

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

CANDIDIASIS PERITONEAL:

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO. ESTUDIO PRELIMINAR.

Autor: M^aJosé Hernández Cádiz

Director: prof. A. Artigas Raventós

Departamento de Medicina

Universidad Autònoma de Barcelona

Septiembre, 2010

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Professor, A.Artigas del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

FA CONSTAR

Que el treball titulat : CANDIDIASIS PERITONEAL: PREVALENCIA I FACTORS DE RISC. ESTUDI PRELIMINAR, ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat M^aJosé Hernández Càdiz , trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d' investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2009-2010) , a la convocatòria de setembre.



Barcelona, trenta d'agost de dos mil deu.

<u>Índice</u>	<u>pág.</u>
Resumen	3
Introducción	5
- Peritonitis por candida	10
Material y métodos	16
- Pacientes	16
- Intervención	16
- Variables a estudio	17
- Análisis estadístico	18
Resultados	19
Discusión	21
Conclusiones	22
Anexos	23
Abreviaturas	27
Bibliografía	29

Resumen

Introducción:

La obtención de un cultivo positivo de líquido peritoneal para *Candida spp* en pacientes con clínica asociada, nos capacita para diagnosticar **Candidiasis Peritoneal** (CP), etiología relacionada con mal pronóstico. Es importante conocer sus factores de riesgo y así comenzar un tratamiento empírico precoz.

Los pacientes que reciben tratamiento antibiótico prolongado, la infección nosocomial, el género femenino, afectación del tracto gastro-intestinal superior y la existencia de fallo cardio-vascular intraoperatorio, son los factores de riesgo que se han relacionado con dicha peritonitis.

Objetivos del estudio:

El objetivo principal es conocer la prevalencia de Candidiasis Peritoneal en nuestro hospital y como objetivos secundarios relacionar los posibles factores de riesgo asociados.

Tipo de estudio:

Se realiza un estudio prospectivo, observacional, transversal.

Método:

Se recoge una muestra de 74 pacientes con diagnóstico de peritonitis, de manera consecutiva, entre 2007 y 2010. Durante el acto quirúrgico se aspira líquido peritoneal libre y se procede a su cultivo.

Resultados:

La prevalencia obtenida en nuestro hospital de CP es del 17.6%, de los cuales el 46.15% corresponden a *C.albicans*.

La edad, el sexo, la infección nosocomial y el tratamiento antibiótico previo, no son factores de riesgo. La afectación del tracto gastro-intestinal superior (OR 6.554) y la

aparición de fallo cardio-vascular (OR 5.827), si son factores de riesgo significativos.

Conclusiones:

La prevalencia de CP es del 17.6%.

Los factores de riesgo que predispondrían son: afectación del tracto GI superior como origen de la peritonitis y fallo CV durante el acto quirúrgico.

Éste es un resultado preliminar.

Introducción

Se define **peritonitis** como una inflamación de las membranas peritoneales en general como consecuencia de una infección intraabdominal preexistente y donde se encuentra exudado purulento en la cavidad.

Las peritonitis difieren de otras infecciones por la gran variedad de causas y gravedad de la infección. Con frecuencia tienen una etiología mixta y los resultados son difíciles de interpretar. Además del tratamiento con antimicrobianos adecuados, la cirugía tiene un papel predominante en la resolución de las mismas.

Podemos clasificar las peritonitis en diferentes tipos:

Peritonitis primaria: se define como la infección peritoneal, generalmente monomicrobiana, en la que no se ha detectado una alteración macroscópicamente visible de la integridad del tracto gastrointestinal. La forma más frecuente es la peritonitis espontánea asociada a enfermedad hepática avanzada (ascitis infectada), seguida de la infección en pacientes tratados con diálisis peritoneal.

Peritonitis secundaria: es debida a la perforación de una víscera hueca. Es la más frecuente que diagnostica el cirujano. La flora responsable generalmente es mixta: cocos grampositivos, enterobacterias y microorganismos anaerobios. Se deben tratar con antibioterapia empírica y asociar actuación quirúrgica, para reducir y controlar el inóculo bacteriano.

Peritonitis terciaria: es la infección intrabdominal persistente. Suele afectar a pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos repetidos, ingresados en unidades de críticos y en los que, con mucha frecuencia, coexisten infecciones a distancia. Está relacionada con una alta mortalidad. Los patógenos reponsables de la infección son microorganismos nosocomiales.

Si diferenciamos entre infección *adquirida en la comunidad e infección nosocomial*, los microorganismos (1) más frecuentes responsables de las primeras son bacilos gram negativos, sobretudo E. coli (25-30%), y seguido a distancia, Klebsiella spp y Pseudomona aureginosa (3-6%). A continuación se encuentran microorganismos

anaerobios , fundamentalmente del grupo *Bacterioides fragilis* (8.6-14.3%). También destacan : *Streptococcus* spp (16%), *Staphylococcus* spp (5.2%) y en último lugar *Enterococcus* spp, fundamentalmente *E. faecalis* (4.7%).

En la infección nosocomial continua siendo el *E.coli* la enterobacteria más frecuente (22%) junto a *Enterobacter* spp (12%). La presencia de Enterobacterias es más común que en las infecciones de origen comunitario, incluyendo *Enterococcus faecium* (17%). La prevalencia de bacilos gramnegativos no fermentadores, *P. aureginosa*, sólo es un poco más elevada que en el patrón comunitario, aunque cuando se debe a una infección nosocomial, el índice de resistencias es mucho más elevado.

En ambos tipos, la incidencia de cultivos peritoneales positivos para *Staphilococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM) y *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina, es mínimo.

Debemos resaltar que uno de los factores determinantes de la especie y el fenotipo de la sensibilidad antibiótica de la flora causante está relacionada con el antibiótico recibido anteriormente. De esta manera, los pacientes con peritonitis postoperatorias (infección nosocomial) al recibir cobertura antibiótica previa, presentan cultivos positivos para microorganismos con un patrón de resistencia muy elevado como: *E. coli* y *Klebsiella* productores de betalactamasas, SARM, *Acinetobacter*, *E. faecium* y ***Candida***.

Las infecciones por hongos son un problema con importante relevancia para la sanidad, especialmente en Unidades de Críticos (2) ya que han aumentado su incidencia significativamente en los últimos 20 años (3).

Candida spp. es la principal causa de infección fúngica invasiva en pacientes críticos. Hasta hace unos años cuando se obtenía un resultado positivo en un cultivo para *Candida* spp., se consideraba contaminación. Actualmente ya se reconoce como un patógeno muy agresivo que causa una elevada morbi-mortalidad hospitalaria, especialmente en Unidades de Críticos.

La tasa de infección dichas unidades es 2.3 episodios por 10.000 pacientes/día, mucho más superior que la que existe en otras áreas de hospitalización (donde tan sólo es del 0.33 episodios por 10.000 pacientes/día) (3). Esta patología se asocia con una elevada morbi y mortalidad además de generar un muy elevado coste (se estiman 8000 euros en caso de colonización y 16000 en caso de infección).

En los últimos años se ha producido un cambio en la epidemiología en la infección por *Candida* spp., pues si bien, la infección por *C. albicans* sigue siendo la más comúnmente identificada, cada vez se aísla con mayor frecuencia *C. no albicans* (3).

El término **Candidiasis invasiva** abarca una amplia variedad de patologías y puede presentarse como una infección local (tracto urinario, **peritonitis**, endoftalmitis, Neumonía/ empiema/ mediastinitis, infección osteoarticular, meningitis, candidiasis hepatoesplénica, endocarditis, pericarditis, larigitis/epiglotitis) o sistémica (candidemia, candidiasis diseminada aguda). Se excluyen infecciones superficiales o menos graves como candidiasis orofaríngea o esofágica.

En función de años potenciales de vida perdidos e impacto económico, la *Candidiasis invasiva* tiene un coste muy elevado. Se atribuye una mortalidad de 40-50% y un coste medio por episodio de aproximadamente 40000 euros (2), de ahí la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz de dicha entidad.

El diagnóstico de las Infecciones Fúngicas invasivas ofrece muchos problemas, sobre todo debido a la complejidad de los pacientes afectados, la existencia de síntomas clínicos inespecíficos y el cambio en la etiología de las micosis.

Una de las principales dificultades para establecer que estamos ante una infección clínica por *Candida* spp es que forma parte de la flora endógena humana, por lo que es frecuente su identificación en cultivos de muestras consideradas no significativas. La presencia de *Candida* spp en una muestra microbiológica obliga por tanto a distinguir entre colonización e infección:

Colonización: Presencia de una o más cepas de *Candida spp* en una o más muestras no estériles (exudados de heridas o mucosas, orina, heces, líquido gástrico, aspirado bronquial, drenajes, catéteres), con o sin signos de infección diseminada.

Infección: Presencia de una o más cepas de *Candida spp* en una o más muestras significativas (sangre, líquido pleural, líquido pericárdico, líquido peritoneal, líquido articular, biopsias de tejidos, pus o exudado de cavidades o abscesos) que deben obtenerse por un procedimiento estéril (biopsia, punción percutánea, intervención quirúrgica), con sospecha clínica o radiológica de infección.

