

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA
SALUD

MEDICINA

Universidad de La Laguna

Trabajo Final de Grado

**Adecuación antibiótica en pacientes con
diagnóstico de infección por
enterobacterias productoras de
carbapenemasas**

ESTUDIANTES

Alejandra Ginett Perdomo Perdomo

y

Alejandro Tejeira Perera

CURSO ACADÉMICO 2018-2019

Tutor:

Dr. Álvaro Torres Lana

Departamento de Medicina Preventiva,
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Índice

Resumen	1
1. Introducción.....	4
2. Hipótesis y objetivos	9
3. Materiales y métodos.....	10
4. Resultados	13
5. Discusión.....	19
6. Conclusión	24
7. Habilidades y conocimientos adquiridos durante el TFG	24
8. Bibliografía.....	26

Resumen

En la última década se ha producido un aumento de las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) en Occidente. Las carbapenemasas son enzimas que hidrolizan la estructura de los carbapenemes, antibióticos que suponen el último escalón terapéutico antimicrobiano, por lo que los pacientes infectados por este tipo de bacterias presentan mayor dificultad para su erradicación. Esto se traduce en una mayor tasa de mortalidad, un aumento de su estancia hospitalaria y la necesidad de recurrir a terapias antimicrobianas más complejas o caras. Por otro lado, la falta de ensayos clínicos aleatorizados que justifiquen un tratamiento antibiótico adecuado limita también las opciones terapéuticas.

Este estudio observacional de tipo retrospectivo pretende comprobar la existencia de adecuación antibiótica en los casos de infección por EPC en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Se ha empleado una muestra final de 99 pacientes que durante su ingreso desarrollan una infección por EPC en un período de tiempo comprendido entre agosto de 2017 y noviembre de 2018. Las guías terapéuticas consultadas para tal fin son la guía de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC, 2015) y la Guía de Terapéutica Antimicrobiana (Mensa, 2018). Los resultados obtenidos mostraron que el microorganismo más frecuentemente aislado es *Klebsiella pneumoniae*, el foco de infección primario más frecuente es el urinario y el servicio con mayor incidencia de infecciones es Medicina Interna. En un 56% de los casos no hubo cambio de tratamiento una vez aislado el microorganismo y sólo en el 12% de los casos el tratamiento antibiótico se adecuaba a las recomendaciones de las guías terapéuticas.

Con estos resultados, podemos concluir que no hay cambios sustanciales en el tratamiento, lo cual puede ser debido al origen de la infección y a la falta de guías terapéuticas recientes.

Palabras clave: Enterobacterias, Carbapenemasas, EPC, Guías, Tratamiento

Abstract

Over the last decade, infections due to carbapenemases-producing Enterobacteriaceae (CPE) have increased in the West. Carbapenemases are enzymes which hydrolyse carbapenem's structure, antibiotics that represent the last antimicrobial therapeutic step, which means that patients infected with this type of bacteria have greater difficulty to be eradicated. This can be traduced into a higher mortality rate, a hospital stay increase and the need to draw on more expensive, more complex antimicrobial treatments. On the other hand, the lack of randomised clinical trials which justify an appropriate antibiotic therapy also restrict the options of treatment.

This retrospective observational study intends to verify the existence of adequacy of antibiotic treatment in infections due to CPE at Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. The final sample consists of 99 patients who got infected by CPE during their hospital stay in a period between august 2017 and November 2018. The therapeutic guidelines which have been checked to do this study are Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC, 2015) and Guía de Terapéutica Antimicrobiana (Mensa, 2018). Results of the study showed that *Klebsiella pneumoniae* was the most frequent isolated microorganism. Urinary tract and Internal Medicine were the most frequent origin and ward found respectively. No change of treatment was made in 56% of the cases once the microorganism was reported. Only 12% of the cases the was acording to guideline's recommendations.

With these results, we can conclude there are not substantial changes in treatment, what can be due to the origin of the infection and the lack of recent guidelines.

Key words: Enterobacteriaceae, Carbapenemase, CPE, Guidelines, Therapy

Justificación

Hemos escogido este tema debido al importante aumento que se ha producido en los últimos años en la incidencia de las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), las cuales suponen un gran reto terapéutico para los clínicos debido a la escasez de ensayos clínicos aleatorizados que justifiquen un tratamiento antibiótico adecuado y la ausencia de guías terapéuticas actualizadas.

Los pacientes infectados por EPC no sólo presentan una mayor tasa de mortalidad, sino que también suponen un incremento importante del gasto sanitario, pues requieren una estancia hospitalaria más prolongada y el uso de fármacos de última generación mucho más caros.

Como se trata de un problema creciente y con un fuerte impacto tanto sobre la salud individual como sobre economía de la Salud Pública y del que apenas hay bibliografía, hemos considerado importante e interesante realizar nuestro trabajo de final de grado sobre este asunto.

1. Introducción

Las infecciones asociadas al cuidado sanitario suponen una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo y, más aún, cuando éstas están producidas por microorganismos resistentes a múltiples fármacos, motivo por el que el tratamiento se hace más complicado.

En la última década, tanto en Estados Unidos como en Europa se ha registrado un aumento de las resistencias antibióticas en patógenos gramnegativos y, en concreto, en las enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*...), destacando especialmente el incremento de las resistencias a los carbapenem por parte de *K. pneumoniae*, de un 8% a un 15% en un período de 5 años (2005-2010) [Tacconelli et al, 2014]. El mayor desafío al respecto aparece en los países subdesarrollados, donde el problema de las enfermedades infecciosas es mayor: los pacientes no pueden costearse los tratamientos necesarios; tienen problemas de higiene, abastecimiento de agua potable y recursos; conflictos civiles y mayores casos de VIH avanzado, que hacen que estos países sean un entorno favorable para la aparición y diseminación de bacterias con resistencias [Salgado et al, 2015].

