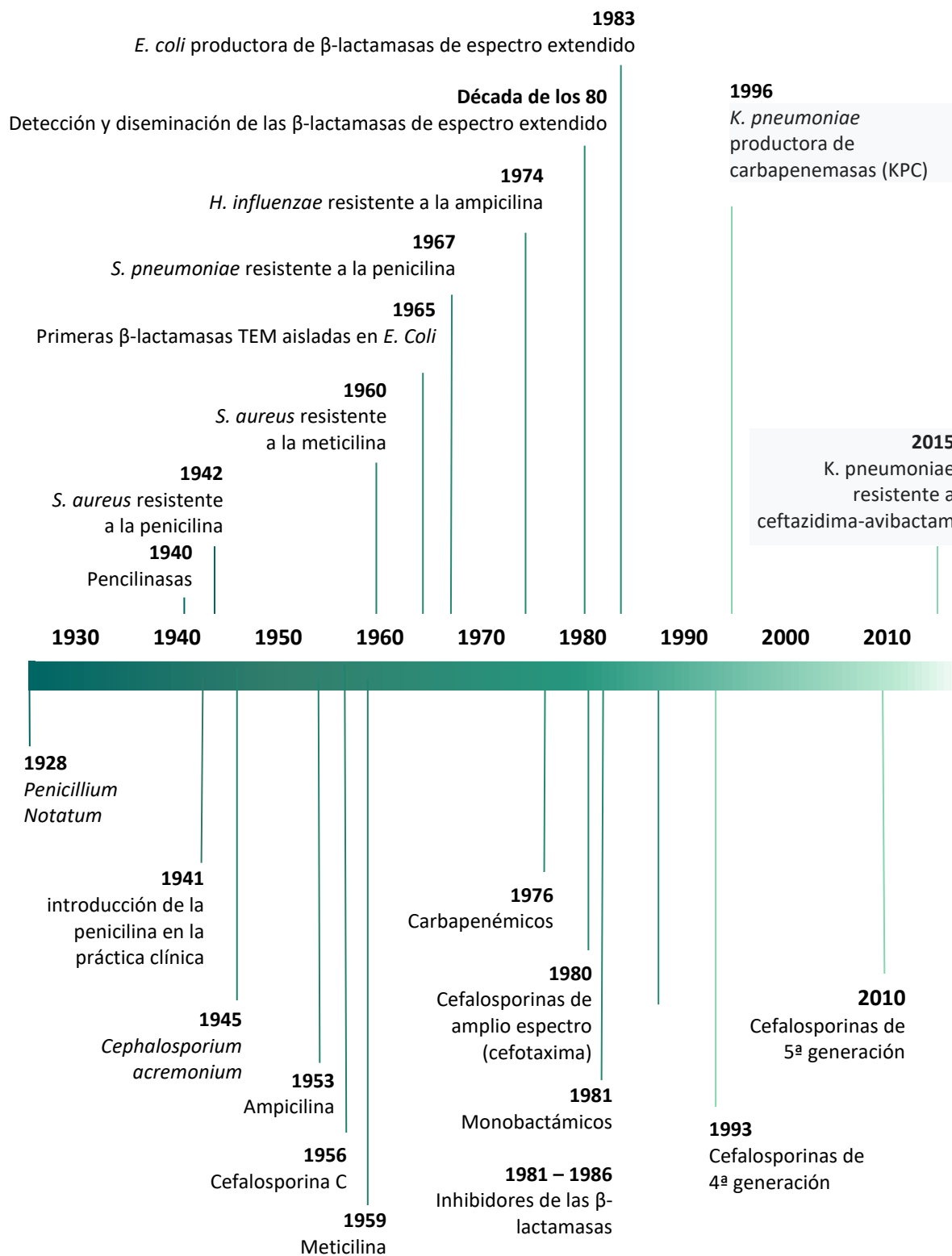


Figura 9. Historia de la terapia antibiótica.

Cronología de la síntesis y comercialización de los antibióticos β – lactámicos y desarrollo paralelo de las resistencias bacterianas. Fuente: elaboración propia.

2.4. Situación epidemiológica

- Una perspectiva global

En suma, la mayor amenaza a nivel de la Salud Pública mundial viene dada por los patógenos que se engloban bajo el acrónimo **ESKAPE**. Como se muestra en la Tabla 6, son *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.^(19,20)

PATÓGENO	RESISTENCIA	PATOLOGÍA
E. FAECIUM Grampositivo	Vancomicina	Infecciones nosocomiales, especialmente bacteriemias.
S. AUREUS Grampositivo	Meticilina	Mayoritariamente infecciones nosocomiales, neumonía y bacteriemia. En caso de infecciones adquiridas en la comunidad, relacionadas con piel y tejidos blandos.
K. PNEUMONIAE Gramnegativo	Carbapenémicos	Infecciones nosocomiales, asociadas al lecho de la herida quirúrgica e infecciones del tracto digestivo
A. BAUMANNII Gramnegativo	Carbapenémicos (*)	Infecciones nosocomiales. En caso de infecciones adquiridas en la comunidad, se relaciona con ambientes húmedos y cálidos
P. AERUGINOSA Gramnegativo	Carbapenémicos	Infecciones nosocomiales (representa aproximadamente un 10%) Infecciones adquiridas en la comunidad, especialmente afectando al tracto respiratorio en pacientes inmunodeprimidos.
ENTEROBACTER SPP. (**) Gramnegativo	Carbapenémicos	Infecciones nosocomiales, mayoritariamente en neonatos o en pacientes que precisan de ventilación mecánica en Unidades de Cuidados Intensivos.
E. COLI (***) Gramnegativo	Aminopenicilinas, fluoroquinolonas, aminoglucósidos y cefalosporinas de tercera generación. Carbapenémicos.	Infecciones nosocomiales y asociadas a la comunidad del tracto urinario y del torrente sanguíneo.

(*) A pesar de que los datos epidemiológicos muestran que la incidencia de *A. baumannii* en comparación con otros patógenos resistentes es menor, su capacidad para desarrollar resistencias es patentemente mayor (en EEUU se estima que hasta el 60% de las cepas aisladas son resistentes).

(**) Incluye *Enterobacter aerogenes* (ahora citada como *Klebsiella aerogenes*) y *Enterobacter cloacae*

(***) Hoy en día, *E. coli* no está reconocido como uno de los patógenos del grupo ESKAPE

Tabla 6. Los patógenos ESKAPE

Relación de los patógenos que conforman el grupo ESKAPE, resistencia asociada e infecciones resultantes. Fuente: adaptación propia a partir de los publicado en la American Society of Microbiology, en su revista *Clinical Microbiology Reviews*, Volumen 33, No. 3. "Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens".⁽¹⁹⁾

En este sentido, la transmisión genética horizontal adquiere gran relevancia entre dichos patógenos, perpetuando los mecanismos establecidos anteriormente y aumentando su prevalencia en el ámbito hospitalario gracias a la presión selectiva. ⁽²⁰⁾

Dada la preocupación internacional, los estados miembros solicitaron a la OMS la creación de una lista en la que se reconocieran los patógenos resistentes para los que la creación de nuevos antibióticos fuera una prioridad de primer orden. Su elaboración se dio en 2017 de acuerdo a diez variables elegidas entre un grupo de expertos: mortalidad, coste para el medio hospitalario y la comunidad, prevalencia de la resistencia, registros de al menos diez años sobre su resistencia, transmisibilidad, prevención en el medio hospitalario y comunitario y cartera terapéutica disponible. En total, se incluyeron doce familias de bacterias, especialmente gramnegativas. Aquellas clasificadas como prioridad crítica, destacan por su coste para los medios hospitalarios y el grado de mortalidad y morbilidad que suponen para pacientes que precisan ventilación mecánica y la administración de fármacos por vía parenteral. ⁽⁵¹⁾

PRIORIDAD	MICROORGANISMO	RESISTENCIA
1: CRÍTICA	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenémicos
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenémicos
	<i>Enterobacteriaceae</i>	Carbapenémicos Cefalosporinas de tercera generación
2: ELEVADA	<i>Enterococcus faecium</i> ,	Vancomicina
	<i>Staphylococcus aureus</i> ,	Metilicina, vancomicina
	<i>Helicobacter pylori</i> ,	Claritromicina
	<i>Campylobacter spp.</i> ,	Fluoroquinolonas
	<i>Salmonellae</i>	Fluoroquinolonas
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ,	Cefalosporinas de tercera generación Fluoroquinolonas
3: MEDIA	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilina
	<i>Shigella spp</i>	Fluoroquinolonas

Tabla 7. Prioridades de la OMS para la síntesis de nuevos antibióticos.