La existencia de colonización por *candida spp.* ha sido identificado como un importante factor de riesgo, con un elevado valor predictivo para desarrollar infección por *candida* (2) .

Otros factores de riesgo para desarrollar dicha infección son: ingreso prolongado en unidades de Cuidados de Críticos, diabetes mellitus, insuficiencia renal, hemodiálisis, tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro, accesos venosos centrales, nutrición parenteral, fármacos inmunosupresores, enfermedad neoplásica, pancreatitis aguda grave, cirugía y trasplante.

Para poder llegar a diagnosticar infección por *Candida* debemos conjugar varios factores:

- **Sospecha clínica:** La persistencia de criterios de SRIS en un paciente no neutropénico que está recibiendo antibioterapia de amplio espectro con cultivos bacterianos negativos ha de hacernos sospechar la posibilidad de una candidiasis invasora.
- **Recogida apropiada de la muestra**
- **Aplicación de técnicas diagnósticas de laboratorio.**

El cultivo, a pesar de ser el “gold standard” del diagnóstico microbiológico de las infecciones fúngicas invasoras, presenta muchos inconvenientes como la falta de sensibilidad. Sólo es rentable en muestras invasoras, que son difíciles de tomar en enfermos inmunodeprimidos, además de ser lentos y ser muy complicada la diferenciación entre invasión y colonización.

El diagnóstico por la detección de anticuerpos es dificultoso. Al asociar la detección de Ac antimanano junto con la detección de Ag manano, se aumentaría la sensibilidad (S 80% E 93%). La detección de Ac antimicelo aporta buena sensibilidad y especificidad (S 84.4% E 94.7%)

Otra opción es la detección de los ácidos nucleicos mediante técnicas de : PCR, PCR anidada, PCR-ELISA, PCR al tiempo real. Todos estos son métodos en investigación, con una sensibilidad variable (S 78-100%) y una especificidad aproximada del 70%.

Todavía faltan muchos estudios para poder estandarizar estas técnicas diagnósticas.

Por todo lo dicho, el realizar un diagnóstico precoz de Candidiasis invasora continua siendo en la actualidad muy complicado (4) , por lo que se deben buscar ciertas características en los pacientes, que nos ayuden a presumir el diagnóstico y así iniciar un tratamiento precoz que permita mejorar el pronóstico.

Con este fin, destaca la existencia del **Candida Score (CS)** (5): índice que tiene el mérito de ser un sistema de puntuación sencillo y con un punto de corte claro (3 puntos), a partir del cual aumenta el riesgo de presentar Candidiasis Invasiva, y parece superior a la mera cuantificación del grado de colonización . Los ítems que evalúa son: *colonización multifocal*, *Nutrición parenteral*, *cirugía* y *sepsis grave*. Otorga un punto a cada uno de ellos a excepción de la sepsis grave que puntúa doble.

La obtención de un score >2.5 seleccionaría a los pacientes que se beneficiarían de tratamiento antifúngico precoz.

A pesar de todo, la prevalencia de Candidiasis Invasiva es baja en los pacientes críticos, incluso entre los que tienen factores de riesgo, lo que limita su valor predictivo positivo.

Los autores señalan que el principal beneficio del CS es su elevado valor predictivo negativo (97,7% para un CS < 3); sin embargo, al tratarse de una puntuación que se puede repetir tantas veces como se quiera a lo largo de la estancia en Unidades de Críticos, resulta cuestionable la aplicación de los índices habituales de validez de una prueba diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad).

Con estas limitaciones, la utilidad del CS debería medirse no en términos de su capacidad predictiva, sino en función de los resultados clínicos que su uso pudiera aportar (tratamiento adecuado de la infección, ahorro de tratamientos innecesarios, mortalidad, etc.).

Peritonitis por Candida

Cuando se obtiene aislamiento de *Candida* spp. en una muestra peritoneal obtenida por medio de laparotomía o punción percutánea en pacientes con clínica asociada, como perforación de víscera abdominal, dehiscencia de sutura intestinal con peritonitis, pancreatitis aguda grave o existencia de catéter para diálisis peritoneal, estamos capacitados para llegar al diagnóstico de ***Peritonitis por Candida***.(3). Como ya se ha explicado en párrafos anteriores, dicho diagnóstico está relacionado con muy mal pronóstico (4), por lo que, en el momento se diagnostica, o existe sospecha fundamentada, se recomienda tratamiento con antifúngicos por vía intravenosa, por tratarse de una candidiasis grave.

La *Candida albicans* es la especie más frecuentemente aislada (63%), seguida por la *C. Parapsilosis* (17%), *C. tropicalis* (17%), *C. glabrata* y *C. krusei* (menos del 10% entre ambas)(1).

Candida spp coloniza en una elevada frecuencia, de aproximadamente 72%, al paciente quirúrgico, y se ha encontrado en el 3-8% de la Infecciones intrabdominales, sobretudo en las de origen nosocomial. Se trata del quinto patógeno más frecuente aislado en las Unidades de pacientes Críticos y se ha relacionado con

infección de herida quirúrgica con una frecuencia del 7%. También se detecta en abscesos intraabdominales postoperatorios (1).

En los pacientes diagnosticados de Candidemia, el foco inicial es peritoneal en un 17%, de los cuales un 24% son diagnosticados de perforación gastrointestinal y el 11% de pancreatitis grave (1).

Los pacientes que reciben tratamiento antibiótico prolongado, los que presentan dificultad para control del foco de la infección intraabdominal y aquellos que presentan infección nosocomial son los más propensos a padecer infección por Candida. De la misma manera, se ha demostrado que la administración de antibióticos con actividad frente a microorganismos anaerobios (piperacilina-tazobactam, metronidazol y clindamicina) promueven la aparición de colonización intestinal por Candida spp (1).

Tratamiento infección por candida

Las *Guías IDSA 2009* recomiendan (6) para el tratamiento de pacientes con Candidemia no neutropénicos:

Fluconazol 800 mg primera dosis (12 mg/kg) y después 400 mg (6 mg/kg), *Equinocandina* (Caspofungina primera dosis 70 mg y después 50 mg /día), *Micafungina* 100 mg/día, *Anidulofungina* dosis inicial 200 mg y después 100 mg/día.

Se recomienda Equinocandina para pacientes con gravedad moderada–severa o que ya han recibido previamente tratamiento con un azol (A-III).

Fluconazol es recomendado para pacientes con menos grado de gravedad y que no han recibido tratamiento previo con azol (A-III).

El cambio de Equinocandina a Fluconazol se recomienda en pacientes que poseen infección por Candida albicans sensible a fluconazol y están estables clínicamente (A-II).

Si se detecta infección por *C. glabrata* se prefiere tratamiento inicial con Equinocandina (B-III). No se recomienda cambio a Fluconazol ni Voriconazol sin confirmar previamente la sensibilidad a estos mediante antifungigrama (B-III).

Si la infección se debe a *C. parapsilosis* se recomienda tratamiento con Fluconazol (B-III).

Anfotericina B administrada a dosis de 0.5-1 mg/kg/día o la formulación liposomal a dosis 3-5 mg/kg/día son alternativas al tratamiento si existe intolerancia o disponibilidad limitada de otros antifúngicos (A-I).

Voriconazol a dosis de 400 mg (6 mg/kg) dos veces al día y después 200 mg (3 mg/día) cada 8 horas, es efectivo para el tratamiento de candidemia (A-I), pero ofrece pocas ventajas respecto al Fluconazol y se recomienda como tratamiento oral en casos seleccionados de candidiasis por *C. krusei* o *C. glabrata* sensible a voriconazol (B-III).

La recomendación del tratamiento de la candidemia es de dos semanas después de cultivos negativos y ausencia de síntomas atribuibles a la candidemia (A-III).

Es importante retirar los catéteres intravenosos en los pacientes con Candidemia (A-II).

El tratamiento empírico que recomiendan las Guías cuándo existe sospecha de Candidemia es muy similar al tratamiento:

Fluconazol 800 mg primera dosis (12 mg/kg) y después 400 mg (6 mg/kg), *Equinocandina* (Caspofungina primera dosis 70 mg y después 50 mg /día), *Micafungina* 100 mg/día o *Anidulofungina* dosis inicial 200 mg y después 100 mg/día (B-III).