El aumento de estas resistencias se debe en parte a la producción de carbapenemasas por parte de las enterobacterias, lo cual está relacionado con el uso inadecuado de antibióticos y la administración de dosis subóptimas [Salgado et al, 2015]. Esto tiene una importante repercusión en el ámbito sanitario, pues la presencia de una infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) en un hospital [Comunidad de Madrid, 2013]:

- Se asocia a una elevada tasa de mortalidad.
- Prolonga la estancia de los pacientes en el hospital debido a la ausencia de un tratamiento eficaz.
- Requiere el uso de antibióticos más caros capaces de erradicar la infección.
- Incrementa el gasto sanitario debido al uso de antibióticos más caros y la estancia prolongada.
- Pone en riesgo a la comunidad sanitaria en su conjunto debido al flujo de pacientes y de personal sanitario que hay entre los hospitales y a su elevada capacidad de diseminación.

Las carbapenemasas son un grupo variado de enzimas capaces de hidrolizar a los antimicrobianos carbapenémicos [Comunidad de Madrid, 2013]. Según la clasificación molecular de Ambler, estas se pueden agrupar en tres clases, dentro de las cuales las más frecuentes son:

1. Clase A: KPC. Más frecuente en Italia, Portugal, Israel, Grecia y Estados Unidos.
2. Clase B: Metallo- β -Lactamasas VIM, IMP y NDM. Ésta última más frecuente en India y Pakistán.
3. Clase D: OXA. Destaca OXA-48, más frecuente en los países del Mediterráneo (España, Turquía, Malta), norte de África y otros países europeos (Alemania, Bélgica y Francia) [Calvo et al, 2011],[Samuelsen et al, 2017].

El principal reservorio de las EPC es el paciente portador. Estas colonizan fundamentalmente el recto (lo que permite realizar un cribado mediante la introducción de un hisopo) y de ahí pasan a la piel, formando parte de la flora más superficial de la misma y haciendo que el principal mecanismo de transmisión sea el contacto. Así mismo, pueden también contaminar fómites.

Clínicamente, la infección por EPC puede producir afectación urinaria, que va desde bacteriuria asintomática hasta shock séptico por pielonefritis en relación con sondajes o, afectación respiratoria, con una elevada mortalidad asociada y en relación con ventilación mecánica en UCI. En muchas ocasiones, puede producir bacteriemia con foco principal desconocido y, con menor frecuencia, infección del lecho quirúrgico [Comunidad de Madrid, 2013].

En lo que respecta a España, desde 2011 han comenzado a registrarse brotes de infecciones por EPC, presentando con mayor frecuencia carbapenemasas del tipo OXA-48 [Comunidad de Madrid, 2013]. De los numerosos brotes registrados, algunos fueron controlados de manera eficaz mediante la implementación de medidas de actuación estrictas que han sido enfocadas a:

1. Centros médicos. Se comienza a nivel hospitalario con la preparación del personal en el campo, desde el personal clínico y el personal de enfermería, hasta el personal de limpieza, optimizando el aislamiento del paciente y la identificación de pacientes portadores e infectados mediante la prueba del hisopo rectal; también la realización de una base de datos para estudiar la epidemiología; la

comunicación efectiva con otros centros hospitalarios y los responsables de sanidad pública. De esta forma:

- a) Se establece una cultura de vigilancia activa mediante la detección de portadores con la prueba del hisopo rectal en pacientes de riesgo: procedentes de países con alta prevalencia de EPC, procedentes de hospitales con algún paciente infectado por EPC, pacientes con infección por EPC previa y pacientes que han estado en contacto con portadores de EPC.

Además de la población de riesgo, se amplía el cribado a pacientes que han compartido personal sanitario con un portador de EPC y pacientes que hayan compartido o hayan estado en contacto con un paciente con EPC no aislado.

Este cribado cesará cuando hayan pasado de dos a seis semanas tras el último caso de EPC, según el protocolo de cada hospital [Asensio et al, 2014], [Comunidad de Madrid, 2013].

- b) Se refuerzan las precauciones de contacto:
 - Higiene de manos con soluciones de base alcohólica tanto antes como después de tocar al paciente o su entorno.
 - Uso de guantes y bata desechable al entrar al entorno del paciente y su retirada antes de salir de este.

En las instalaciones de cuidados a largo plazo, la implementación del lavado de manos con un producto de base alcohólica ha disminuido la presencia de estas enterobacterias. Así pues, se aplican las precauciones de contacto en estas instalaciones a los pacientes colonizados que sean dependientes de cuidadores, dependientes de ventilador, incontinentes fecales y pacientes con heridas sangrantes.

- c) Se realiza el lavado del paciente con EPC mediante clorhexidina jabonosa al 4% o mediante toallitas húmedas con clorhexidina (extendiendo este lavado a los pacientes no EPC que se encuentren ingresados en el mismo servicio y añadiendo un cribado semanal hasta pasadas cuatro semanas del último caso de EPC).

- d) Se recomienda el lavado de la habitación cada dos días con hipoclorito sódico y, en zonas más delicadas (como aparatos electrónicos) con alcohol.
 - e) Se informa al paciente con EPC y sus contactos sobre las medidas necesarias para evitar la diseminación de la enterobacteria entre los mismos.
2. Salud Pública. Hay pacientes colonizados que pueden buscar atención en diferentes centros sanitarios, facilitando así la expansión de la EPC. Por ello, la presencia de EPC se clasificará en grados del 0 al 5 (0- ausencia de casos y 5- endemicidad) [Asensio et al, 2014].

Por estos motivos y debido al tremendo impacto que ha supuesto en algunos países de Europa, se ha creado una nomenclatura común con la que se pretende mejorar el flujo de información entre los sistemas sanitarios con el fin de optimizar recursos y controlar esta situación. Esta nomenclatura clasifica los diferentes tipos de EPC en:

- MDR (multidrug-resistant), que se define como enterobacterias resistentes a al menos un antimicrobiano de tres o más categorías.
- XDR (extensively drug-resistant), que se define como una enterobacteria no susceptible a al menos un antibiótico de todas las categorías excepto dos o menos, frente a los que presenta respuesta.
- PDR (pandrug-resistant), que se define como una enterobacteria frente a la que no hay tratamiento antibiótico eficaz, teniendo que recurrir en muchas ocasiones a tratamientos antibióticos que han estado en desuso debido a sus efectos secundarios [Magiorakos et al, 2011].