Relación de los patógenos para las que se necesitan de forma prioritaria nuevos antibióticos y resistencias que presentan. Fuente: elaboración propia a partir de lo publicado por la Organización Mundial de la Salud en el informe “Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics”. ⁽⁵¹⁾

De acuerdo con el informe “Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic análisis” ⁽⁵²⁾ el **número total de muertes** atribuibles directamente a las resistencias bacterianas alcanzaría los 1,27 millones en 2019 a lo largo de todo el globo (de ellas, hasta un total de 100.000 casos se relacionarían con SARM). Por otra parte, si se miden las muertes asociadas indirectamente a las mismas, la cifra sumaría hasta 4,95 millones de media, con un total de años de vida perdidos de 189 millones. Asimismo, señalan que la repartición del coste de las resistencias bacterianas no sigue una distribución homogénea en términos de territorio. Despuntan las regiones del oeste subsahariano por presentar las cifras más altas y por contrario, Australasia se señala como el área que aporta los resultados más bajos. En la siguiente figura se muestran los patógenos resistentes colocados en orden descendente según el número de muertes atribuibles y asociadas a los mismos. (Figura 10)

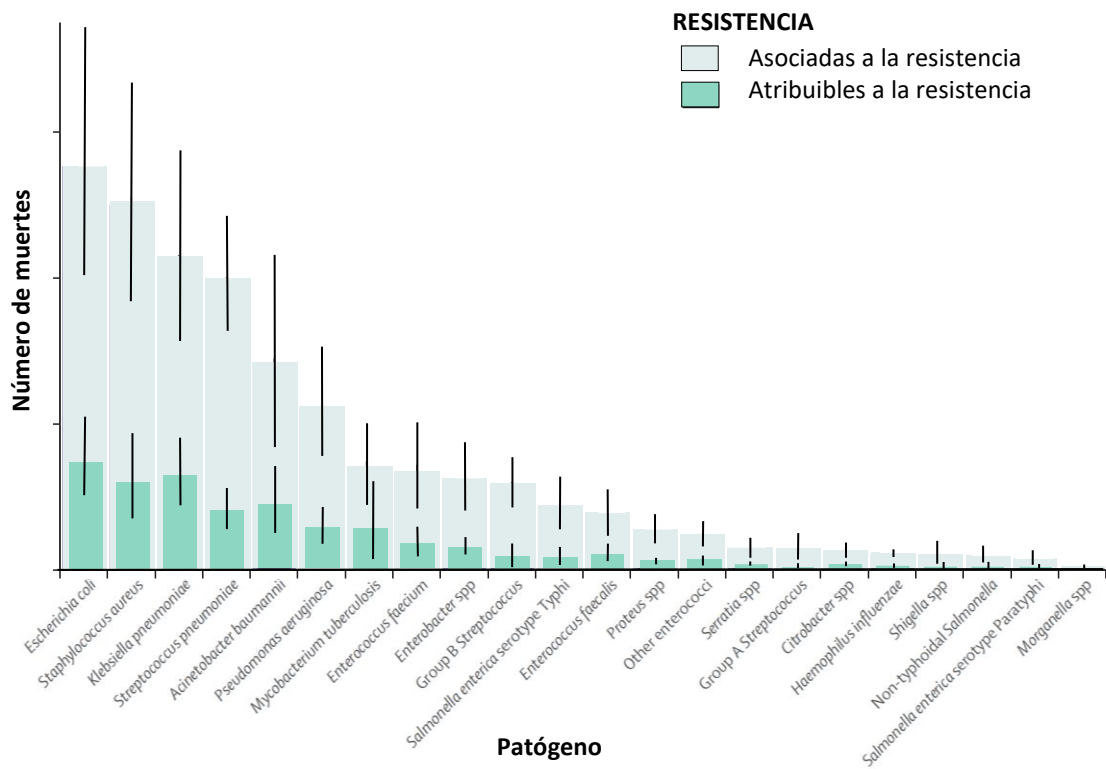


Figura 10. Coste de las resistencias para la salud mundial

Muertes asociadas y atribuibles a las resistencias bacterianas en pacientes con síndrome infeccioso, separas atendiendo al microorganismo aislado. Datos de 2019. Fuente: gráfica obtenida de “Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: systematic análisis”. ⁽⁵²⁾

Por otra parte, también destacó en 2016 la labor de Lord Jim O'Neill cuyo informe tituló *Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations*. En él, analiza las resistencias al conjunto total de antimicrobianos, calculando un coste para 2050 de hasta 10 millones de muertes. Además, incluye recomendaciones concretas para llevarse a cabo en el ámbito internacional, abarcando áreas de la agricultura, la ganadería y la industria farmacéutica, sin olvidar políticas de Salud Pública para el saneamiento de las ciudades y la prevención de enfermedades infecciosas. ⁽²⁸⁾

Sobre el impacto de la pandemia por Covid – 19, los informes coinciden en la ambigüedad de la información y los posibles sesgos a los que podrían estar expuestos los datos. No obstante, el aumento considerable en la exposición a la terapia antibiótica y la interrupción en las medidas de control y vigilancia de resistencias podrían haber supuesto la difusión de determinados patógenos y la expansión del fenómeno. ^(22,53)

– Contexto europeo

En lo referente al continente europeo, la monitorización de las resistencias bacterianas es asumida por el ECDC. ⁽⁵⁴⁾ Su informe más reciente, “Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020” ⁽⁵⁵⁾; concluye que el fenómeno supone una carga continua y con tendencia creciente a lo largo de los años. El **número total de infecciones** causadas por un patógeno resistente se calculó para 2019 en 865.767, de las que 38.710 supusieron el fallecimiento del paciente. En líneas generales, la mayor carga recae sobre los países situados al sur y este del continente europeo; Grecia, Italia y Rumanía, donde se señala a CRKP como el patógeno que más contribuye a la variable años de vida ajustados por discapacidad. Por contra, en el resto del territorio la carga total es mediada E. coli resistente a las cefalosporinas de tercera generación, además de la contribución de otros patógenos como Acinetobacter spp y P. aeruginosa resistentes a carbapenémicos.

A pesar de lo comentado anteriormente sobre el Covid – 19, en 2020 se objetivó un descenso en términos de mortalidad y morbilidad En Europa. A medida que cambiaron las relaciones sociales entre los distintos grupos de edad, se modificaron los patrones de transmisión de enfermedades y por consecuencia, la distribución epidemiológica de algunos patógenos como *S. pneumoniae*. Asimismo, el aplazamiento de las intervenciones no urgentes durante la pandemia trajo consigo una disminución en las infecciones del sitio quirúrgico y otras patologías nosocomiales (en detrimento del aumento pronunciado de las infecciones del tracto respiratorio). ⁽⁵⁵⁾

– Situación en nuestro país

Por su parte, la **SEIMC**, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, elaboró un registro hospitalario de pacientes afectados por las resistencias bacterianas, obteniendo un total de 180.600 infecciones y 35.400 fallecidos en 2018. ⁽⁵⁶⁾ A pesar de la falta de datos sobre mortalidad específica en años posteriores, puede consultarse en su lugar el registro anual **EPINE** (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España) ⁽⁵⁷⁾, en su apartado “Resistencias antimicrobianas”. Se ha calculado que hasta un 55,56% de las cepas de *A. baumannii* son resistentes a carbapenémicos en 2022. No obstante, la cifra se ha obtenido en proporción a las cepas de *A. baumannii* sensibles y se debe puntualizar que no supone una gran amenaza en cuanto a cifras absolutas. En segundo lugar, encontramos *K. aerogenes* resistente a cefalosporinas de tercera generación (44,83%) y posteriormente *E. cloacae* (40,35%) y *K. pneumoniae* (38,54%) resistentes a carbapenémicos. En cuanto a número total de patógenos resistentes, es decir, aquellos que suponen mayor carga total para las infecciones nosocomiales, el primer puesto lo ocupan enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación (*K. pneumoniae* y *E. coli*), seguido de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos y MRSA.

– Particularidades de las Unidades de Cuidados Intensivos

Son varios los elementos que convergen en el medio hospitalario que aumentan la susceptibilidad del paciente para sufrir una infección por un organismo resistente. Entre ellos, la estancia prolongada en la UCI se presenta como un factor de riesgo en sí mismo, además de otras características de dicha área como los procedimientos invasivos, la gravedad subyacente del proceso y el ingreso urgente. Otras variables son la edad avanzada, la colonización previa, la institucionalización del paciente y una situación de inmunosupresión.