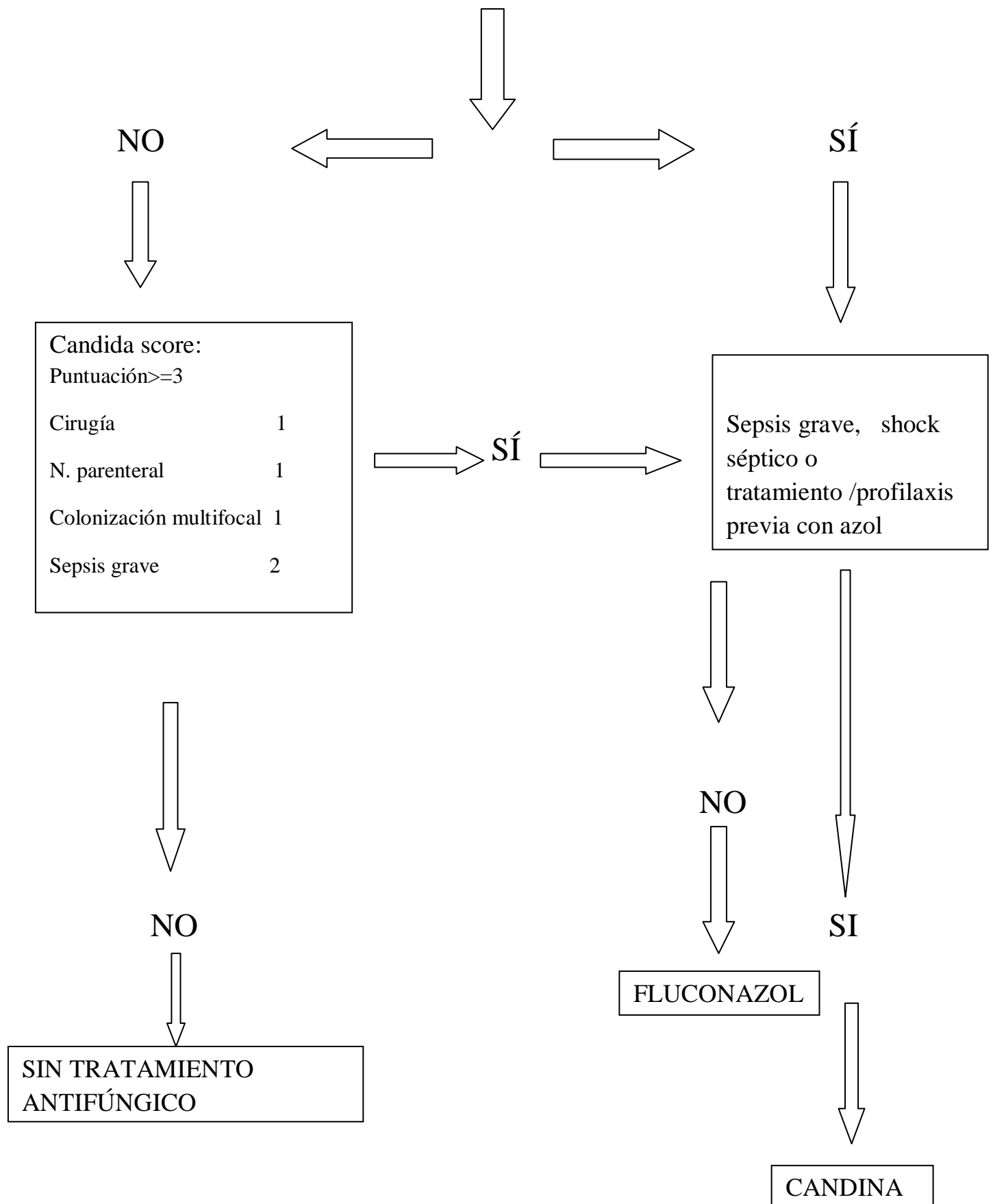
Se recomienda Equinocandina para pacientes con gravedad moderada–severa o que ya han recibido previamente tratamiento con azol o si existe alto riesgo de infección por *C. glabrata* o *C. krusei* (B-III).

Anfotericina B 0.5 -1 mg/kg/día o Anfotericina liposomal 3-5 mg/kg/día son alternativas al tratamiento si existe intolerancia a otros antifúngicos o no existe acceso a ellos (B-III).

El tratamiento empírico es considerado para tratamiento de pacientes graves con factores de riesgo para infección por Candida (B-III).

Podríamos resumir el tratamiento recomendado en el siguiente algoritmo (1):

INFECCIÓN INTRABDOMIAL DE FOCO GASTRODUODENAL O PRESENCIA DE LEVADURAS EN LÍQUIDO PERITONEAL (1)



Con todo lo anterior, nos planteamos realizar un estudio prospectivo, observacional, cuyo objetivo principal es el de valorar la prevalencia de *Candida* en líquido peritoneal de los pacientes diagnosticados de peritonitis en nuestro medio hospitalario.

Como objetivos secundarios estaría el relacionar ciertos factores de riesgo que nos permitan sospechar la existencia de peritonitis fúngica.

En el estudio retrospectivo realizado por Dupont et al.(7), relacionan el género femenino, afección del tracto gastrointestinal superior como origen de la peritonitis, la antibioterapia 48 horas previa del evento y el fallo cardiovascular intraoperatorio, como factores de riesgo para el desarrollo de Peritonitis Candidiásica.

Nuestros objetivos secundarios es el comprobar, en un estudio prospectivo, si estos factores de riesgo independientes, añadiendo la edad, están realmente relacionados con la aparición de *Candida* en el líquido peritoneal.

Tipo de estudio: estudio prospectivo, observacional, transversal.

Objetivo del estudio: Averiguar la frecuencia de aparición de especies de Candida en líquido peritoneal (Candididasis peritoneal: CP) en pacientes con peritonitis sometidos a tratamiento quirúrgico, así como los posibles factores de riesgo de la misma.

Material y métodos:

Pacientes. Sujetos adultos (edad > 16 años) sometidos a laparotomía con carácter urgente por presentar cuadro clínico compatible con peritonitis. El diagnóstico viene dado por el cirujano en función de la exploración física y/o presencia de leucocitosis en el hemograma y/o un resultado patológico en las pruebas de imagen realizadas (que pueden ser tanto TC abdominal como ecografía). Se incluyen en nuestro estudio cuando se confirma, tras la apertura de la cavidad peritoneal, la presencia de líquido libre en la misma.

Como criterios de exclusión: menores de 16 años, peritonitis primaria e infección catéter peritoneal o infección del líquido ascítico.

El estudio fue realizado entre en Julio 2007 y finaliza en Junio 2010, tras recoger una muestra de n=74 pacientes. Se incluyeron todos los enfermos con dicho diagnóstico de manera consecutiva.

Los datos presentados corresponden a un estudio preliminar, ya que actualmente se continúa recogiendo datos para lograr una “n” mayor y por lo tanto conseguir que los resultados sean más significativos.

Intervención. Los pacientes son valorados por el Anestesiólogo responsable en el antequirófano. Si no existe ninguna contraindicación para el acto quirúrgico, el enfermo se traslada al quirófano correspondiente. Una vez allí, se monitoriza al enfermo. Se inicia la inducción anestésica y se procede a IOT. Cuando el paciente está estable, en un plano anestésico adecuado y con grado de relajación neuromuscular correcta, el cirujano puede proceder a iniciar la intervención apropiada en cada caso.

Se procede a la toma de muestra de líquido peritoneal nada más abrir la cavidad peritoneal, con la estricta esterilidad que conlleva un acto quirúrgico. La muestra recogida debe ser de, al menos, 10 cc. Se procede a la aspiración de la misma con una jeringa de 20cc (*BD Discardit II^R*) y se deposita en los frascos de cultivo mediante una aguja de 18G (*TERUMO^R 1.2x40mm*). Se introducen 5 cc en frascos de hemocultivo, 2.5cc para aerobios y 2.5cc para anaerobios (*BacT/ALERT^R FN*) donde se realiza cultivo de larga incubación durante 10 días y 5cc en un frasco estéril (*DELTALAB EUROTUBO^R*).

Las muestras se envían al Departamento de microbiología, nada más ser extraídas, y una vez allí comienzan su procesamiento de manera inmediata, ya que se dispone de un laboratorio de 24h. Se procede al cultivo de levaduras y bacterias en medio Agar sangre.

Si el resultado es positivo para hongos, crece en 24-48h, Aún así, los cultivos negativos se dejan 10 días en incubación antes de emitir el resultado definitivo.

Al tratarse el líquido peritoneal de un líquido estéril, cualquier cuantificación de levaduras ya nos da el resultado positivo.

Variables a estudio. En primer lugar se trata de averiguar la frecuencia de aparición de especies de *Candida* en líquido peritoneal, calculando la proporción de pacientes que tienen un resultado positivo en el conjunto de los sujetos con peritonitis.

Las otras variables a estudio son aquellas que pudieran constituir factores de riesgo para la aparición de candidiasis peritoneal. Como posibles factores de riesgo hemos considerado aquellos de los que existe información en la literatura (7) : *edad*, *sexo* (M: mujer; H. hombre); peritonitis originada en lesión del *tracto gastrointestinal sup* : utilizando como límite el ángulo de Treinz.; *fallo cardiovascular* (Fallo CV) entendido como: cualquiera de los siguientes ítems ocurridos en periodo intraoperatorio: FC <54 lpm, PAS<60 mmHg, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, pH arterial 7.27.; *administración de antibióticos en las 24 horas previas* a la toma de la muestra de líquido peritoneal (ATB previa). También hemos considerado desde un punto de vista clínico práctico que el origen de la infección,

comunitario o nosocomial (IN), podría ser un factor que influyera en la presencia o no de candidiasis peritoneal.

Análisis estadístico.