El elevado número de resistencias que presentan las EPC junto con la falta de ensayos clínicos aleatorizados que justifiquen un tratamiento antibiótico adecuado, hace que las opciones terapéuticas para este tipo de infecciones estén muy limitadas. Así pues, los resultados de los estudios experimentales realizados junto con los estudios observacionales retrospectivos y series de casos recomiendan el uso de terapias combinadas de antibióticos con actividad sinérgica en las infecciones graves, siendo los carbapenems la base de esta terapia combinada [Salgado et al, 2015], [Samuelsen et al, 2017].

La guía más recientemente publicada por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) en 2015, recomienda que el meropenem sea el carbapenem de elección, acompañado de uno o dos fármacos más cuya prioridad de elección dependerá de la CMI del meropenem y del foco primario de infección [SEIMC, 2015], [Paño, 2014]. Por otro lado, la Guía de Terapéutica Antimicrobiana Mensa más reciente de la que disponemos (2018), eleva la CMI del meropenem hasta 16mg/L para justificar su uso y añade ceftazidima-avibactam como otro fármaco indicado en el tratamiento de las EPC [Mensa, 2018]. En base a los criterios de ambas guías, se ha ideado el siguiente algoritmo terapéutico:

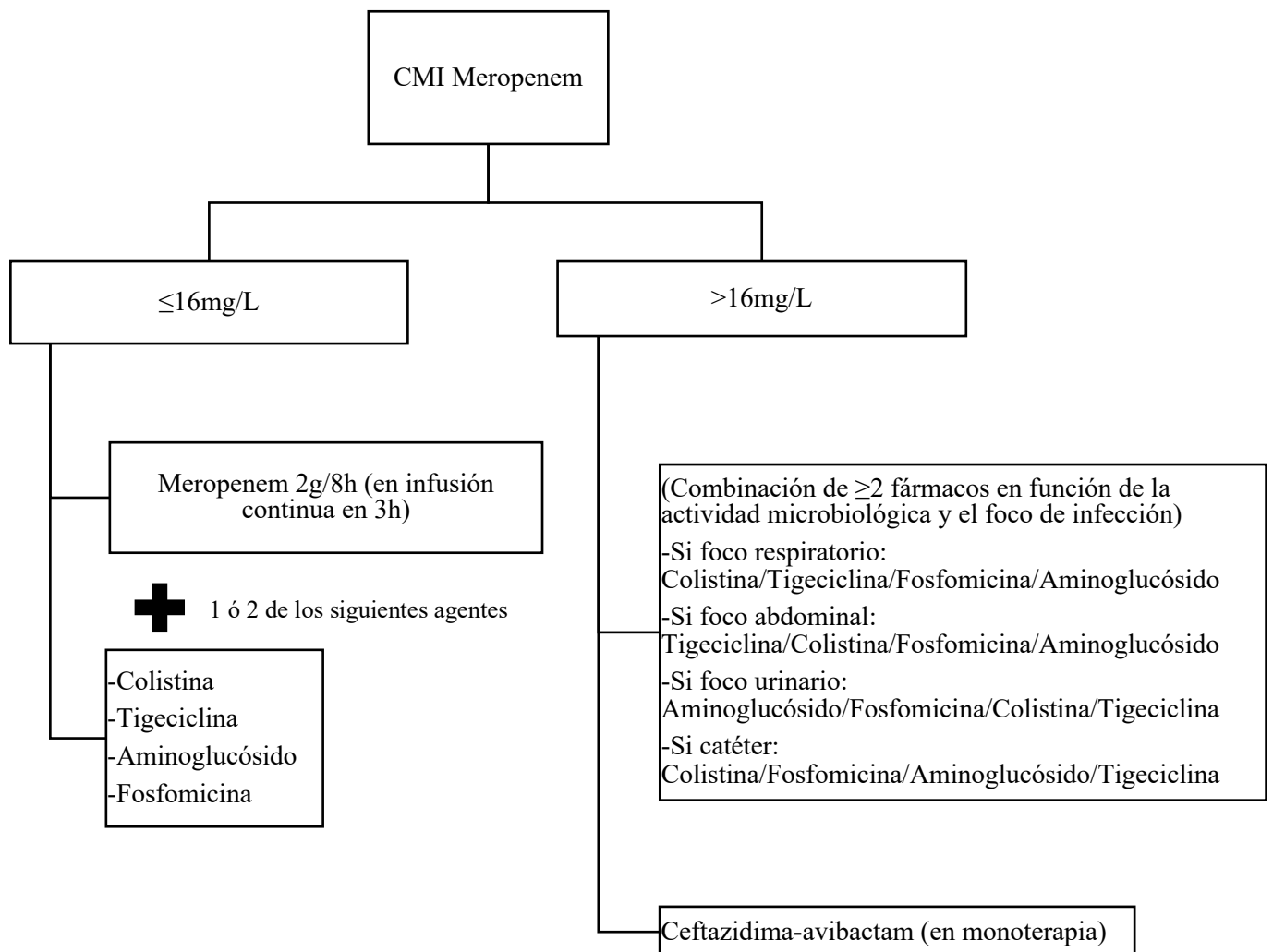


Figura n°1

2. Hipótesis y objetivos

2.1. Hipótesis de trabajo

El personal médico cambia y adecúa el tratamiento antibiótico de los pacientes infectados por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) a las guías terapéuticas existentes.

2.2. Objetivos

Con la realización de este estudio se persiguen dos objetivos: uno general, relacionado con la asignatura, y otro específico del tema a tratar en el trabajo.

2.2.1. Objetivo de la asignatura

El objetivo es comprender las bases del método científico mediante la realización de un trabajo de investigación básico, usando fuentes de información, técnicas y procedimientos específicos para la obtención de resultados consistentes tanto interna como externamente, con posterior exposición y defensa en público de los resultados obtenidos.