En particular, la concurrencia de dichas situaciones también pudo verse agravada durante pandemia por Covid - 19. En primer lugar, se vio aumentada la presión selectiva debido a la inclinación por administrar antibioterapia de amplio espectro. Además, se vieron estimulados los patrones de transferencia horizontal, en un momento donde escaseaban los recursos de aislamiento y los equipos para la protección individual. Por último, ganó protagonismo la contaminación ambiental por fómites (tales como ventiladores, termómetros) añadiendo un factor más difícil de reconocer y erradicar. ⁽²²⁾

Concretamente, en el informe **ENVIN** (Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios De Medicina Intensiva) ⁽⁵⁸⁾ se estudian los factores de riesgo más relevantes y se establece su relación con aquellas infecciones nosocomiales que implican un aumento de la morbilidad y mortalidad entre los pacientes críticos. De esta forma, se enumeran en primer lugar las neumonías relacionadas con ventilación mecánica, posteriormente las infecciones urinarias relacionadas con sonda uretral y finalmente, las bacteriemias secundarias y aquellas relacionadas con catéteres vasculares.

En nuestro país, son dos las intervenciones que se han diseñado recientemente para hacer frente a las resistencias en el contexto de la atención crítica. Por su parte, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), el Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) aunaron sus esfuerzos para diseñar los **Programas de Optimización del uso de Antibióticos** (PROAs) hacia 2011. ⁽²³⁾ Sus objetivos, dentro del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) ⁽⁵⁹⁾, son “(1) mejorar los resultados clínicos, (2) reducir los efectos adversos relacionados con la utilización de antibióticos, incluyendo la resistencia y (3) garantizar una terapia coste-efectiva”. En consecuencia, se expone que la responsabilidad del profesional de Enfermería implica conocer el estado del paciente, el nombre genérico y comercial del medicamento, su presentación y concentración, la dosis terapéutica mínima y máxima, los efectos primarios y secundarios, las propiedades farmacocinéticas, el sinergismo y antagonismo, los requerimientos para su conservación y las normas relativas a su prescripción.⁽²³⁾

A su vez, la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) opta por la implementación del **proyecto Resistencia Zero** (RZ) ⁽²⁴⁾. Con ello, se espera alcanzar al menos una reducción del 20% en la tasa de pacientes en los que se identifica algunos de los siguientes patógenos: *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a más de tres grupos de antimicrobianos, enterobacterias productoras de ESBL, enterobacterias productoras de carbapenemasas, SARM y *Enterococcus* ssp resistente a vancomicina (VRE).

En la Tabla 8 se muestra la relación completa de recomendaciones que deben seguirse por parte de todos los estamentos sanitarios, aunque dado el asunto que nos compete, destaca la identificación de una enfermera como referente del proyecto y responsable del cumplimiento de las medidas ⁽²⁴⁾. El detalle hace todavía más patente el rol fundamental que

juega el **equipo de enfermería** durante el cuidado del paciente crítico. Tradicionalmente, se define como el estamento con mayor exposición en términos de contacto directo e indirecto con el paciente, viéndose involucrado en su higiene básica, la observación clínica, los procedimientos quirúrgicos y de acceso vascular, la recogida de muestras biológicas y la administración de la terapia antibiótica. No obstante, hoy en día es su deber contribuir a frenar el avance de las resistencias y ganar competencias en el campo de la investigación y la elaboración de políticas eficaces. ^(25,26)

RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DE RESISTENCIAS

1	Identificar en cada UCI, al menos, un médico intensivista responsable del control de antimicrobianos
2	Administrar de forma empírica antimicrobianos activos frente a bacterias multirresistentes (BMR), sólo en infecciones con respuesta sistémica compatible con sepsis grave o shock séptico y alta sospecha de BMR en vaso a los factores de riesgo presentes y/o a la epidemiología local
3	Identificar en cada UCI, una enfermera, al menos, como referente del proyecto RZ y responsable del control de las precauciones dirigidas a evitar la transmisión de BMR
4	Se recomienda realizar una búsqueda activa de la presencia de BMR en todos los pacientes en el momento de ingreso en la Unidad y, por lo menos, una vez a la semana a lo largo de toda su estancia
5	Al ingreso de un paciente en la UCI, se cumplimentará una lista de verificación con el objetivo de identificar a aquellos con elevado riesgo de ser portadores de BMR
6	Controlar el cumplimiento de las diferentes precauciones: estándar y por mecanismos de transmisión (aislamientos)
7	Disponer de un protocolo actualizado de limpieza diaria y terminal de las habitaciones ocupadas por pacientes con BMR
8	Elaborar una ficha/documento de limpieza del material clínico y de aparatos de exploración depositadas en UCI de uso común en los pacientes ingresados
9	Incluir en la higiene diaria de los pacientes colonizados o infectados por BMR productos que contengan clorhexidina
10	Ante la sospecha de un brote epidémico se recomienda tipificar a nivel molecular el microorganismo causante

Tabla 8. Recomendaciones del proyecto Resistencia Zero.

Recomendaciones para la prevención de resistencias causadas por bacterias multirresistentes (BMR) en el contexto del proyecto apodado Resistencia Zero. Fuente: información difundida por la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias en la página web, "Proyectos Zero". ⁽²⁴⁾

3. JUSTIFICACIÓN

Tal como reconocen los principales organismos internacionales, el auge y diseminación de las resistencias bacterianas es un problema de Salud Pública global, cuyas consecuencias en el medio y largo plazo ponen en jaque el papel de la antibioterapia como piedra angular de la medicina moderna. Si bien, el propósito que dirige este trabajo se fundamenta en la percepción sobre la subestimación del fenómeno, centrado especialmente en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs).

Durante el desempeño de mi labor como enfermera, he podido comprobar cómo se llevan a cabo medidas de contención en el ámbito hospitalario, y más si cabe, en las UCIs, para lograr un aislamiento efectivo del patógeno. Hablamos concretamente de los equipos de protección individual (EPIs) como batas, mascarilla FFP2/FFP3, gorro, pantallas de protección ocular y guantes; además de otras acciones como la higiene de manos, la desinfección de los equipos, la limpieza de los boxes o la toma de muestras para chequeos bacteriológicos. No obstante, a mi juicio la implementación de los protocolos carece de un reconocimiento explícito y habitualmente se aplican por norma, obviando la justificación científica que reside detrás. Asimismo, la solidez y la rigurosidad de las medidas no traen consigo un efecto significativo en la práctica, puesto que la prevalencia de las resistencias en el medio hospitalario continúa en aumento.

En segundo lugar, es importante contemplar el carácter nosocomial de las infecciones resistentes, cuyos factores de riesgo adquieren un gran papel protagonista. La ventilación mecánica invasiva, la cateterización de vía venosa central y arterial, el sondaje vesical y nasogástrico o la administración de nutrición parenteral son solo algunos ejemplos que hacen del paciente crítico un sujeto especialmente vulnerable a la acción de los patógenos mencionados en el presente trabajo.

Por último, a mi juicio la gravedad de las infecciones resistentes tiende a pasar inadvertida durante la labor asistencial, dada la complejidad del paciente ingresado en la UCI y los múltiples factores que convergen en su desarrollo clínico. A mi parecer, se pasa por alto el alcance que presenta el patógeno en particular sobre la salud total del enfermo, incluyendo el riesgo de muerte o el número de días de hospitalización añadidos debido a la infección.

En este sentido, el profesional de enfermería debe conocer la naturaleza de las resistencias y adquirir conciencia de su magnitud sobre el paciente y su envergadura a gran escala. Es más, se debe postular como la pieza clave en el manejo de una infección resistente y abogar por la contención efectiva de las resistencias mediante el perfeccionamiento de los protocolos vigentes.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1. Pregunta de investigación

El estudio desarrollado a continuación se diseñó a partir de una pregunta de investigación:

- **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:** ¿son las infecciones provocadas por patógenos resistentes a los antibióticos β – lactámicos, más prevalentes en las Unidades de Cuidados Intensivos de nuestro país, en comparación con las infecciones nosocomiales sensibles a la antibioterapia convencional?

4.2. Hipótesis

Como punto de partida se tomaron las siguientes hipótesis:

- **HIPÓTESIS NULA (H_0):** No existen diferencias significativas entre la prevalencia de las distintas infecciones nosocomiales objetivadas en las Unidades de Cuidados Intensivos de nuestro país.
- **HIPÓTESIS ALTERNATIVA (H_1):** en comparación con el resto de infecciones nosocomiales, las infecciones provocadas por patógenos resistentes a los antibióticos β – lactámicos son más prevalentes en las Unidades de Cuidados Intensivos de nuestro país.