Los datos son presentados en forma de valores absolutos y proporciones en el caso de las variables categóricas o en forma de media \pm desviación standard en el caso de la edad en años cumplidos, que es la única variable continua sometida a estudio.

Para facilitar el análisis, hemos transformado en categórica la variable edad dividiendo a los pacientes en 2 grupos:

los de edad igual o mayor de 65 años cumplidos (grupo edad ≥ 65 años) y los de edad inferior a 65 años cumplidos (grupo edad < 65 años). Estos límites de edad son en cierto modo arbitrarios pero se basan en considerar que hipotéticamente, las personas de edad más avanzada pudieran tener un mayor riesgo de desarrollar CP (8).

Una vez obtenidas y tabuladas las variables, hemos construido tablas de contingencia para cada una de ellas realizando a continuación una exploración de las posibles relaciones bivariantes entre la variable respuesta (CP) y cada una de las variables independientes que pudieran constituir factores de riesgo, mediante una prueba χ^2 .

Las variables que han dado un valor de χ^2 significativo, han sido seleccionadas para ser sometidas posteriormente a un análisis de regresión logística (RL).

Una vez obtenido un modelo de RL con las variables seleccionadas, se presentan los resultados finales mostrando la ecuación resultante, el valor del estadístico χ^2 de Wald con su significación estadística según el valor de "p" y los Odds Ratio (OR) de cada variable predictora con sus intervalos de confianza.

Se realiza la prueba de la razón de verosimilitud del modelo y se evalúa su poder de clasificación comprobando su capacidad para distinguir los sujetos que presentan la variable respuesta y los que no al comparar las predicciones con la muestra estudiada.

Consideramos que un valor alcanza significación estadística cuando el valor de “p” es inferior a 0.05.

Los cálculos han sido realizado con el programa XLSTAT-Pro Addinsoft.

Resultados

Durante el periodo de estudio, hemos analizado un total de 74 pacientes sometidos a laparotomía con diagnóstico de peritonitis. De ellos, un total de 13 (17,6%), presentaron CP de acuerdo con los criterios que hemos establecido previamente para el diagnóstico de la misma.

De todas las Candidas que hemos obtenido: el 46.15% corresponde a *C. albicans*, 15.38%, *C. krusei*, 15.38%, *C. tropicalis*, 7.69% , *C. lusitaniae* ,7.69% *C. dubliniensis* y 7.69% *C. parapsilosis* (figura 1).

De los enfermos que resultan positivos para CP, el 46.15% son diagnosticados como ASA I y II y el 53.84% como ASA III y IV (figura 2).

En la TABLA 1 aparece la distribución de las variables sometidas a estudio, desagregadas según exista o no CP.

En las comparaciones bivariantes realizadas entre la variable respuesta y cada una de las variables independientes sometidas inicialmente a estudio, únicamente *la afectación del tracto gastro-intestinal por encima del ángulo de Treinz (GI sup)* y *la presencia de fallo cardiovascular (Fallo CV)*, muestran relación estadísticamente significativa (TABLA 2), por lo que son ellas 2 las que han sido incluídas en el análisis de RL.

Los resultados de la RL se presentan en la TABLA 3, en la que aparecen los OR con sus intervalos de confianza para cada una de las 2 variables independientes incluídas en el análisis.

Dichos OR reflejan que, los pacientes con lesión GI sup tendrán Candidiasis Peritoneal 6, 554 veces más que aquellos en los que no exista lesión GI sup. En el caso del Fallo CV 5, 827 veces más que los que no lo sufran.

La ecuación resultante es la siguiente:

$$CP = \frac{1}{1 + e^{(-3,10627046025443 + 1,87847426966232 * GI_{sup} + 1,76248261192735 * FALLO CV)}}$$

La prueba de la razón de verosimilitud realizada indica que el modelo estimado es significativo ($\chi^2 = 12,869$; $df=2$; $p= 0,002$) es decir, que el conjunto de términos incluidos en el modelo (GI sup y Fallo CV) es predictivo de la respuesta (CP).

El porcentaje de clasificaciones correctas realizado por el modelo es globalmente del 83,78%, con una especificidad del 95,08% (el modelo clasifica correctamente a 58 de los 61 pacientes que no tienen CP) y una sensibilidad del 30,77% (el modelo clasifica correctamente a 4 de los 13 pacientes que sí tienen CP).

Aunque la prueba de la razón de verosimilitud es significativa, lo que nos indica que el modelo en principio es predictivo, la validez predictiva del mismo queda cuestionada por el hecho de su escasa capacidad para clasificar correctamente a los pacientes con CP (sensibilidad muy baja: 30,77%), ya que con independencia del porcentaje de clasificación global, se considera que el poder clasificatorio de un modelo sólo es aceptable si la especificidad y la sensibilidad superan el 75%.

Discusión

El objetivo principal del estudio era conocer la Prevalencia de Candidiasis Peritoneal en nuestro medio hospitalario, siendo ésta del 17.6%, algo superior a la encontrada en el estudio de Dupont et al. (12%) (7).

Realizar el diagnóstico de Infección por Candida es complicado, ya que un resultado positivo en el cultivo podría ser reflejo de una simple contaminación por una mala toma de muestra, ya que dicho hongo puede colonizar al ser humano.

En nuestro caso, las muestras de líquido peritoneal se recogieron durante el acto quirúrgico, siempre mediante el mismo procedimiento para intentar evitar, en la manera de lo posible, la contaminación de las mismas. Por este motivo creemos que todos los resultados positivos obtenidos son reales, a pesar que algunos se relacionan con pacientes jóvenes y con patología, en un principio, banal. De igual modo, existen muchos casos de peritonitis terciaria donde la Candida en líquido peritoneal es negativa, así que no sólo el mal estado general del paciente y la comorbilidad asociada nos tendría que hacer pensar en dicha infección.

Como objetivos secundarios queríamos valorar los posibles factores de riesgo para desarrollar Peritonitis candidiásica.

Tras analizar los resultados observamos que: la edad, el sexo femenino, la infección nosocomial y el tratamiento ATB previo no son factores que, en principio, nos debieran hacer sospechar la existencia de Peritonitis Candidiasica.

Por el contrario si existe afectación del Tracto GI sup o fallo CV durante el acto quirúrgico, deberíamos pensar en la posibilidad de aparición de CP.

Los *OR* indican que en los pacientes con **lesión GI sup** tendrán CP 6, 554 veces más que aquellos en los que no exista lesión GI sup y en el caso del **Fallo CV** 5, 827.

De esta manera, con nuestro estudio, podríamos confirmar el Fallo CV como factor de riesgo para Peritonitis por Candida, ya que la primera vez que se relacionan en la literatura es en el trabajo de Dupont et al y como posible causa podría tratarse de

translocación bacteriana que se produjera durante el episodio de shock , secundaria a la isquemia transitoria de la microcirculación intestinal (7).

Como ya señalábamos, el poder predictivo del modelo obtenido queda seriamente cuestionado por el escaso poder explicativo del mismo al presentar una sensibilidad tan baja (S: 30.77%).

En consecuencia, los resultados de nuestro estudio no constituyen una base lo suficientemente sólida para iniciar un tratamiento empírico precoz de la CP.

Por último, recalamos que los resultados corresponden a un estudio preliminar, y por este motivo , el tamaño muestral es insuficiente, ya que como sabemos, por cada variable sometida a análisis deberíamos contar con 10 sujetos que presenten la alteración (CP) con lo que en nuestro estudio sólo podríamos analizar una variable y estamos analizando dos.

Conclusiones

Así pues:

La prevalencia de Candidiasis Peritoneal en nuestro medio hospitalario es de 17.6%.

Los factores de riesgo que predispondrían a padecer CP son: afectación del tracto GI sup como origen de la peritonitis y fallo CV durante el acto quirúrgico.

Aunque los resultados obtenidos en el estudio son estadísticamente significativos, el poder predictor del modelo es muy cuestionable debido al escaso poder clasificatorio del mismo, condicionado, entre otras razones, por el escaso tamaño muestral.