2.2.2. Objetivos específicos

El objetivo principal de este trabajo es comprobar que el personal médico cumple correctamente con los protocolos terapéuticos que establecen las guías a la hora de tratar pacientes infectados por EPC, tomando como referencia las últimas Guías de Terapéutica Antimicrobiana y la Guía de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).

Como objetivos secundarios, se pretende una descripción de los casos de EPC según sexo, rango de edad, localización del foco primario de infección y servicio hospitalario de procedencia.

3. Material y métodos

3.1. Pacientes

Se trata de un estudio de carácter epidemiológico/observacional de tipo retrospectivo en el que se ha empleado una muestra de 100 pacientes que durante su ingreso desarrollan una infección por EPC en un período de tiempo comprendido entre agosto de 2017 y noviembre de 2018. La información necesaria de los pacientes estudiados fue recopilada de manera consecutiva de la base de datos del servicio de Medicina Preventiva.

3.1.1 Criterios de inclusión

Pacientes ingresados en planta de hospitalización del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria y que durante su estancia desarrollaron infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC)*.

*Una EPC está definida por una serie de criterios microbiológicos que una vez son detectados en el laboratorio, permiten al microbiólogo identificar al microorganismo como tal. Una vez clasificado el microorganismo como una EPC, se comunica al servicio de Medicina Preventiva para que éste cree una serie de alarmas que informen de la presencia de infección por este microorganismo, trasladen la información a los clínicos responsables y se inicien las medidas adecuadas de aislamiento y prevención de contacto.

3.1.2 Criterios de exclusión

- Pacientes ingresados en UVI, debido a la inexistencia de historias clínicas informatizadas en este servicio.
- Pacientes ingresados en el Hospital de Ofra y en el Hospital del Sur.
- Pacientes portadores de EPC.

- Pacientes infectados por EPC y BLEE simultáneamente.

3.2 Métodos

Inicialmente se recopiló de manera consecutiva la información de 100 pacientes con infección por EPC a partir de la base de datos del servicio de Medicina Preventiva y, a posteriori, se accedió al programa Drago AE del HUNSC para recoger los datos necesarios en la historia clínica, pruebas de microbiología e histórico de tratamientos. La muestra final empleada consta de 99 pacientes, pues hubo que desechar un paciente debido a un error en la transcripción de los datos e imposibilidad para volver a ellos a subsanarlo.

Para la recopilación de los datos necesarios y la realización del análisis de las diferentes variables se ha empleado el programa Excel de Microsoft, siendo los parámetros utilizados en este estudio:

- Sexo
- Edad
- Servicio de ingreso
- Fecha de ingreso
- Fecha de aislamiento del microorganismo
- Motivo de ingreso
- Tipo de muestra analizada
- Microorganismo detectado
- Foco de infección

- CMI de meropenem en antibiograma
- ¿Cambio de tratamiento después de antibiograma?
- Tipo de fármaco al que se cambia el tratamiento
- ¿Cumple protocolo terapéutico?

Para comprobar si ha existido adecuación antibiótica en el tratamiento de las EPC, se han utilizado tanto la última guía actualizada de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC, 2015) como la Guía de Terapéutica Antimicrobiana más reciente de la que disponemos (Mensa, 2018). Se han empleado ambas guías puesto que consideramos que, aunque la guía de la SEIMC muestra los diferentes fármacos y combinaciones de estos de manera más específica y clara, está un poco obsoleta en cuanto a:

- CMI del meropenem que justifica su uso ($CMI \leq 8$ en Guía SEIMC y $CMI \leq 16$ en Guía Mensa).
- Ausencia de ceftazidima-avibactam como fármaco eficaz para el tratamiento de EPC.

Ambas recomendaciones sí aparecen en bibliografía más reciente, como es el caso de la Guía de Terapéutica Antimicrobiana (Mensa, 2018) motivo por el que hemos decidido utilizar una combinación de ambas guías para establecer la adecuación antibiótica.

4. Resultados

Se recopilaron los datos de un total de 100 pacientes de los cuales hubo que desechar 1 debido a un error en la recogida de sus datos. Por lo tanto, la muestra final empleada en este estudio es de 99 pacientes.

Nos encontramos una distribución por sexos más o menos similar, aunque ligeramente más frecuente en las mujeres: el 53% de los pacientes infectados son mujeres y el 47% son hombres.

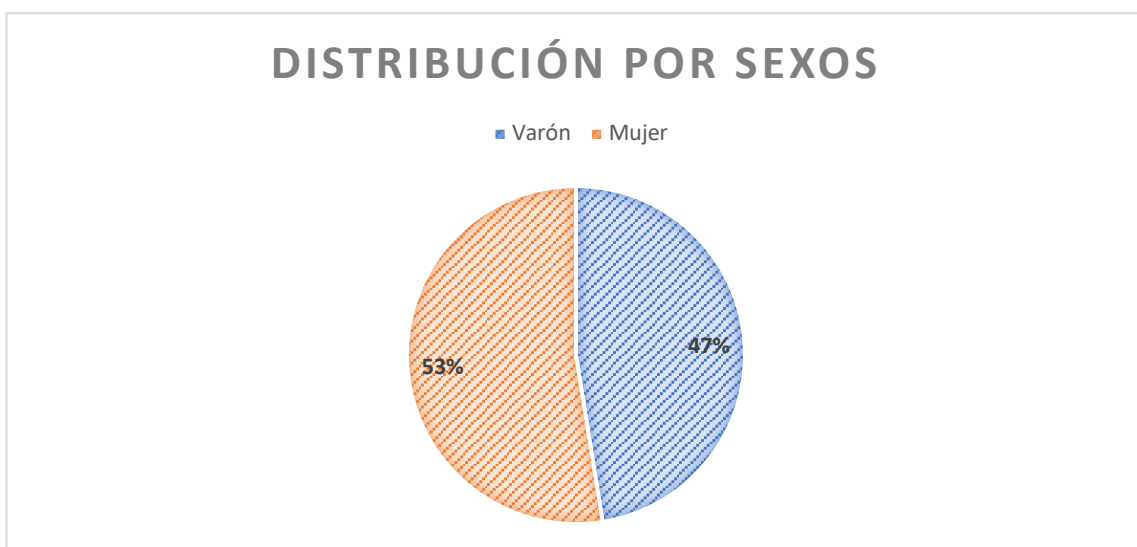


Figura n°2

La distribución por rango de fechas no mostró diferencias significativas entre los diferentes meses. Cabe destacar que desde octubre de 2017 hasta enero de 2018 hay menos casos que en los conjuntos de los dos meses siguientes y que, dado que la recogida de datos concluyó a mediados de noviembre del 2018, la incidencia de casos de dicho mes resulta mucho menor que la del resto de meses por este motivo.