4.3. Objetivos

En la misma línea, se optó por la consecución de los objetivos expuestos:

- **OBJETIVO PRINCIPAL:** comparar la prevalencia de las infecciones nosocomiales provocadas por patógenos resistentes a los antibióticos β – lactámicos, con aquellas sensibles a la antibioterapia convencional, en las Unidades de Cuidados Intensivos de nuestro país.
- **OBJETIVOS SECUNDARIOS**
 - Hallar aquellos patógenos que mayor proporción de cepas resistentes a los antibióticos β – lactámicos presentan, en comparación al número de cepas sensibles; en las infecciones nosocomiales de las Unidades de Cuidados Intensivos de nuestro país.

- Detectar los patógenos que mayor número absoluto de cepas resistentes a los antibióticos β – lactámicos presentan, en las infecciones nosocomiales de las Unidades de Cuidados Intensivos de nuestro país.
- Establecer los criterios epidemiológicos que diferencian a las infecciones nosocomiales provocadas por patógenos resistentes a los antibióticos β – lactámicos del resto de infecciones nosocomiales

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Tipo de estudio

A fin de elaborar una comparación fehaciente y alcanzar los objetivos planteados, el presente trabajo se desarrollará en base a un estudio **transversal**, de tipo **prospectivo**.

5.2. Tiempo y lugar del estudio

La recogida de datos se llevará a cabo a partir del 1 de septiembre de 2023. Finalizará cuando se complete el tamaño muestral, calculado en el apartado número 5.4. del presente trabajo.

Participarán hospitales generales de todas las Comunidades Autónomas, cuyo listado completo se expone en el Anexo1 (se excluirán las dos ciudades autonómicas de Ceuta y Melilla). Se seleccionarán atendiendo al criterio de mayor número de camas totales en funcionamiento, según los datos publicados en el Catálogo Nacional de Hospitales, actualizado por última vez el 31 de diciembre de 2021 por el Ministerio de Sanidad ⁽⁶⁰⁾.

En el caso de aquellas comunidades uniprovinciales, se contará únicamente con un hospital por cada área territorial, exceptuando el caso de la Comunidad de Madrid. Dado que cuenta con 38 hospitales públicos pertenecientes a la red del SNS y un total de 12.438 camas (61), se escogerán hasta tres centros sanitarios, siendo estos los que mayor número de camas en funcionamiento aporten. En lo relativo a las Comunidades Autonómicas pluriprovinciales, se seleccionará nuevamente hasta un máximo de tres centros atendiendo al mismo criterio. No obstante, se desestimarán aquellos centros con una cifra inferior al Hospital San Pedro de Logroño, el menor de las comunidades uniprovinciales, que cuenta con un total de 522 camas en funcionamiento⁽⁶⁰⁾.

5.3. Población, muestra a estudio y criterios de inclusión y exclusión

– Población

La población a estudio está definida por todos aquellos pacientes atendidos en las UCIs de dichos hospitales generales y que sufren durante su ingreso un proceso de infección nosocomial.

– Muestra a estudio

Para la definición de la muestra, se han aplicado los siguientes criterios de inclusión.

– Criterios de inclusión

a) Respecto a los centros participantes

- Hospitales generales anexos al Sistema Nacional de Salud (SNS) y cuyos datos puedan ser cotejados en la base de datos del Ministerio de Sanidad, el Registro General de Centros, Servicios y Establecimientos Sanitarios (REGCESS).
- Hospitales cuya dependencia funcional sea pública en su totalidad
- Hospitales con oferta asistencial del Servicio de Medicina Intensiva

En este punto, cabe señalar que todos los hospitales elegidos en un primer momento y recogidos en el Anexo 1, cumplen con los criterios señalados.

b) Respecto a los pacientes

- Personas mayores de edad (18 años ya cumplidos)
- Pacientes ingresadas durante más de 24 horas en la UCI, a cargo del mismo Servicio de Medicina Intensiva y en el mismo centro. En este aspecto, se contemplan los casos donde el mismo equipo sanitario sea responsable del ingreso del paciente (una vez comenzado el estudio), su evolución clínica y el abandono del área; bien por razones de traslado a otro centro, ingreso a cargo de otro servicio médico en el mismo hospital o por motivo de fallecimiento.
- Pacientes con diagnóstico o juicio médico de infección bacteriana o, en su defecto, impresión diagnóstica; siempre y cuando se especifique el origen nosocomial, relacionado con la atención sanitaria o maniobras invasivas. Se contempla la aparición de dicha entidad en cualquier momento a partir de su ingreso en la UCI, constando como diagnóstico principal o secundario. Por otra parte, y con el objetivo de homogeneizar los criterios diagnósticos, los facultativos deberán acogerse a los términos recogidos en la 10ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10-ES) cuya última edición fue publicada en enero de 2022 (62). De esta forma, se incluirán “portadores” de infecciones bacterianas o con “colonización” bacteriana y pacientes con

“infección” localizada en un aparato o sistema, empleándose en caso posible el término correspondiente (ej: “bacteriemia”, “meningitis”, “neumonía”, etc). También serán incluidos casos de “sepsis”, “sepsis grave”, “sepsis severa”, “septicemia” o “shock séptico”.

c) Respecto al patógeno

- Bacterias que hayan sido identificadas como el microorganismo causal de la infección y cuya muestra haya sido obtenida mediante técnica estéril y siguiendo los protocolos vigentes en cada centro.
- Bacterias que se incluyan en el listado de la Tabla 9 y de las que se haya obtenido el antibiograma correspondiente, mostrando al menos perfil de resistencia a la meticilina (incluye también oxacilina), cefalosporinas de tercera generación y/o carbapenémicos. Cabe destacar que, si el patógeno muestra un perfil más amplio de resistencia (a vancomicina, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, etc) también deberán incluirse.

Familia de bacteria aislada	Determinación de resistencia (perfil de resistencia)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilina (SARM)
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella</i> spp., otros <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter</i> spp., otros <i>Citrobacter</i> spp. Proteus spp. Serratia marcescens Serratia spp. Morganella spp. Otras enterobacterias	Cefalosporinas de tercera generación Carbapenémicos Cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos (multirresistencia)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenémicos

Tabla 9. Criterios de inclusión respecto al patógeno

Relación de los patógenos seleccionados para el estudio y su determinación de resistencia. Fuente: listado basado en los resultados del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España, nº 32: 2022. “Resistencias Antimicrobianas”.⁽⁵⁷⁾

A continuación, se muestra en la Tabla 10 el resumen de todos los criterios de inclusión pautados.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA A ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN		PUNTUALIZACIONES
CENTRO	Hospital público	Perteneciente al SNS, público, cuyos datos puedan ser consultados en el REGCES y con oferta asistencial de Medicina Intensiva.
PACIENTE	Mayor de edad	18 años ya cumplidos
	Ingreso en UCI	Estancia mayor a 24 horas, con fecha conocida de ingreso una vez iniciado el estudio y fecha conocida de abandono de la misma UCI, siendo responsable el mismo Servicio de Medicina Intensiva y el mismo centro.
	Infección nosocomial	Infección bacteriana en todos sus grados, nosocomial (producida durante el ingreso) y recogida en términos del CIE – 10
PATÓGENO	Bacteria	Confirmación de la bacteria como agente causal, realización de antibiograma y selección conforme a la Tabla 12.

Tabla 10. Criterios de inclusión para la selección de la muestra

– Criterios de exclusión

a) Respecto a los centros participantes

- Hospitales cuya dependencia funcional sea privada y aquellos que no dispongan de Servicio de Medicina Intensiva.

b) Respecto a los pacientes

- Pacientes menores de edad
- Ingresados durante menos de 24 horas en la UCI o en un momento anterior al inicio del estudio en dicho centro.
- Pacientes cuya evolución haya sido dirigida por servicios diferentes de Medicina Intensiva y/o se haya dado lugar en centros hospitalarios distintos.
- Pacientes cuyo diagnóstico médico induzca al error, bien por ambigüedades, confusiones o por empleo de un vocabulario poco preciso que no especifique el origen nosocomial de la infección.

c) Respecto al patógeno

- Antibiogramas que no apunten la causa bacteriana de la infección o indiquen otro perfil de resistencia (patógeno únicamente resistente a vancomicina).

d) Respecto a la recogida de datos

- Recogida de datos incompleta.
- Se contempla un margen de error en cuanto a erratas y faltas de ortografía.

5.4. Tamaño de la muestra

Se ha empleado una fórmula matemática que ofrece como resultado el número de sujetos necesarios para realizar un estudio cuyo objetivo es la **estimación de una proporción** ⁽⁶³⁾.