Anexos

figura 1

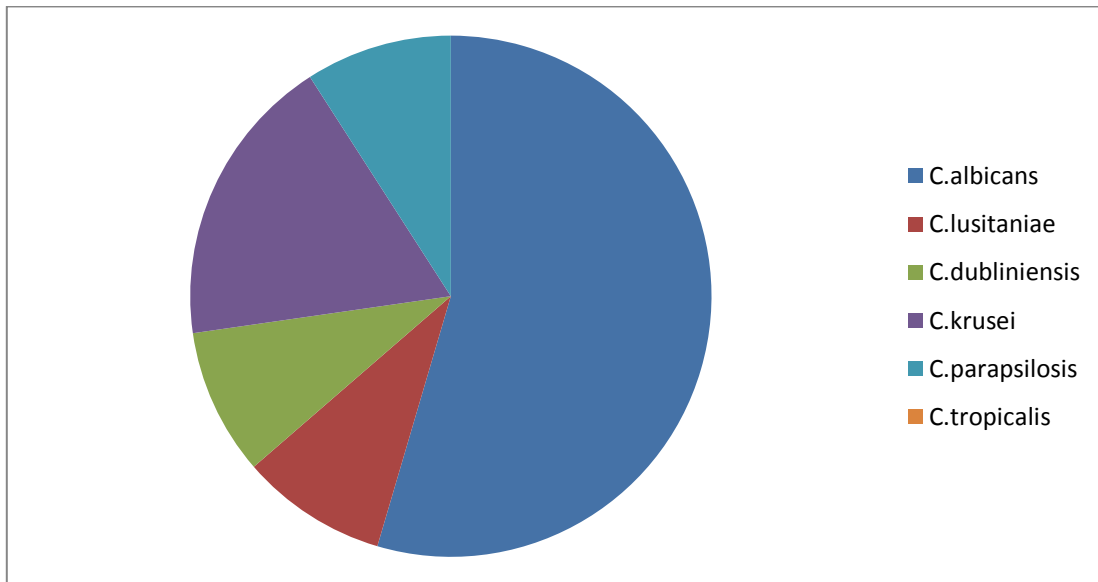


figura 2

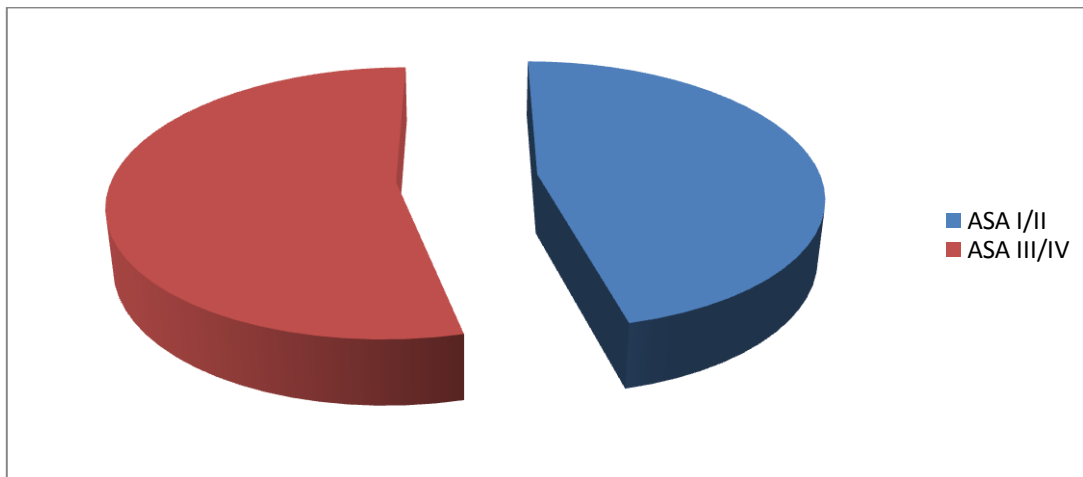


Tabla 1. Características de los pacientes

	CP Sí	CP No	Total
n	13 (17,6%)	61(82,4%)	74
Edad			56,6 ±22,12
Edad > 65	8	27	35 (47,3%)
Edad < 65	5	34	39 (52,7%)
Sexo			
Hombres	8	33	41 (55,4%)
Mujeres	5	28	33 (44,6%)
GI			
superior	6	8	14 (18,9%)
Infec			
Nosoc	4	10	14 (18,9%)
Fallo CV	10	24	34 (45,9%)
ATB previa	10	33	43 (58,1%)

TABLA 2. Comparación de las variables a estudio

	CP Si	CP No	Chi2	1 df	Valor p
Edad					
>65 años	8	27	1,283		0,257
<65 años	5	34			
Sexo					
Hombres	8	33	0,24		0,624
Mujeres	5	28			
GI superior					
Si	6	8	7,626		0,006
No	7	53			
Infec. Nosoc					
Si	4	10	1,444		0,23
No	9	51			
Fallo CV					
Si	10	24	6,093		0,014
No	3	37			
ATB previa					
Si	10	33	2,293		0,13
No	3	28			

CP: Candidiasis
peritoneal
df: grados de libertad

TABLA 3. Parámetros RL para las variables incluidas en el modelo

	Valor	Desv típica	Chi2 Wald	Valor p	OR (IC)
Intersección	-3,106	0,715	18,892	<0,0001	
GI superior	1,878	0,738	6,477	0,011	6,544 (1,540 a 27,804)
Fallo CV	1,762	0,759	5,395	0,02	5,827 (1,317 a 25,783)

Abreviaturas

%: porcentaje

>: mayor

>: menor

=: igual

+: más

-: menos

A (I): nivel de evidencia científica A(I)

A (II): nivel de evidencia científica A(II)

A (III): nivel de evidencia científica A(III)

Ac: anticuerpos

Ag: antígenos

ASA: American Society of Anesthesiology

ATB: antibioterapia

B (III): nivel de evidencia científica B(III)

C: candida

cc: centímetros cúbicos

Chi²: prueba de chi cuadrado

CP: candidiasis peritoneal

CS: candida score

CV: cardio-vascular

E: especificidad

etc: etcétera

FC: frecuencia cardíaca

GI sup: gastro-intestinal superior

H: hombre

h: horas

IN: infección nosocomial

lpm: latidos por minuto

M: mujer

mg: miligramos

mg/kg: miligramo por kilogramo

mmHg: milímetros de mercurio

n: tamaño muestral

N. Parenteral: nutrición parenteral

OR: odds ratio

Pág: página

PAS: presión arterial sistólica

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

pH : potencial de hidrógeno

RL: regresión logística

S: sensibilidad

SARM: staphilococcus aureus resistentes a meticilina

SRIS: síndrome respuesta inflamatoria sistémica

Bibliografía

- 1-Guirao X, Arias J, et al: Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intrabdominal. Rev Esp Quimioter 2009; 22(3):151-172.
- 2- Ostrosky-Zeichner L, Peter G, et al: Invasive Candidiasis in the intensive care unit. Crit Care Med 2006; 34(3): 857-863.
- 3- Garnacho J, Leon C, et al: Resumen de las recomendaciones terapéuticas para infecciones fúngicas en el paciente crítico no neutropénico: una visión multidisciplinar. Farm Hosp 2005; 29(4): 283-289.
- 4- Tactic M, Stanic D, et al: Role and importance of fungal infections in intensive care units. Med Pregl 2003; 56 (11): 537-541.
- 5- Leon C, Ruiz-Santana S, et al: Diferenciación entre candidiasis invasiva y colonización por candida: “Candida score”. REMI 2009; 9(5):1364
- 6- Peter G, Carol A, et al: Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. CID 2009; 48: 503-535.
- 7- Dupont H, Bourichon A, et al: Can yeast isolation in peritoneal fluid be predictive in intensive care unit patients with peritonitis? Crit Care Med 2003; 31(3): 752-756.
- 8- Barthlen W, Bartels H, et al: Prognostic factors in diffuse peritonitis. Langenbecks Arch Chir 1992; 377(2):89-93.
- 9- Montravers P, Dupont H, et al: Candida as a risk factor for mortality in peritonitis. Crit Care Med 2006; 34(3):646-652.
- 10- Blo S, Vanderwoede KH, et al: Candida peritonitis. Crit Care 2007;13(2): 195-199.
- 11- Bayer As, Blumenkranz MJ, et al: Candida peritonitis. Report of 22 cases and review of the English literature. Am J Med 1976; 61(6): 832-840.
- 12- Hsu Fc, Lin PC, et al: Prognostic factors for patients with culture –positive Candida infection undergoing abdominal surgery. J microbial Immunol Infect 2009; 45(5): 378-384.

- 13- Magill SS, Swoboda SM, et al: The epidemiology of Candida colonization and invasive candidiasis in a surgical intensive care unit where fluconazole prophylaxis is utilized: follow-up to a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2009; 249(4): 657-665.
- 14- Leroy O, Gangneux JP, et al: Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009; 37(5): 1612-1618.
- 15- Zaragoza R, Gimeno C et al. Microbiología aplicada al paciente clínico. 1ª Edición: Panamericana; 2008-
- 16- Garnacho J, León C, et al- I Curso de Infecciones fúngicas en el paciente crítico no neutropénico. 1ª Ed.: Entheos;2007.
- 17-Doménech Massons JM, Navarro Pastor JB. Regresión logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa. 4ªed. Barcelona: Signo; 2008.
- 18- Aguayo Canela M, Lora Monge E. Cómo hacer una Regresión Logística binaria “paso a paso”(II):análisis multivariante. www.fabis.org/html/archivos/docuwebs/regresion_logistica_2r.pdf (consultado el 29 de julio de 2010).



ORIGINALES

Detección, vigilancia, y seguimiento de gérmenes multirresistentes, en las áreas sanitarias III-IV de Cantabria (2013-2016)

Detection, surveillance, and monitoring of multiresistant germs, in the sanitary areas III-IV of Cantabria (2013-2016)

Obdulio Manuel González Martínez ¹

Sara Rodríguez Saturio ²

¹ Enfermeros del Servicio de Medicina Preventiva, Calidad y Seguridad del Paciente del Hospital Sierrallana de Torrelavega (Cantabria).España,

E-mail: dulio@eresmas.com

<http://dx.doi.org/10.6018/eglobal.17.3.295821>

Recibido: 31/05/2017

Aceptado: 10/09/2017

RESUMEN:

En la Unión Europea, según el Centro de Control de Enfermedades, fallecen unos 250.000 individuos al año a causa de las bacterias multirresistentes a los antibióticos, con un coste adicional de 1.500 millones de euros a los sistemas sanitarios. La Organización Mundial de la Salud ha definido como "la gran amenaza para la salud pública" y pronostica que pudieran provocar 10 millones de muertes en el año 2050.