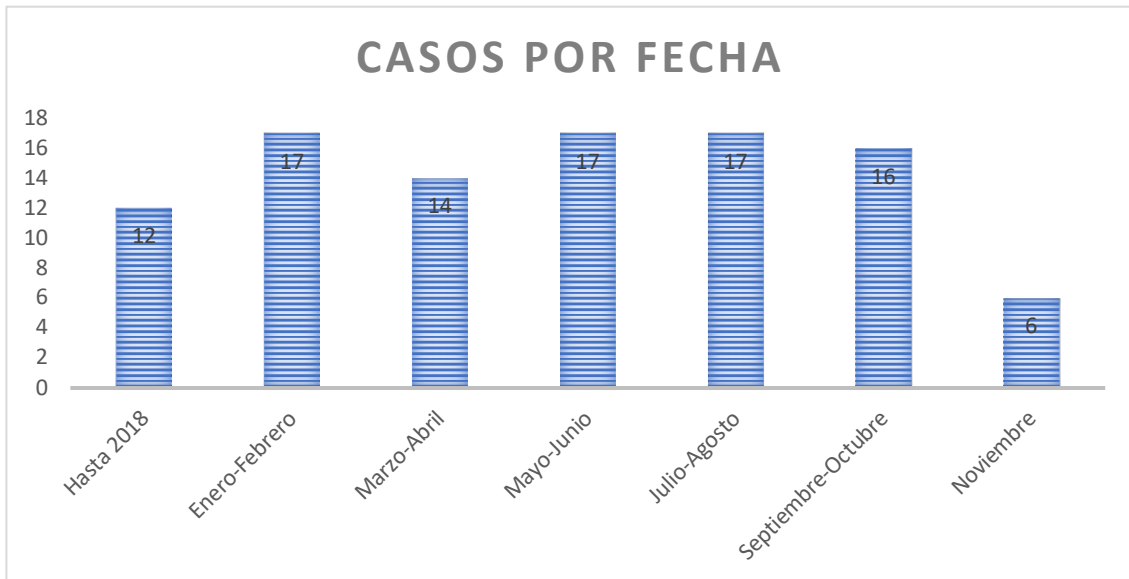


Figura n°3

Los microorganismos aislados en las muestras aparecen de la siguiente forma en la tabla mostrada a continuación:

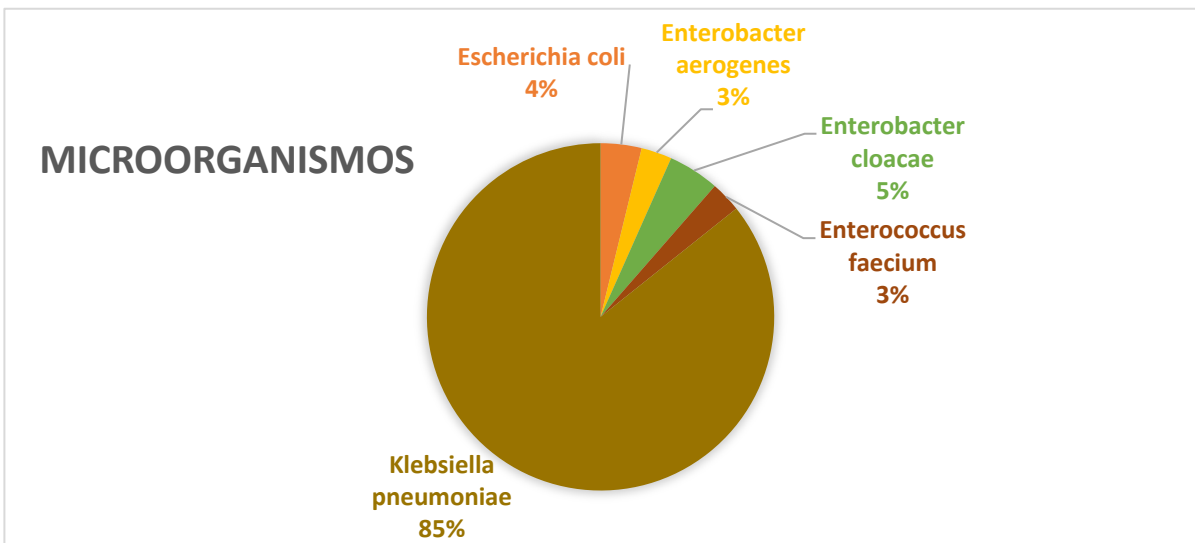


Figura n°4

El microorganismo más frecuentemente aislado es la *Klebsiella pneumoniae*, suponiendo un 86% del total de los casos de EPC seguida, a mucha distancia, de la *Enterobacter cloacae*.

Estos microorganismos fueron aislados en diferentes focos, siendo el foco de infección más frecuente el foco urinario con un 44%, seguido del foco de origen desconocido con un 33% y del foco abdominal con un 10%.

El ‘foco desconocido’ ocurre porque en los registros de microbiología no aparece especificado el lugar donde se aisló, poniendo solamente, “exudado”. Probablemente se traten de exudados de herida ya que los esputos, el LCR, los hemocultivos y las orinas tienen apartados específicos en Drago AE para ser señalados por el médico que solicita la prueba.