En este caso, deseamos obtener la proporción de pacientes que sufren una infección nosocomial durante su ingreso en la UCI en España. Tomado como referencia el informe ENVIN de 2022 ⁽⁵⁸⁾, la cifra alcanza un total de 9,76 casos por cada 100 pacientes ingresados, es decir, que existe una proporción de $P = 0,0976$. A continuación, se ha determinado la precisión con la que se desea obtener la estimación de la muestra, fijando la amplitud del intervalo de confianza en $i = 0,03$. Por último, se ha definido un nivel de confianza en un 95%, correspondiente a un valor α de 0,05 ($1 - \alpha = 0,95$; $\alpha = 0,05$; $Z\alpha = 1,96$). Finalmente, se ha calculado el tamaño muestral en 376 pacientes (Figura 11).

$$N = \frac{Z\alpha^2 \cdot P(1 - P)}{i^2} ; N = \frac{1,96^2 \cdot 0,0976 (1 - 0,0976)}{0,03^2} = 375,94 \approx 376$$

Figura 11. El tamaño muestral

Fórmula matemática para el cálculo del número de sujetos necesarios para la realización del estudio

5.5. Variables a estudio

A continuación, en las Tablas 11 y 12 se presentan las variables que intervienen en el estudio (principales y secundarias), así como sus correspondientes abreviaturas y el rango de respuestas posibles.

En este punto, es importante puntualizar que las tablas expuestas no se corresponden con el instrumento para la recogida de datos en sí mismo y, por tanto, no se harán públicas y no entregarán a los participantes. En su lugar, se contemplan como un resumen útil para el investigador y a modo de guía para el diseño de la recogida de datos (desarrollada en el apartado 5.6.). De la misma forma, la función de las abreviaturas se difiere al momento del análisis estadístico (apartado 5.8.), donde el investigador también se servirá de la categorización que se muestra de algunas respuestas.

VARIABLES PRINCIPALES	Nombre	Abreviatura	Respuesta
VARIABLE INDEPENDIENTE	Diagnóstico médico de infección nosocomial	InfNos	Categorizada en: 0: pacientes portadores o colonizados 1: infección de sistema o aparato (bacteriemia, meningitis, neumonía, etc). 2: Sepsis/septicemia 3: Sepsis severa/sepsis grave 4: Shock séptico
VARIABLE DEPENDIENTE	Tipo de patógeno aislado según el perfil de resistencia	PatAisTipo	Categorizada en: 0: Patógeno sensible 1: Patógeno resistente
	Nombre de la familia del patógeno aislado	PatAisFam	Pregunta abierta. Respuesta según el patógeno aislado (mencionados en la primera columna de la Tabla 12).
	En caso de ser resistente, especificar el perfil de resistencia	Atb	Pregunta abierta. Respuesta según el antibiótico afectado (mencionados en la segunda columna de la Tabla 12).
		BacRes (*)	Categorizada en: 0: patógeno resistente frente a un solo antibiótico β – lactámico 1: patógeno multirresistente

(*) En la respuesta de “patógeno multirresistente” se contemplan casos donde el patógeno recogido muestre resistencia a un antibiótico β – lactámico al mismo tiempo que a otra línea de antibióticos (vancomicina, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, etc), o bien, a más de una familia de antibióticos β – lactámicos (por ejemplo, a carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación al mismo tiempo).

Tabla 11. Variables principales del estudio

VARIABLES SECUNDARIAS	Nombre	Abreviatura	Respuestas
Socio-demográficas	Edad	Edad	Pregunta abierta, respuesta según año de nacimiento
	Sexo	Sex	Categorizada en: 0: Hombre 1: Mujer
	Nacionalidad	Nac	Pregunta abierta, respuesta según la nacionalidad del paciente
Morbilidad	Aplicación de la escala APACHE II	Apache2	Categorizada según la puntuación total 0: 0 - 5 1: 6 - 10 2: 11 – 15 3: 16 – 20 4: 21 – 25 5: 26 – 30 6: > 30
	Número de días de ingreso	DíasIng	Pregunta abierta, Respuesta según número de días completos en UCI, sin contar el actual.
	Fallecimiento del paciente	Exitus	Categorizada en: 0: No 1: Sí
Factores de riesgo extrínsecos al paciente	Tratamiento antibiótico recibido antes de la recogida de la muestra para el antibiograma	Atb1	Categorizada en: 0: No ha recibido antibioterapia 1: Antibioterapia empírica 3: Otros
	Tratamiento antibiótico recibido después de la recogida de la muestra de para el antibiograma	Atb2	Categorizada en: 0: No ha recibido antibioterapia 1: Antibioterapia de primera línea 2: Antibioterapia de segunda línea
	Cirugía en los 30 días previos al ingreso	QxPre	Categorizada en: 0: No 1: Sí
	Cirugía urgente durante el ingreso	QxUrg	Categorizada en: 0: No 1: Sí
	Necesidad de ventilación mecánica	VM	Categorizada en: 0: No 1: Sí
	Colocación de catéter venoso central durante el ingreso	CVC	Categorizada en: 0: No 1: Sí
	Colocación de sondaje vesical durante el ingreso	SV	Categorizada en: 0: No 1: Sí
	Administración de nutrición parenteral durante el ingreso	NP	Categorizada en: 0: No 1: Sí
Aplicación de la terapia con ECMO	ECMO	Categorizada en: 0: No 1: Sí	

Factores de riesgo intrínsecos al paciente	Diabetes mellitus	DM	Categorizada en: 0: No 1: Sí
	EPOC	EPOC	Categorizada en: 0: No 1: Sí
	Cirrosis	Cirr	Categorizada en: 0: No 1: Sí
	Insuficiencia renal crónica	IRC	Categorizada en: 0: No 1: Sí
	Trasplante de órgano sólido durante el ingreso	Tras	Categorizada en: 0: No 1: Sí
	Inmunodepresión	Inm	Categorizada en: 0: No 1: Sí

Tabla 12. Variables secundarias del estudio

5.6. Instrumento para la recogida de datos

El instrumento para la recogida de datos se basará en una hoja de cálculo elaborada en el programa informático Microsoft Excel®, en su versión 2021 (18.0). El eje vertical se reservará para exponer las variables mencionadas en las Tablas 13 y 14, mientras que en el eje horizontal se escribirán las respuestas correspondientes. En el caso de las preguntas abiertas, podrán ser completadas libremente por cada enfermera (por ejemplo, escribiendo el número de años cumplidos en la fila correspondiente a la variable “edad”). Por otra parte, en las respuestas que han sido categorizadas, se mostrará en la casilla un listado de las mismas, de forma que solo hará falta hacer un clic para marcar la respuesta. Para una exposición más detallada, en el Anexo 2 se muestra dicha planilla al completo.

5.7. Procedimiento a seguir para la recogida de datos

El estudio se presentará a los centros participantes a partir del día 1 de septiembre de 2023, para darse por finalizada esta etapa el día 30 del mismo mes.

La primera semana de septiembre, la autora empleará su teléfono personal para ponerse en contacto con cada una de las jefas de enfermería de las distintas UCIs, que se servirán, en su caso, del teléfono profesional asignado a su puesto. En dicho primer contacto, se tomará nota del correo institucional que emplee cada una de ellas y se procederá al envío de la planilla Excel®, desde el correo personal de la autora. Además, se acordará el profesional de referencia al estudio

en cada centro, tratando, a ser posible, que se preste voluntaria la propia jefa de enfermería. Por último, se pactará un día del mes de septiembre para realizar una presentación formal del estudio, a la que acudirán el profesional de referencia, la jefa de enfermería y el jefe del Servicio de Medicina Intensiva, aunque se contempla la asistencia voluntaria de otros facultativos, enfermeras, auxiliares de enfermería y celadores de la unidad. En este caso, salvo inconvenientes mayores, la reunión se llevará a cabo de forma telemática y en horario de mañana, con una duración aproximada de media hora. Se procederá a desarrollar la base teórica sobre la que se sustenta el estudio, se explicará detalladamente la herramienta de recogida de datos y se comunicarán los plazos a cumplir.

En caso de surgir algún obstáculo, contratiempo o pregunta, los centros participantes deberán emplear el correo electrónico institucional del profesional de referencia como principal canal de comunicación y deberán dirigirse al correo electrónico personal de la autora.

El inicio de la propia recogida de datos se llevará a cabo a partir del 1 de octubre de 2023, en todos los centros al mismo tiempo, y hasta que se complete el tamaño muestral definido previamente (376 pacientes).