El presente estudio prospectivo de incidencia de los pacientes portadores de gérmenes multirresistentes a los antibióticos (GMA) se ha realizado desde 2013 a junio de 2016 en las áreas sanitarias III-IV de Cantabria, con una población estimada de 200.000 habitantes, distribuidas en dos Hospitales Comarcales: Hospital Sierrallana (Torrelavega) y Hospital de Tres Mares (Reinosa)], 14 Centros de Salud y Sociosanitarios.

Se ha aplicado el proceso de vigilancia, control y seguimiento epidemiológico, realizado desde el Servicio de Medicina Preventiva Calidad y Seguridad del Paciente con la colaboración del Servicio de Microbiología y de Atención Primaria.

De un total de 3446 pacientes con gérmenes con GMA, se han podido negativizar 1083 pacientes, lo que representa el 31,42% del total.

Teniendo en cuenta que cada uno de estos enfermos permanece ingresado una estancia media de 5 días más que los que no presentan estas multirresistencias a los antibióticos. Se ha conseguido que estos pacientes una vez negativizados pudieran ingresar sin estar aislados con lo que esto representa a nivel de salud, económico y psicológicamente; así como mejorar la eficiencia de los recursos sanitarios.

Palabras clave: Factores de riesgo; Infección hospitalaria; Farmacorresistencia bacteriana

ABSTRACT:

In the European Union, according to the Center for Disease Control, die approximately 250,000 individuals per year because of the multidrug resistant bacteria to antibiotics, with an additional cost of €1,500 million to health systems. The World Health Organization has defined as " the great threat to the public health" and predicts that could cause 10 million deaths in the year 2050.

The present prospective study about the incidence of patients carriers of germs multiresistant to antibiotics (GMA), has been done from 2013 to June 2016 in the sanitary areas III-IV of Cantabria; with an estimated population of 200,000 inhabitants, distributed in two local hospitals (Hospital Sierrallana Torrelavega, Hospital of Three Seas Reinos), 14 health centers and social health centers.

The process was applied monitoring, control and epidemiological monitoring, made from the Preventive Medicine Service Quality and safety of the patient with the collaboration of the Service of Microbiology and Primary Care.

Of a total of total of 3446 patients with germs with GMA, have been negativizar 1083 patients, which represents the 31,42% of the total.

Taking into account that each of these patients remain admitted an average stay of 5 days more than those who do not have these multirresistencias to antibiotics. Has been achieved that these patients once negatives could enter without being isolated and what this presents at the level of health, economic and psychologically; as well as to improve the sanitary resources.

Keywords Risk factor; Cross infection; Bacterial drug resistance

INTRODUCCIÓN

La aparición de GMA, es una grave amenaza para la salud pública a nivel mundial. El desarrollo de estas resistencias es un fenómeno biológico natural que se va ampliando año tras año.⁽¹⁾

Entre los factores relacionados con las infecciones/colonizaciones por GMA, cabe describir: la hospitalización prolongada, las enfermedades crónicas, las intervenciones quirúrgicas, la estancia en UCI, la inserción de dispositivos invasivos, el incumplimiento de las normas de aislamiento y de las medidas de bioseguridad y el uso inadecuado de antibióticos.⁽²⁾

Cuando un paciente presenta una infección/colonización por un GMA, el pronóstico empeora, ya que la misma se asocia a mayor morbi-mortalidad y coste del tratamiento. Un GMA se caracteriza por presentar resistencias a tres o más grupos de antibióticos habitualmente utilizados en el tratamiento de infecciones y que esta resistencia tenga relevancia clínica.

En el año 2009, el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) estimó que en la Unión Europea aproximadamente 400.000 pacientes/año sufren una infección causada por una de las cinco bacterias multirresistentes más comunes, y unos 25.000 pacientes/año mueren a consecuencia de una infección causada por este grupo de microorganismos.⁽³⁾

Además, los costes que generan (sanitarios y pérdida de productividad) se aproximan a los 1.500 millones de €/año. Cifras similares se describen en EEUU donde, cada año, por lo menos 2 millones de personas adquieren infecciones graves causadas por GMA.⁽⁴⁾

La vigilancia epidemiológica, la divulgación e información a los profesionales y a la familia, la aplicación de soluciones hidroalcohólicas para la higiene de las manos y el aislamiento a nivel hospitalario de los enfermos portadores de gérmenes multirresistentes, han demostrado una eficacia en la reducción de estos gérmenes y a

su vez, en la negativización de los pacientes infectados y/o colonizados con un ahorro considerable en el gasto sanitario y a nivel sociolaboral.⁽⁵⁾

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio observacional descriptivo prospectivo de la incidencia de los pacientes portadores de GMA.

El periodo de duración ha sido el tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2013 al 30 junio de 2016. La población objeto de estudio ha sido la atendida en las áreas sanitarias III-IV de Cantabria. Según estimaciones de los padrones municipales asciende a 200.000 habitantes, distribuidas en dos Hospitales Comarcales: Hospital Sierrallana (Torrelavega), Hospital de Tres Mares (Reinosa), 14 Centros de Salud y Centros Sociosanitarios. Se ha aplicado el proceso de vigilancia, control y seguimiento epidemiológico, realizado desde el Servicio de Medicina Preventiva Calidad y Seguridad del Paciente con la colaboración del Servicio de Microbiología y de Atención Primaria.

Los datos sobre GMA, han sido obtenidos de: la base de datos en la aplicación informática DIAS, que contiene a todos los pacientes históricos y actuales portadores de infecciones por GMA, de los informes de alta de los servicios médico-quirúrgicos y por los volantes de resultados del laboratorio de microbiología.

Una vez detectados los pacientes con GMA, se introducen en la base de datos DIAS; si precisa ingreso hospitalario se le aplica el aislamiento de contacto en su habitación para evitar la propagación a otros pacientes, informando a los profesionales que le atienden para que apliquen el protocolo de GMA y sigan las medidas de precauciones estándar oportunas a adoptar (higiene de manos, guantes y bata). En su domicilio no es preciso aplicar medidas de aislamiento, ya que en su entorno habitualmente no suelen convivir con personas que padecen inmunosupresión o no tengan mecanismos inmunitarios defensivos frente a los citados gérmenes.

Durante su estancia en el hospital, se le realizan series de cultivos de frotis cada siete días, si resultan positivas y a partir de tres series en ese mismo ingreso, no se repetirán (salvo que permanezca ingresado más de un mes desde la última recogida de frotis); pero se mantendrá el aislamiento hasta el alta. Si la serie es negativa se repiten sin esperar el tiempo de una semana entre cada serie. Al obtener tres series negativas se retira de los positivos en la base de datos DIAS y se le quita el aislamiento.

Si tiene compañero en el momento de la detección de GMA, se saca de la habitación pero no se aplica aislamiento alguno; pero se le realiza una serie cultivos de frotis para el mismo germen aislado en su compañero.

Si resultaran negativos no se hace nada más; pero si el resultado de la serie de cultivos es positiva, se realiza el aislamiento y el seguimiento igual que a su antiguo compañero.

No hace falta que las tres series de frotis de cultivos se realicen necesariamente durante el mismo ingreso hospitalario, ya que este puede ser corto y no dar tiempo a finalizar el estudio. En ese caso, se realizará el seguimiento desde Atención Primaria o en los sucesivos ingresos si los hubiera.

Si el próximo ingreso tiene lugar pasado un año desde el anterior, se le realizará una sola serie de frotis de cultivos del germen; y si el resultado fuera negativo se le retirará de los positivos en la base de datos DIAS.

En Atención Primaria, también salta la alarma en el programa informático OMI-AP; cada vez que el paciente acuda al Centro de Salud.

En el entorno extrahospitalario no hace falta recoger los frotis cada siete días; sino que si los resultados obtenidos son positivos se espacian un periodo de tiempo de un mes entre una toma de frotis y otra. También se retiran de la base de los pacientes positivos cuando se obtienen tres series negativas. Cuando el GMA es mayor de un año desde su detección sin tener ingreso o muestras de seguimiento de su infección/colonización, se saca de la base de datos DIAS al obtener una sola muestra con resultado microbiológico negativo.

Cada vez que el paciente acuda al Hospital, en la etiqueta de los datos de filiación personal saltará un código ERUDINET y el GMA, con lo que de precisar ingreso hospitalario, lo hará aislado.