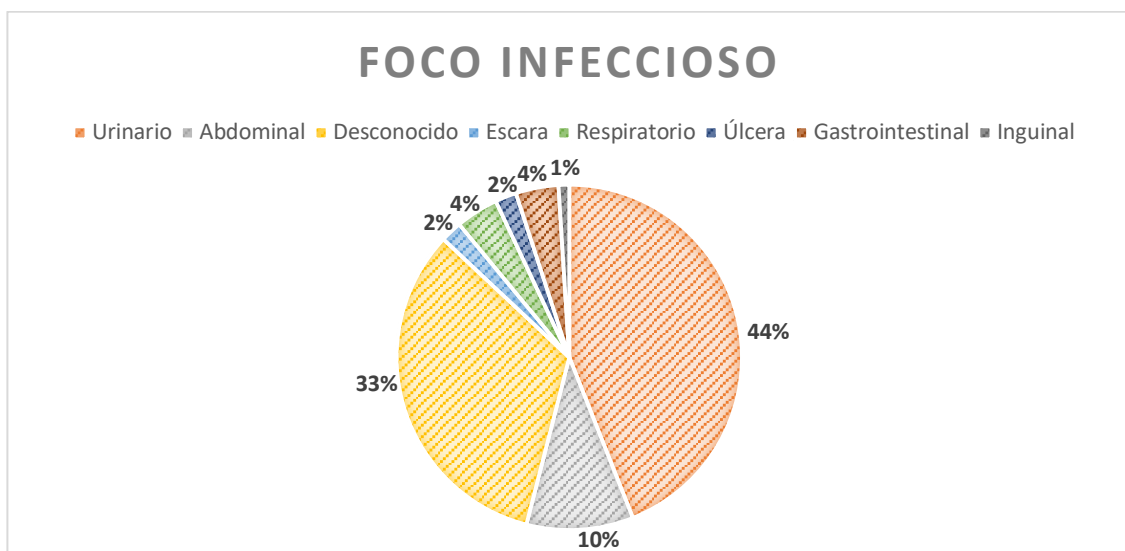


Figura nº5

A continuación, determinamos el número de casos de EPC aparecidos en cada servicio, con el siguiente resultado:

Servicio	Casos
Anestesia y reanimación	1
Cardiología	2
Cirugía general y digestiva	10
Cirugía plástica	1
Cirugía Vascular	7
Digestivo	6
Geriatría	9
Hematología	3
Med. Interna	35
Nefrología	2
Neumología	4
Neurología	3
Neurocirugía	3
Oncología	4
Psiquiatría	1
Traumatología	3
Urología	4
Cirugía maxilofacial	1

Tabla n°1

La especialidad con mayor incidencia de casos durante ese periodo de tiempo fue Medicina Interna con un total de 35 casos, seguida de Cirugía General con 10 casos y Geriatría con 9.

El aislamiento del microorganismo fue más frecuente en los urocultivos, con un 55% de los aislamientos, seguido del hemocultivo con un 17% y el exudado con un 9%.

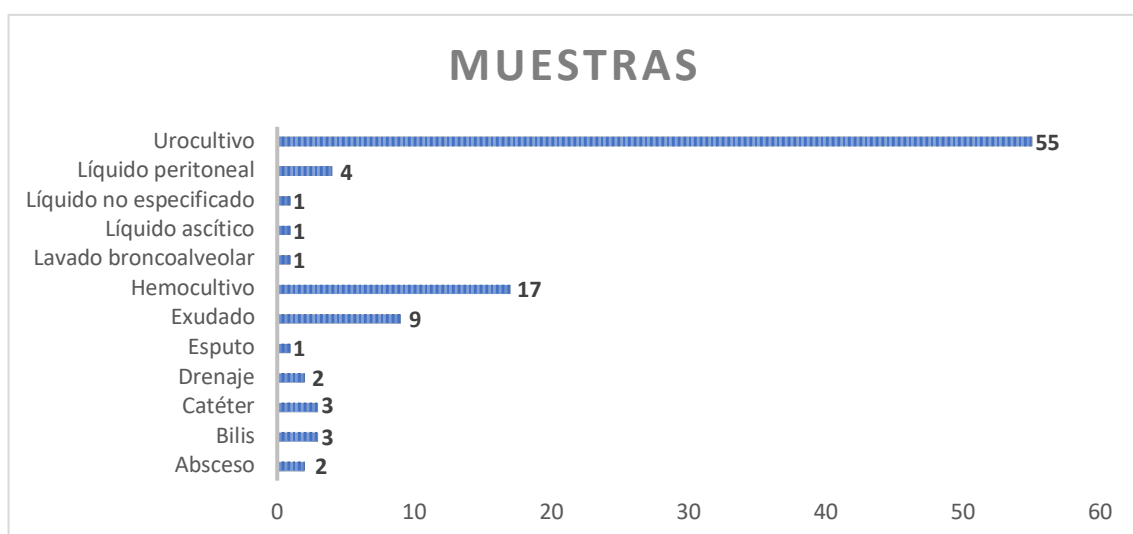


Figura n°6

De todos los casos aislados por servicio, contabilizamos cuántos supusieron en cada uno un cambio de tratamiento una vez aislado el patógeno.

Servicio	Sí	No
Anestesia y reanimación	1	0
Cardiología	0	2
Cirugía general y digestiva	4	4
Cirugía plástica	1	0
Cirugía Vascular	3	4
Digestivo	3	3
Geriatría	2	6
Hematología	1	2
Med. Interna	14	21
Nefrología	1	1
Neumología	1	3
Neurología	1	1
Neurocirugía	0	2
Oncología	2	2
Psiquiatría	0	1
Traumatología	0	3
Urología	3	1
TOTAL	37	56

Tabla nº2. En la tabla se observa que más de la mitad de los pacientes no recibió cambio de tratamiento una vez conocida la presencia de EPC.

Por último, establecimos si hubo adecuación a las guías tanto en los casos en los que no hubo cambio de tratamiento (tratamiento empírico) como en los casos en los que sí lo hubo.