El profesional de enfermería de referencia (a ser posible la jefa de enfermería) se encargará de la recogida de datos. El formulario Excel[®] comenzará a rellenarse desde el ingreso del paciente en la propia unidad hasta la ejecución del alta (bien por traslado a otra planta hospitalaria a cargo de otro servicio médico, ingreso en otro centro o exitus). Dado que el horario habitual de trabajo de la jefa de enfermería normalmente consta únicamente de mañanas y de lunes a viernes, las planillas de aquellos pacientes dados de alta fuera de este periodo se tramitarán en el día hábil posterior más cercano, y siempre en horario de mañanas (de ocho de la mañana a tres de la tarde).

Por otra parte, con el objetivo de proteger la identidad de cada paciente y evitar su reconocimiento, se identificará cada caso a través de un código, elaborado a partir de las iniciales del nombre y los dos apellidos, las iniciales de hospital al que pertenece y el número de días de ingreso (sin incluir el actual). Por ejemplo, en el caso hipotético de un paciente llamado Joaquín Pérez Benítez, que haya estado ingresado en el Hospital Universitario Áraba, se obtendría el código JPB – HUA – 45. Asimismo, si ese mismo paciente presenta dos infecciones recogidas en el diagnóstico, se deberá incluir en dicho código una última cifra correspondiente a cada infección JPB – HUA – 45 – 1 (correspondiente a los datos de neumonía, por ejemplo) y JPB – HUA – 45 – 2 (correspondiente a los datos de bacteriemia).

Asimismo, en el caso de que el paciente presente infecciones concomitantes (sirviendo de ejemplo neumonía y bacteriemia) se deberá rellenar un formulario por cada foco infeccioso recogido en el diagnóstico médico y comprobado en el antibiograma. De esta forma, cabe la posibilidad de obtener mayor número de formularios en el formato Excel[®] que participantes en el estudio.

En el momento que se complete el tamaño muestral, se detendrá la recogida de datos y no serán enviados más formularios. También se debe entender que este proyecto se elabora en un marco de normalidad y contando con el funcionamiento rutinario de cada centro hospitalario. Por lo tanto, en caso de darse nuevamente una situación especial de pandemia por el virus Covid – 19 con altos índices de ocupación, medidas estrictas de aislamiento y mayor carga de trabajo, se deberá posponer hasta que la situación epidemiológica regrese a los indicadores habituales.

5.8. Análisis de datos

Una vez obtenidos los datos en Excel, estos se exportarán y el análisis de datos procederá a realizarse con el programa informático SPSS[®], obteniéndose unos resultados estadísticos meramente descriptivos.

En primer lugar, se analizará **la normalidad de la distribución** de la muestra mediante la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov. En caso de obtener un valor para p mayor o igual a 0,05 ($p \geq 5$) no podremos rechazar la hipótesis nula previamente señalada y, en consecuencia, se asumirá la distribución normal.

Para la consecución del objetivo principal, se calculará la **prevalencia** (medida de frecuencia absoluta): número de infecciones nosocomiales provocadas por aquellos patógenos resistentes a los antibióticos β – lactámicos que han surgido durante el estudio, en relación al total de las estudiadas. Se obtendrá por tanto una proporción (%).

Por otra parte, se realizará el cálculo de las medidas de frecuencia centrales en el caso de variables cuantitativas (como “número de días de ingreso” y “edad”): **media aritmética, mediana y moda**; además de las medidas de dispersión: **varianza, desviación típica y coeficiente de variación**.

Asimismo, se realizarán pruebas de hipótesis mediante el cálculo de **chi cuadrado** (test paramétrico). Se aplicará en la comparación de las variables cualitativas, como son en este caso las dos variables principales del estudio, los factores de riesgo o la variable “fallecimiento del

paciente”. En el caso de la comparación de una variable cualitativa como “tipo de patógeno aislado según el perfil de resistencia” y otra variable cuantitativa “número de días de ingreso” se empleará el **test T de Student**. Además, se realizarán medidas de asociación, permitiendo evaluar la relación entre la exposición a los factores de riesgo (extrínsecos e intrínsecos) y sus consecuencias en los pacientes con infección nosocomial. Para su cálculo se emplearán tablas de 2 x 2 de contingencia, calculando **odds ratio**.

Por último, se calculará también el grado de abandono, es decir el número de sujetos que no completarán el seguimiento durante su ingreso, ya sea voluntariamente o por motivos externos no relacionados con el propio estudio.

5.9. Consideraciones éticas

Antes de poner en marcha la recogida de datos, se solicitará permiso al Comité de Bioética de España (CBE), creado por la *Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica*, adscrito al Ministerio de Sanidad de España ⁽⁶⁴⁾. Posteriormente, se solicitará la autorización de la Gerencia de los centros participantes.

Por otra parte, las actuaciones que se lleven a cabo durante el estudio cumplirán la *Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica*. ⁽⁶⁵⁾ En primer lugar, se cumplirá con el derecho del paciente a preservar su intimidad (capítulo III), de manera que cada profesional que participe en la recogida de datos y en la atención directa o indirecta con los pacientes, deberá entender y respetar el carácter confidencialidad de los datos por ley. Por esta misma razón, se empleará durante la recogida de datos el código señalado anteriormente, asegurando el anonimato de la persona ingresada. En segundo lugar, se procurará el respeto por la autonomía del paciente (capítulo IV) mediante el consentimiento informado por representación. Se realizará de forma verbal y se dirigirá al representante legal o las personas vinculadas por razones familiares o de hecho, atendiendo siempre al mayor beneficio para la vida o salud del paciente.

Por último, la autora declara no tener conflicto de interés alguno, así como afiliación, financiación o tenencia financiera que pudiera interferir en la objetividad de los resultados.

6. CRONOGRAMA

En la Tabla 13 se muestra el cronograma que ha seguido el estudio hasta la fecha actual (fase 1 y 2) y los plazos que se contemplan hasta el inicio de la recogida de datos (1 de octubre). Ahora bien, las etapas posteriores 4, 5 y 6 (análisis de datos y elaboración y difusión de conclusiones) son dependientes a la fecha final de la recogida de datos, cuyo día y mes exacto no se conoce. No obstante, se estima que se alcance la muestra deseada de 376 pacientes antes del día 29 de diciembre de 2023 (último día hábil de 2023). A partir de entonces, dará comienzo la etapa 4.

CRONOGRAMA	2022		2023											
	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
FASE 1: EVIDENCIA CIENTÍFICA														
Planteamiento del tema objeto de estudio														
Búsqueda de bibliografía y evidencia científica														
Acotación del tema y definición precisa de objetivos														
FASE 2: METODOLOGÍA														
Selección del tipo de estudio y desarrollo del mismo: población y muestra														
Elaboración del instrumento para la recogida de datos: definición de variables y edición de planilla Excel®														
FASE 3: RECOGIDA DE DATOS														
Autorización previa del Comité de Bioética de España														
Autorización previa a la gerencia de cada hospital														
Presentación del estudio a los centros participantes														
Recogida de datos														

CRONOGRAMA	2024					
	E	F	M	A	M	J
FASE 4: ANÁLISIS DE DATOS (*)						
Comprobación de la distribución normal de la muestra						
Aplicación de las pruebas estadísticas						
Exposición de los resultados						
FASE 5: ELABORACIÓN DE LAS CONCLUSIONES						
Desarrollo de las conclusiones						
Limitaciones y sesgos del estudio						
FASE 6: DIFUSIÓN DE LAS CONCLUSIONES						
Solicitud para la publicación en medios nacionales						
Solicitud para la publicación en medios internacionales						

Tabla 13. Cronograma del estudio

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Medina E, Pieper DH. Tackling threats and future problems of Multidrug-Resistant Bacteria. In: Stadler M, Dersch P, editors. *How to Overcome the Antibiotic Crisis. Facts, Challenges, Technologies and Future Perspectives*. Cham: Springer International Publishing AG; 2016: 3-33. doi: 10.1007/978-3-319-49284-1.
2. Tang SS, Apisarnthanarak A, Hsu LY. Mechanisms of β -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014; 78: 3-13. doi: 10.1016/j.addr.2014.08.003.
3. Spížek J, Sigler K, Řezanka T, Demain A. Biogenesis of antibiotics-viewing its history and glimpses of the future. *Folia Microbiol*. 2016; 61(4): 347-58. doi: 10.1007/s12223-016-0462-Y.
4. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33(10): 692-9. doi: 10.1016/j.eimc.2014.10.004.
5. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol*. 1929; 10: 226–36. doi: 10.1093/clinids/2.1.129.
6. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014; 13: 1057–98. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70318-9.
7. Mohr KI. History of Antibiotics Research. In: Stadler M, Dersch P, editors. *How to Overcome the Antibiotic Crisis. Facts, Challenges, Technologies and Future Perspectives*. Cham: Springer International Publishing AG. 2016: 237-72. doi: 10.1007/978-3-319-49284-1.
8. Finberg RW, Guharoy R. Introduction to Anti-infective Therapy, Structures and Mechanisms of Action of Commonly Used Antibacterial Agents. In: *Clinical Use of Anti-infective Agents. A Guide on How to Prescribe Drugs Used to Treat Infections*. Second edition. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2021. 3-107. doi: 10.1007/978-3-030-67459-5.
9. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(2): 116–29. doi: 10.1016/j.eimc.2008.12.001.
10. Olivares J, Bernardini A, Garcia-Leon G, Corona F, B Sanchez M, Martinez JL. The intrinsic resistome of bacterial pathogens. *Front Microbiol*. 2013; 4: 103. doi: 10.3389/fmicb.2013.00103.
11. Machowska A, Stålsby Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(1): 27. doi: 10.3390/ijerph16010027.