Todos los días a primera hora de la mañana, se accede a la base de datos DIAS, que cruza la información con el listado de pacientes ingresados y nos proporciona la relación de usuarios con GMA en el hospital; posteriormente se lleva a cada planta de hospitalización la hoja de seguimiento individualizada para cada profesional, tanto médico como de enfermería. Así mismo, el envío mediante fax a los Centros de Salud de la información al personal sanitario responsable de los pacientes portadores de los GMA y la recogida si procede de la serie de frotis necesarios para realizar un correcto seguimiento del estado de infección /colonización del paciente, con el objetivo último de descolonizarlo y pasarlo a estado de negativizado. Posteriormente causa baja como activo en la base de datos DIAS; si tiene que acudir nuevamente a un centro sanitario no tendrá que ingresar en una habitación con aislamiento, o ser atendido al final de la actividad asistencial para evitar la transmisión entre pacientes de los GMA.

RESULTADOS

Desde el 1 de Enero de 2013, fecha en la que hemos empezado a recoger datos específicos para el presente estudio, hasta el 30 de junio de 2016, que hemos realizado el final del corte, se han obtenido un total de 3446 pacientes con GMA, lo que representa el 1,72% de toda la población atendida.

Los datos se pueden dividir en dos grandes apartados: Pacientes que llevan menos de 1 año, y los que llevan más de 1 año en la base de datos DIAS desde la fecha de su detección.

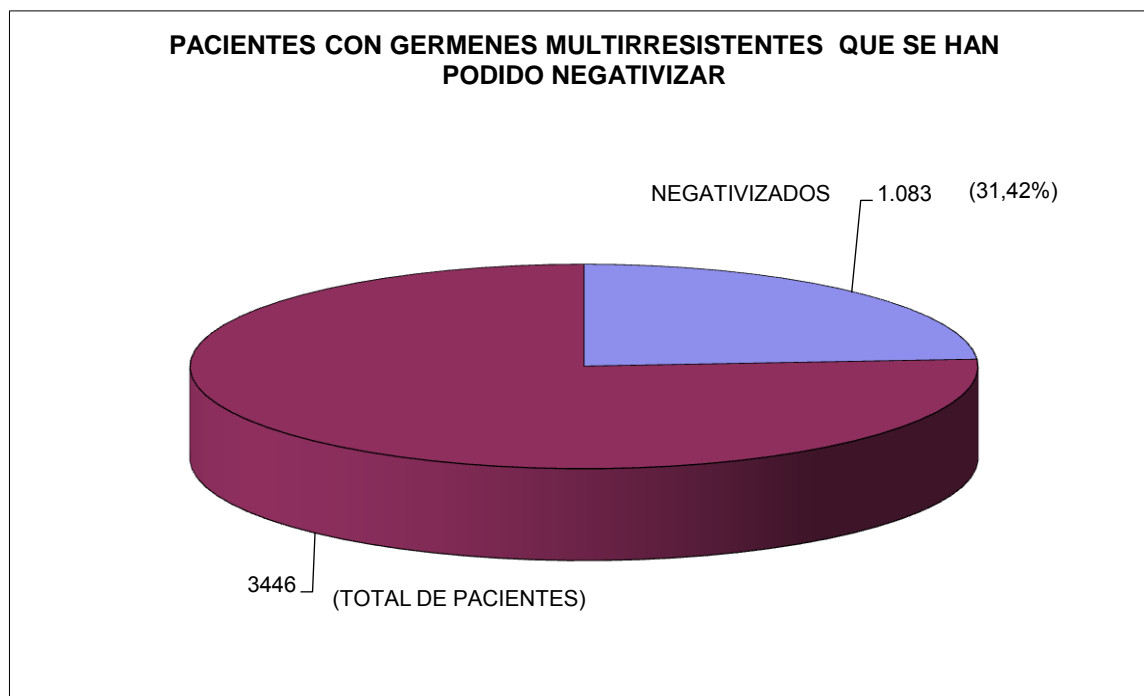
De los menores de 1 año, hemos detectado 1.164 pacientes de los cuales se han podido negativizar 372; lo que representa el 31,95%.

En los mayores de 1 año existían 2.282 pacientes, de los que se han podido negativizar 711; lo que refleja el 31,15%.

Aplicando la vigilancia y seguimiento epidemiológico desde el Servicio de Medicina Preventiva Calidad y Seguridad del Paciente durante el este periodo (2013-2016), se

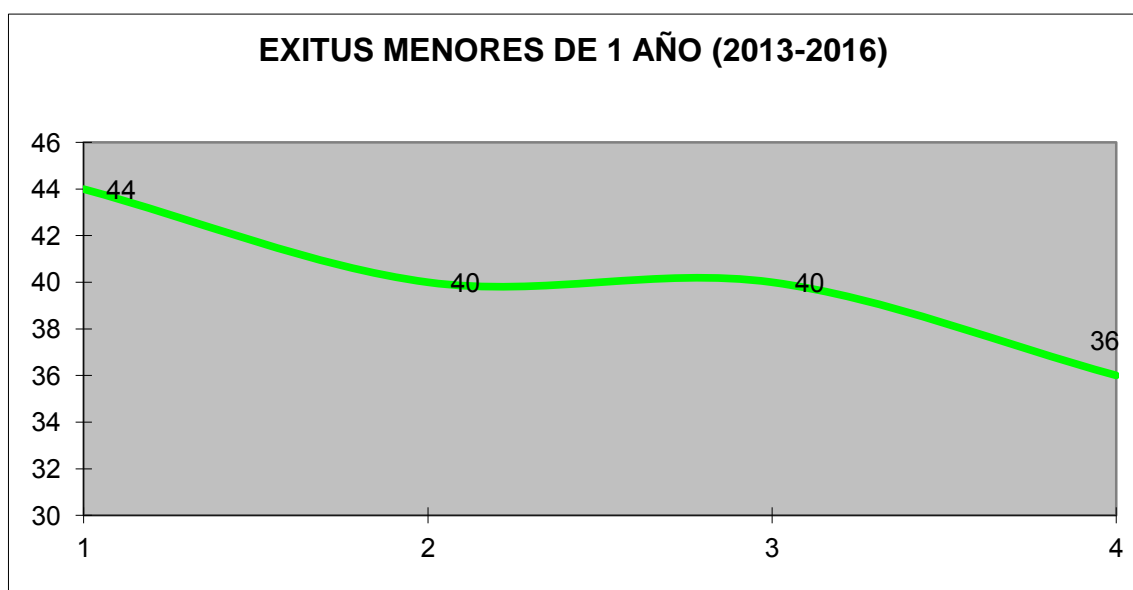
puede deducir que de un total de 3.446 pacientes con GMA en ese periodo, se han podido negativizar 1.083; lo que representa el 31,42% del total. (Fig. 1)

Figura 1



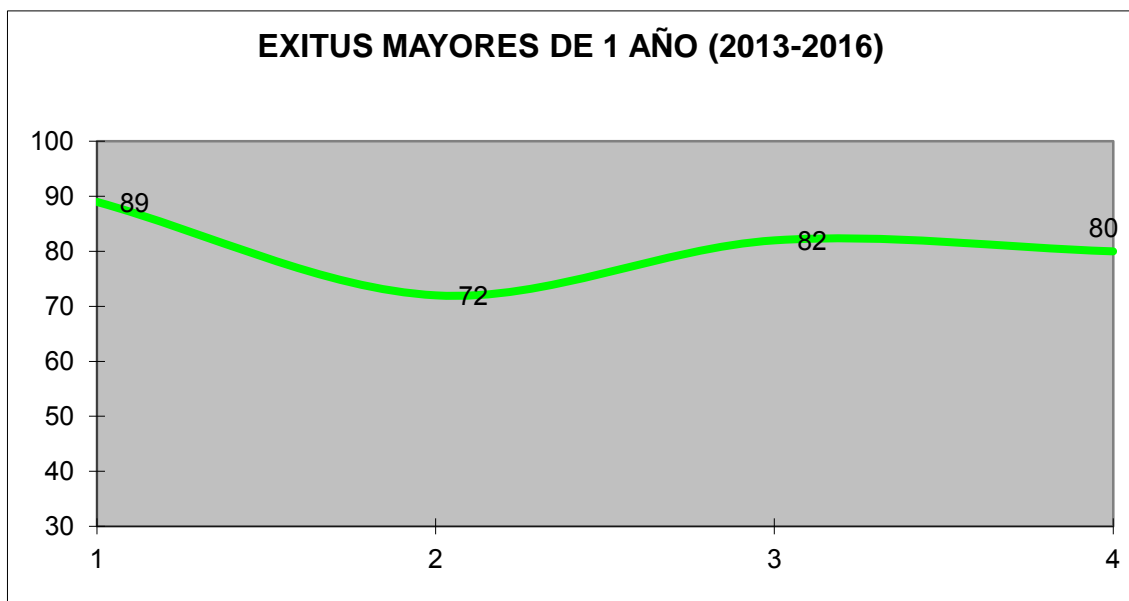
En el grupo de pacientes con GMA menores de 1 año y que no estaban negativizados, han fallecido 160 (13,74%). (Fig .2)