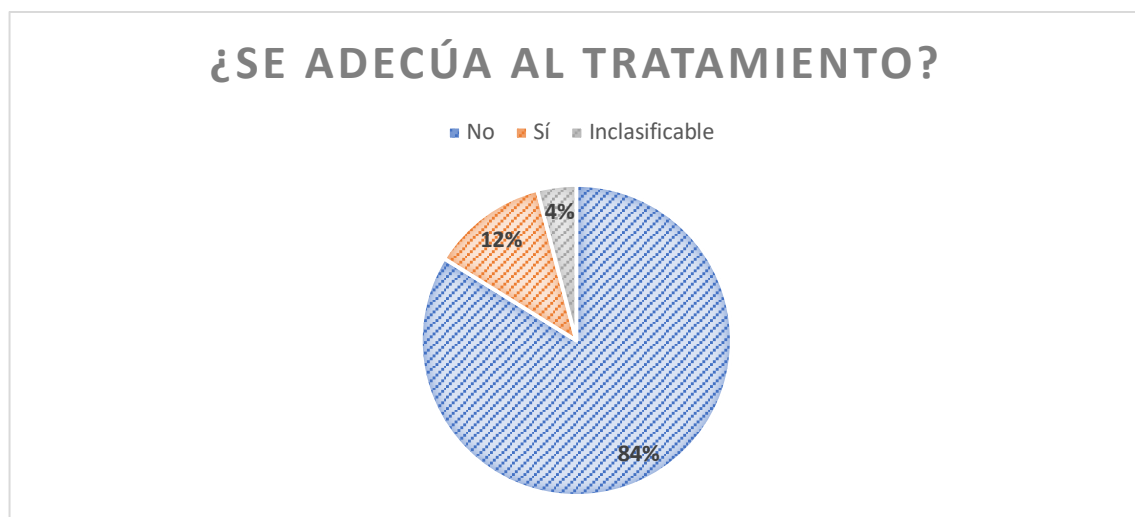


Figura nº7

Como resultado, un 84% de los pacientes no tuvieron un tratamiento adecuado una vez se tuvo conocimiento de la infección por la enterobacteria. Sólo el 12% de los pacientes estaban bajo adecuación antibiótica y un 4% fueron etiquetados como inclasificables, debido a que no se pudo acceder al histórico de tratamiento en el programa Drago AE (no apareció reflejado el tratamiento).

5. Discusión

En cuanto a los resultados obtenidos en este estudio:

- El servicio hospitalario con mayor incidencia de pacientes infectados por EPC es Medicina Interna y el foco primario de infección más frecuente es, con diferencia, el urinario.

Podría existir una relación entre ambas variables debido a que la mayoría de los pacientes ingresados en este servicio son pacientes añosos y pluripatológicos probablemente con múltiples ingresos previos, sumado esto a que durante su ingreso tuvieron sondaje vesical (factores de riesgo ambos para la infección por EPC).

- Los porcentajes de cambio de tratamiento una vez conocida la infección por EPC parecen muy bajos (menos de la mitad de los clínicos cambiaron el tratamiento) y no parece razonable que no se cambie el tratamiento a menos que el tratamiento empírico fuera el adecuado (lo cual ocurrió sólo en un 7% de los casos).

Esto podría estar en relación con el foco primario de infección: dado que las ITU suponen el tipo de infección más frecuentemente producido por estos microorganismos y, en principio, no son de especial severidad, es posible que los clínicos sean más conservadores a la hora de tratarlas o consideren, bajo su propia experiencia profesional, que el antibiótico que han pautado empíricamente es el adecuado.

- Los porcentajes de adecuación antibiótica son incluso más bajos (lo cual es de esperar, teniendo en cuenta que más de la mitad de los clínicos no cambiaron el tratamiento y sólo en un 7% de los casos está justificada la decisión debido a que el tratamiento empírico sí se adecuaba a lo que recomiendan las guías para tratar este tipo de infección). Los motivos de este bajo nivel de adecuación terapéutica podrían residir en:

1. Ausencia de guías terapéuticas actualizadas: la guía más recientemente publicada por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) data de 2015. En ella se recomienda seguir una actitud terapéutica u otra tomando como punto de referencia la CMI del meropenem y el foco de infección primario:
 - a. Si $CMI_{meropenem} \leq 8$ tratar con Meropenem + 1 ó 2 de los siguientes fármacos (Colistina, Tigeciclina, Aminoglucósido, Fosfomicina).
 - b. Si $CMI_{meropenem} > 8$ tratar con combinaciones de ≥ 2 fármacos (Colistina, Tigeciclina, Aminoglucósido, Fosfomicina) en función del foco primario de infección.
 - c. Si $CMI_{meropenem} \leq 8$ en infecciones del tracto urinario o infecciones leves, se puede utilizar meropenem en monoterapia.

En esta guía, la CMI del meropenem que justifica su uso está la mitad por debajo de lo que marcan las guías más recientes (Mensa, 2018) y no recomienda el uso de ceftazidima-avibactam como otro fármaco eficaz en el tratamiento de dichas infecciones.

2. Poca claridad en las guías más actuales: la Guía de Terapéutica Antimicrobiana más frecuentemente consultada en los hospitales (Guía Mensa) y más reciente a la que hemos tenido acceso (2018) recomienda una serie de fármacos para el tratamiento de las infecciones por EPC de forma vaga y poco concisa: <<En función de la gravedad y el riesgo de infección por una cepa con mecanismos de resistencia (producción de BLEEs, cefaminasas o carbapenemasas) puede emplearse una cefalosporina de 3ª generación (cefotaxima o ceftriaxona) o una fluorquinolona (ciprofloxacino o levofloxacino), un carbapenem (cepa productora de BLEEs o de cefamicinasas) o ceftazidima/avibactam (cepa productora de KPC o de OXA-48). Otra posibilidad, en caso de infección por cepas productoras de carbapenemasas o resistentes a carbapenems por pérdida de porinas junto a hiperproducción de Amp-C, es el empleo de asociaciones de dos o tres de los siguientes antibióticos, colistina, tigeciclina, fosfomicina (si la cepa es sensible), un aminoglucósido (amikacina o gentamicina) y meropenem (si la CIM ≤ 16 mg/L)>>.

3. Experiencia personal de los clínicos: la propia experiencia profesional de los facultativos al ver que, tratando de una determinada manera a este tipo de pacientes, estos van bien y no se aprecia un aumento de la mortalidad, lo que hace que no vean necesaria la adecuación terapéutica a las guías.