12. Zhuang M, Achmon Y, Cao Y, Liang X, Chen L, Wang H, et al. Distribution of antibiotic resistance genes in the environment. *Environ Pollut.* 2021; 285: 117876. doi: 10.1016/j.envpol.2021.117402.
13. Lerminiaux NA, Cameron ADS. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Can J Microbiol.* 2019; 65(1): 34-44. doi: 10.1139/cjm-2018-0275.
14. Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature.* 1940; 837: 3713. doi: 10.1038/146837a0.
15. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 33(2): e00047-19. doi: 10.1128/CMR.00047-19.
16. Lepe JA, Martínez-Martínez L. Mecanismos de resistencia en bacterias gramnegativas. *Med Intensiva.* 2022; 46(7): 392-402. doi: 10.1016/j.medine.2022.05.004.
17. Bush K. Past and present perspectives on β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(10): e01076-18. doi: 10.1128/AAC.01076-18.
18. Peacock SJ, Paterson GK. Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Biochem.* 2015; 84: 577-601. doi: 10.1146/annurev-biochem-060614-034516.
19. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, Paterson DL, Walker MJ. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 33(3): e00181-19. doi: 10.1128/CMR.00181-19.
20. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 2475067. doi: 10.1155/2016/2475067.
21. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. El problema de la multi-resistencia en bacilos gram-negativos en las unidades de cuidados intensivos: estrategias de tratamiento y prevención. *Med Intensiva.* 2022; 46(6): 326-35. doi: 10.1016/j.medine.2022.04.006.
22. Segala FV, Bavaro DF, Di Gennaro F, Salvati F, Marotta C, Saracino A, et al. Impact of sars-cov-2 epidemic on antimicrobial resistance: a literature review. 2021; 13(11): 2110. doi: 10.3390/v13112110.
23. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria - Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp.* 2012; 36(1): 33.e1-30. doi: 10.1016/j.farma.2011.10.001.
24. Proyectos Zero [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias. Ministerio de Sanidad; [consulted 03/30/2023]. Módulo de formación de Resistencia Zero [1 screen]. Available from: <https://proyectoszero.semicycuc.org/>.

25. Ellen ME, Hughes F, Shach R, Shamian J. How nurses can contribute to combating antimicrobial resistance in practice, research and global policy. *Int J Nurs Stud.* 2017; 71: A1-A3. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2017.02.023.
26. Blot S, Ruppé E, Harbarth S, Asehnoune K, Poulakou G, Luyt CE, et al. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. *Intensive Crit Care Nurs.* 2022; 70: 103227. doi: 10.1016/j.iccn.2022.103227
27. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010; 74(3): 417-33. doi: 10.1128/MMBR.00016-10.
28. O'Neill, J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. Review on Antimicrobial Resistance. London: Government of the United Kingdom; 2016.
29. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: A One Health Perspective. *Microbiol Spectr.* 2018; 6(2): 1–26. doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017.
30. Klahn P, Brönstrup M. New Structural Templates for Clinically Validated and Novel Targets in Antimicrobial Drug Research and Development. In: *How to Overcome the Antibiotic Crisis. Facts, Challenges, Technologies and Future Perspectives.* Cham: Springer International Publishing AG; 2016: 366-417. doi: 10.1007/978-3-319-49284-1.
31. Rammelkamp CH, Maxon T. Resistance of *Staphylococcus aureus* to the Action of Penicillin. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1942; 51(3): 386–9. doi:10.3181/00379727-51-13986.
32. Ambler RP. The structure of β -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980; 289(1036): 321-31. doi: 10.1098/rstb.1980.0049.
33. Rodríguez-Beltrán J, DelaFuente J, León-Sampedro R, MacLean RC, San Millán Á. Beyond horizontal gene transfer: the role of plasmids in bacterial evolution. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19(6): 347-59. doi: 10.1038/s41579-020-00497-1.
34. National Human Genome Research Institute [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health. United States Department of Health and Human Services; [updated 04/28/2023; consulted 01/22/2023]. Talking glossary of Genomic and Genetic Terms [3 screens]. Available from: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Plasmid>
35. Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist.* 2021; 3(3): dlab092. doi: 10.1093/jacamr/dlab092.
36. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 31(4): e00020-18. doi: 10.1128/CMR.00020-18.

37. Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7(9): 629-41. doi: 10.1038/nrmicro2200.
38. Johnston C, Martin B, Fichant G, Polard P, Claverys JP. Bacterial transformation: Distribution, shared mechanisms and divergent control. *Nat Rev Microbiol.* 2014; 12: 181–96. doi: 10.1038/nrmicro3199.
39. Kalesse M, Böhm A, Kipper A, Wandelt A. Synthesis of Antibiotics. In: *How to Overcome the Antibiotic Crisis. Facts, Challenges, Technologies and Future Perspectives.* Cham: Springer International Publishing AG; 2016: 419-45. doi: 10.1007/978-3-319-49284-1
40. Lin X, Kück U. Cephalosporins as key lead generation beta-lactam antibiotics. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2022; 106(24): 8007-8020. doi: 10.1007/s00253-022-12272-8.
41. Medeiros AA. Beta-lactamases. *Br Med Bull.* 1984; 40 (1): 18-27. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a071942.
42. Chadwick P, Niell M. Transferable antibiotic resistance in *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Can Med Assoc J.* 1973; 109(8): 691-6.
43. Abraham EP. Cephalosporins 1945-1986. *Drugs.* 1987; 34 Suppl 2: 1-14. doi: 10.2165/00003495-198700342-00003.
44. Abraham EP, Newton GF. Structure of Cephalosporin C. *Biochem J.* 1961; 79 (2): 377-93. doi: 10.1042/bj0790377.
45. Kawamura M, Ito R, Tamura Y, Takahashi M, Umenai M, Chiba Y, Sato T, Fujimura S. Overproduction of Chromosomal ampC β -Lactamase Gene Maintains Resistance to Cefazolin in *Escherichia coli* Isolates. *Microbiol Spectr.* 2022; 10(3): e0005822. doi: 10.1128/spectrum.00058-22.
46. Pais GM, Chang J, Barreto EF, Stitt G, Downes KJ, Alshaer MH, Lesnicki E, Panchal V, Bruzzone M, Bumanglag AV, Burke SN, Scheetz MH. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cefepime. *Clin Pharmacokinet.* 2022; 61(7): 929-53. doi: 10.1007/s40262-022-01137-y.
47. Cilloniz C, Pericàs JM, Rojas J. Ceftaroline in severe community-acquired pneumonia. *Rev Esp Quimioter.* 2022; 35(Suppl 1): 28-30. doi: 10.37201/req/s01.06.2022.
48. Cosimi RA, Beik N, Kubiak DW, Johnson JA. Ceftaroline for Severe Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis.* 2017; 4(2): ofx084. doi: 10.1093/ofid/ofx084.
49. Armstrong T, Fenn SJ, Hardie KR. JMM Profile: Carbapenems: a broad-spectrum antibiotic. *J Med Microbiol.* 2021 Dec; 70(12): 001462. doi: 10.1099/jmm.0.001462.

50. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Internet]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; [updated 01/23/2023; consulted 03/15/2023]. ATC/DDD Index 2023. Antimicrobials for systemic use [1 screen]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01&showdescription=no.
51. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al; WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018 Mar; 18(3): 318-327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
52. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022; 399(10325): 629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
53. Tomczyk S, Taylor A, Brown A, De Kraker MEA, El-Saed A, Alshamrani M, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the surveillance, prevention and control of antimicrobial resistance: A global survey. *J Antimicrob Chemother.* 2021; 76(11): 3045-3058. doi: 10.1093/jac/dkab300.
54. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Stockholm: European Union; [updated 04/28/2023; consulted 03/20/2023]. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Antimicrobial Resistance [3 screens]. Available from: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
55. Merk H, Diaz Högberg L, Plachouras D, Suetens C, Monnet DL. Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022. doi: 10.2900/73460.
56. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Registro hospitalario de pacientes afectados por las resistencias bacterianas. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2018.
57. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España. Prevalencia de infecciones (relacionadas con la asistencia sanitaria y comunitarias) y uso de antimicrobianos en hospitales de agudos. Madrid: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública y Gestión Sanitaria; 2022. Estudio EPINE-EPPS nº 32.
58. Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de Medicina Intensiva. Madrid: Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias; 2022. Informe 2022.
59. Plan estratégico 2022-2024 del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2022.
60. Ministerio de Sanidad [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad. Gobierno de España; [consulted 04/01/2023]. Centros y Servicios del Sistema Nacional de Salud. Catálogo Nacional de Hospitales. [6 screens]. Available from:

https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centrosServiciosSNS/hospitales/docs/CNH_2022.pdf.

61. Ministerio de Sanidad [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad. Gobierno de España; [consulted 04/01/2023]. Sanidad en un vistazo. Hospitales, Camas en funcionamiento y Puestos de Hospital de Día (PHD) del Sistema Nacional de Salud (SNS), número y tasa por 1.000 habitantes y número de Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) según comunidad autónoma. [2 screens]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/tablas/tabla22.htm>.
62. Secretaría General de Salud Digital, Información e Innovación del Sistema Nacional de Salud Subdirección General de Información Sanitaria. Clasificación Internacional de Enfermedades 10.^a revisión, modificación clínica. Edición española. Madrid: Ministerio de Sanidad. 2022.
63. Argimon-Pallás JM, Jiménez Villa J. Elaboración del protocolo de estudio. In: Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 4^a edición. Barcelona: Elsevier España; 2013. 142 – 154
64. Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. Boletín Oficial del Estado, nº 159, (miércoles 4 de julio de 2007).
65. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado, nº 274, (viernes 15 de noviembre 2002).

8. ANEXOS

8.1. Anexo 1

Listado completo de los centros sanitarios participantes del estudio cuyos datos han sido tomados del Catálogo Nacional de Hospitales (60).

Comunidad Autónoma	Nombre del centro	Abreviatura empleada	CCN (*)	Número de camas
Asturias, Principado de	Hospital Universitario Central de Asturias:	HUCA	0333005240	991
Balears, Illes	Hospital Universitari Son Espases	HUSE	0407000872	839
Cantabria	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	HUMV	0639000197	923
Murcia, Región de	Hospital Clínico Universitario Virgen de La Arrixaca	HCUVA	1430000060	920
Navarra, Comunidad Foral	Hospital Universitario de Navarra	HUN	1531002230	1077
Rioja, La	Hospital San Pedro	HSP	1726000576	522
Madrid, Comunidad de	Hospital Universitario 12 de Octubre	HU12O	1328000017	1196
	Hospital General Universitario Gregorio Marañón	HGUGM	1328000027	1143
	Hospital Universitario La Paz	HULP	1328000031	1044
Andalucía	Hospital Universitario de Jaén	HUJ	0123000208	805
	Hospital Universitario Virgen Macarena	HUVM	0141000544	777
	Hospital Universitario Puerta del Mar	HUPM	0111000289	674
Aragón	Hospital Universitario Miguel Servet	HUMS	0250000069	1198
	Hospital Clínico Universitario Lorenzo Blesa	HCULB	0250000071	808
Canarias	Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria	HUNSC	0538001932	839
	Hospital Universitario de Canarias	HUC	0538001821	681
	Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín	HUGCDN	0535001830	652

Castilla – La Mancha	Hospital Universitario de Toledo	HUT	0845002598	865
	Hospital General de Ciudad Real	HGCR	0813000595	564
Castilla y León	Hospital de León	HL	0724001712	789
	Hospital Universitario de Burgos	HUB	0709001373	777
	Hospital Clínico Universitario de Valladolid	HCUV	0747001312	777
Cataluña	Hospital Universitari Vall d'Hebron	HUVH	0908005282	1315
	Hospital Universitari de Bellvitge	HUBE	0908005181	1022
	Hospital de Sabadell	HS	0908005208	861
Comunidad Valenciana	Hospital Universitario y Politécnico La Fe	HUPLF	1046000362	1000
	Hospital General Universitario Dr. Balmis	HGUDB	1003000220	807
	Hospital Universitario Dr. Peset Aleixandre	HUPA	1046000325	539
Extremadura	Hospital Universitario de Badajoz	HUBA	1106000332	529
Galicia	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago	CHUS	1215000179	1511
	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña	CHUAC	1215000172	1345
	Complejo Hospitalario Universitario de Vigo	CHUV	1236000128	1252
País Vasco	Hospital Universitario Araba (Txagorritxu y Santiago)	HUA	1601000510	806
	Hospital Universitario de Cruces	HUC	1648000013	981
	Hospital Universitario Donostia	HUD	1620000010	1034

(*) CCN: Código de Centro Normalizado. Corresponde al código que identifica cada centro en los distintos sistemas de información disponibles del Ministerio de Sanidad.

8.2. Anexo 2

	A	B
1	Código identificativo del paciente	JPB – HUA – 45
2	Diagnóstico médico de infección nosocomial	
3	Tipo de patógeno aislado según sensibilidad o resistencia mostrada	
4	Completar solo en caso de ser resistente: nombre de la cepa aislada	
5	Completar solo en caso de ser resistente: perfil de resistencia objetivado	
6	Edad	
7	Sexo	
8	Nacionalidad	
9	Aplicación de la escala Apache2	
10	Número de días de ingreso	
11	Fallecimiento del paciente	
12	Tratamiento antibiótico recibido antes de la recogida de la muestra para el antibiograma	
13	Tratamiento antibiótico recibido después de la recogida de la muestra	
14	Cirugía en los 30 días previos al ingreso	
15	Cirugía urgente durante el ingreso	
16	Necesidad de ventilación mecánica	
17	Colocación de catéter venoso central durante el ingreso	
18	Colocación de sondaje vesical durante el ingreso	
19	Administración de nutrición parenteral durante el ingreso	
20	Aplicación de la terapia con ECMO	
21	Diabetes mellitus	
22	EPOC	
23	Cirrosis	
24	Insuficiencia renal crónica	
25	Trasplante de órgano sólido durante el ingreso	
26	Situación de inmunodepresión	
27		

Instrumento diseñado para la recogida de datos empleando una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel®, versión 2021 (18.0). Para ello se muestra un ejemplo del código empleado para identificar al paciente.

En la siguiente página se encuentran algunos de los desplegables que se abren en cada casilla de las preguntas categorizadas, expuestas en las Tablas 13 y 14. Se realiza así con la intención de reducir el margen de error a la hora de completar la planilla y disminuir la variabilidad de las respuestas.

	A	B	C
1	Código identificativo del paciente	JPB – HUA – 45	
2	Diagnóstico médico de infección nosocomial	Sepsis severa/sepsis grave	
3	Tipo de patógeno aislado según sensibilidad o resistencia mostrada	Paciente portador/colonizado Infección de sistema o aparato (bacteriemia, meningitis, neumonía, etc).	
4	Nombre de la familia del patógeno aislado	Sepsis/septicemia	
5	Completar solo en caso de resistencia: familia de antibióticos afectados	Sepsis severa/sepsis grave	
6	Completar solo en caso de resistencia: perfil de resistencia	Shock séptico	

	A	B	C
1	Código identificativo del paciente	JPB – HUA – 45	
2	Diagnóstico médico de infección nosocomial	Sepsis severa/sepsis grave	
3	Tipo de patógeno aislado según sensibilidad o resistencia mostrada	Patógeno resistente	
4	Nombre de la familia del patógeno aislado	Patógeno sensible	
5	Completar solo en caso de resistencia: familia de antibióticos afectados	Patógeno resistente	
6	Completar solo en caso de resistencia: perfil de resistencia		
7	Edad		

	A	B	C
1	Código identificativo del paciente	JPB – HUA – 45	
2	Diagnóstico médico de infección nosocomial	Sepsis severa/sepsis grave	
3	Tipo de patógeno aislado según sensibilidad o resistencia mostrada	Patógeno resistente	
4	Nombre de la familia del patógeno aislado		
5	Completar solo en caso de resistencia: familia de antibióticos afectados		
6	Completar solo en caso de resistencia: perfil de resistencia		
7	Edad	Patógeno resistente frente a un solo antibiótico β – lactámico	
8	Sexo	Patógeno multirresistente	
9	Nacionalidad		