Sin embargo, los pacientes con infección por EPC presentan el doble de riesgo de mortalidad, por lo que, si la actitud terapéutica no es adecuada, estos pacientes tienen mayor probabilidad de fallecer [WHO, 2018].

Un estudio de este mismo año sobre el manejo de infecciones por EPC [Durante-Mangoni et al, 2019] afirma que, en los casos en los que hay una baja resistencia a meropenem (CMI 16-32), el antibiótico sigue manteniendo actividad clínica si lo combinamos con colistina, poseyendo un efecto sinérgico. En este mismo artículo se recoge el resultado de un estudio clínico aleatorizado en el que se comparó la efectividad y seguridad del tratamiento con colistina en monoterapia frente al tratamiento con colistina y meropenem a altas dosis, siendo el resultado que la combinación colistina-meropenem se relaciona con menor número de fallos clínicos en los siguientes 14 días y con un menor número de muertes a los 28 días.

Durante la realización del trabajo nos encontramos con diferentes problemas a la hora de recoger las variables de tratamiento: al tratarse de un estudio retrospectivo, los pacientes no estaban ingresados en el momento de la recogida de datos, por lo que hubo que acceder a los históricos de tratamiento buscando la fecha exacta de ingreso en un calendario de actividades que en varias ocasiones no se correspondía con la fecha de aislamiento del microorganismo o en el que directamente no aparecía ningún tratamiento (los 4 pacientes etiquetados como “inclasificables” a la hora de establecer si hubo adecuación antibiótica). Además, en muchos casos los datos de ingreso del paciente aparecen en un proceso que no corresponde con el episodio, dificultándose así el acceso a los tratamientos.

Por otra parte, debido a la ausencia de historias clínicas informatizadas y accesibles en Drago, nos encontramos con la imposibilidad para recoger datos de tratamiento de los pacientes ingresados en UVI, por lo que se tuvo que excluir del estudio a los pacientes ingresados en este servicio.

5.1 Limitaciones

El estudio presenta las siguientes limitaciones:

- El tipo de soporte informático de la HCI (Drago AE), que dificulta recoger el tratamiento. En caso de UVI, directamente, no es posible.
- No existencia de guías terapéuticas claras y actualizadas.
- Falta de estudios con los que comparar.
- No se ha podido determinar la mortalidad causada por las infecciones por EPC debido a la complejidad de la mayoría de los casos, tratándose mayoritariamente de pacientes añosos y con una gran morbilidad. Además, esto requeriría de estudios más complejos y de una gran capacidad de seguimiento de los pacientes.

5.2 Fortalezas:

- Es la primera vez que se realiza un estudio de estas características en Canarias.
- Se ha auditado el comportamiento de los clínicos ante el hallazgo de un microorganismo tan resistente.
- Se trata de un estudio sistemático (implica que no hay sesgos de selección).

6. Conclusiones

1. Hay un número importante de casos de EPC en el HUNSC.
2. No hay diferencias por meses ni cambios significativos.
3. El foco de infección más frecuente con diferencia es el urinario.
4. El microorganismo más frecuentemente aislado es *Klebsiella pneumoniae*.
5. No hay cambios sustanciales en el tratamiento, que puede ser debido al origen de la infección y a la falta de guías terapéuticas recientes.

7. Habilidades y conocimientos adquiridos durante el TFG

Durante la realización de este trabajo hemos aprendido:

- Todos los pasos a seguir para la realización de un trabajo de investigación: desde la presentación de la propuesta de trabajo al comité ético y su correspondiente aceptación hasta la correcta realización de las citas bibliográficas, pasando por el planteamiento de la hipótesis de trabajo y la redacción de los diferentes puntos a tratar.
- La búsqueda y recopilación de los datos necesarios a partir del programa Drago del HUNSC, algo no muy sencillo debido a las complicaciones para acceder al histórico de tratamientos de pacientes que no se encuentran ingresados en la actualidad.
- El uso de una hoja de cálculo (Excel) como una base de datos y como medio para la obtención de los resultados y sus correspondientes gráficas.

- La complejidad de la realización de un trabajo de investigación científica: requiere mucho tiempo buscar y leer la bibliografía necesaria (mayoritariamente en inglés, lo que añade mayor dificultad al no ser nuestra lengua materna); requiere muchas revisiones y modificaciones a lo largo de todo el trabajo, pero, sobre todo, requiere mucha paciencia.

8. Bibliografía

1. Asensio A, Cantero M, Shaw E, Vergara-López S. Control strategies for carbapenemase-producing Enterobacteriae at different levels of the healthcare system. *Enf Infec Microbiol Clinica* 2014; Suppl. 4: 61-66.
2. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Bacteriology* 2011; Suppl. 18: 268–281.
3. Calvo J, Cantón R, Fernández Cuenca F, Mirelis B, Navarro F. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos. *Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2011; 38.
4. Durante-Mangoni E, Andini R, Zampino R. Management of carbapenem resistant Enterobacteriaceae infections, *Clinical Microbiology and Infection*. 2019 en prensa.
5. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, Angelis G, Falcone M, Frank U, Kahlmeter G, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl. 1: 1–55
6. Mensa A, Guía de terapéutica antimicrobiana. 2018.
7. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2015.
8. Paño Pardo JR. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2013; Vol 68 Issue 1: 89–96.
9. Samuelsen O, Overballe-Petersen S, Vildershøj Bjørnholt J, Brisse S, Doumith M, Woodford N, Hopkins LK, et al. Molecular and epidemiological characterization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Norway, 2007 to 2014. *PLoS ONE* 12(11): e0187832. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187832>
10. Salgado P, Gilsanz F, Maseda E. Tratamiento de Infecciones Causadas por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas. *Servicio de anestesia y*

reanimación del Hospital Universitario La Paz, Madrid. Rev Esp Quimioter 2015;
28 Suppl. 1; 12-15

11. Comunidad de Madrid. Plan de prevención y control frente a la infección por Enterobacterias Productoras de Carbapenemasas (EPC). 2013.
12. WHO. Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report. 2018