Figura 2



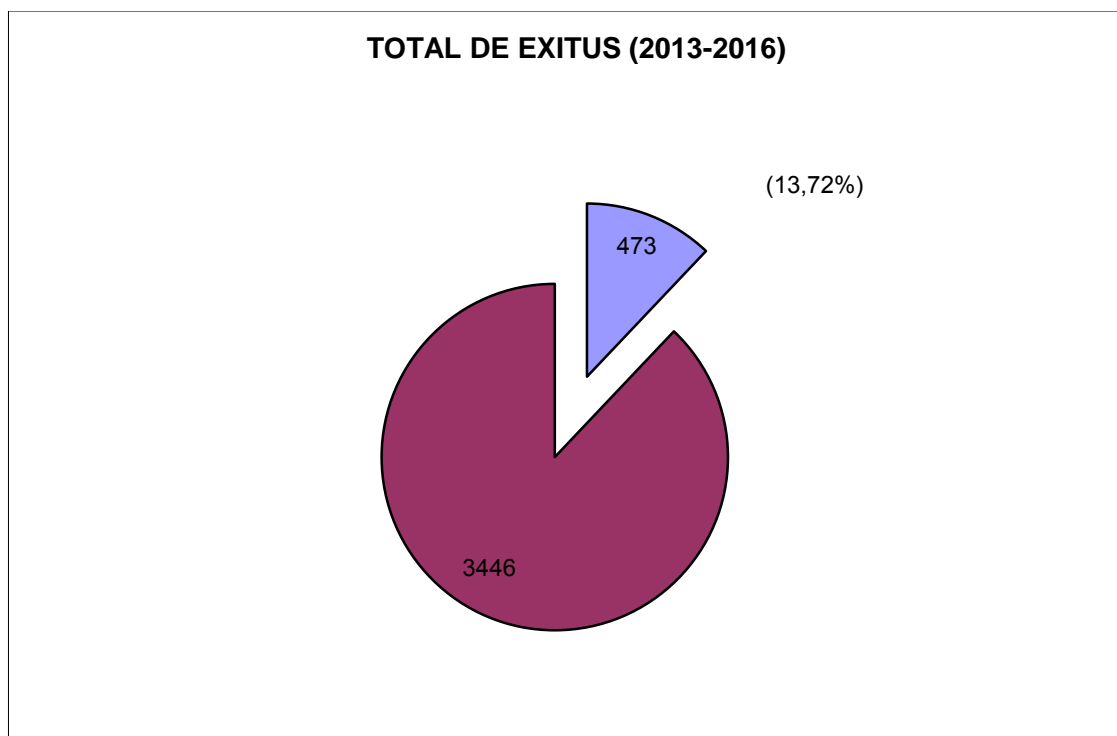
En el otro grupo de pacientes con GMA mayores de 1 año y que no estaban negativizados, ha fallecido 323 (14,15%). (Fig. 3)

Figura 3



De todos los pacientes contenidos en los dos grupos, han fallecido sin estar negativizados 473 lo que resulta el 13,72% del total. (Fig. 4)

Figura 4



Cabe destacar que los pacientes fallecidos, tenían pluripatologías concomitantes que favorecían la morbilidad, y que el hecho de estar infectados y/o colonizados

empeoraban el pronóstico clínico; aunque el fallecimiento no ha sido debido a la causa única de ser portador de un GMA.

En el grupo de pacientes menores de 1 año desde su detección, y que no hemos tenido respuesta 65 (5,58%)

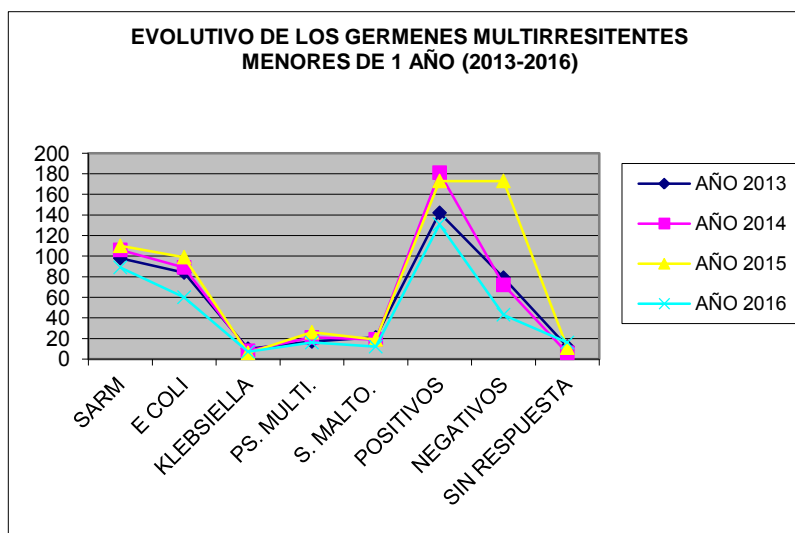
En el otro grupo, los pacientes mayores de 1 año desde su detección, y que no hemos tenido respuesta 615 (26,95%).

El total de pacientes de los grupos y de los que no hemos recibido respuesta, han sido 680 lo que representa el 19,73%.

Atendiendo a la denominación de GMA y haciendo la división entre los menores de 1 año y los mayores de 1 año, tenemos los siguientes resultados:

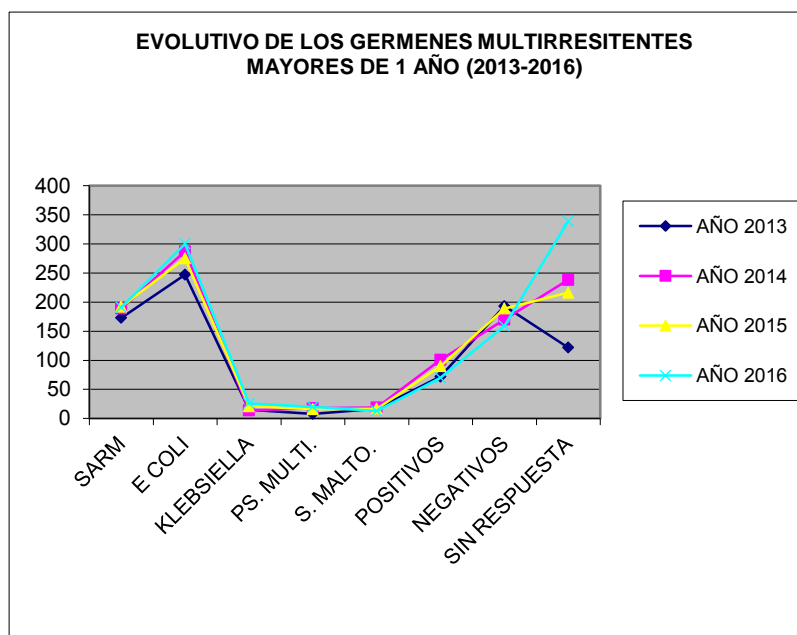
En el grupo de los menores de un año, hemos detectado 403 *Stafilococcus Aureus* meticilinresistente (SARM) y 332 *Escherichia Coli* betalactamasa de espectro extendido (E COLI BLEE) de un total de 917 GMA; lo que supone el 43,94% y el 36,20% respectivamente. (Fig. 5)

Figura 5



En el grupo de los mayores de un año, hemos detectado 745 SARM y 1109 E COLI BLEE de un total de 2058 GMA; lo que supone el 36,20% y el 53,88% respectivamente. (Fig. 6)

Figura 6



En el total de los dos grupos de estudio, hemos detectado 1148 SARM y 1441 E COLI BLEE de un total de 2975 GMA; lo que representa el 38,58% y el 48,43% respectivamente. Ahora, si agrupamos el SARM y E COLI BLEE, obtenemos el 87,02% del total de GMA.

En el total de los dos grupos de estudio, hemos detectado 1148 SARM y 1441 E COLI BLEE de un total de 2975 GMA; lo que representa el 38,58% y el 48,43% respectivamente. Ahora, si agrupamos el SARM y E COLI BLEE, obtenemos el 87,02% del total de GMA.

Las localizaciones más frecuentes de estos dos GMA mayoritarios durante este periodo, se han encontrado en UPP (úlceras por presión) y en tejidos blandos para SARM, y en vías urinarias y en heridas quirúrgicas para E COLI BLEE, respectivamente.

La estancia media de los pacientes ingresados portadores de GMA es de 5 días más larga, frente a los que ingresan y no están infectados y/o colonizados por estos gérmenes multirresistentes.

DISCUSIÓN:

Dada la complejidad del problema de los GMA, la aplicación de políticas de uso racional requiere una aproximación multidisciplinar.⁽⁶⁻⁸⁾

La aplicación de los programas de prevención y control de los GMA y más concretamente la vigilancia epidemiológica, es la herramienta más efectiva para mejorar la calidad de los servicios sanitarios y supone una reducción importante de las tasas de la infección relacionada con la asistencia sanitaria; disminuyendo los costos de la atención a la salud de los pacientes.

Llama sustancialmente la atención en el presente estudio que en el grupo de GMA de pacientes mayores de 1 año desde su detección, no hayamos tenido respuesta por parte de los profesionales sanitarios en 26,95% frente al 5,58% en el otro grupo de pacientes menores de 1 año.

Esto es debido en parte, a la falta de implicación y concienciación de los mismos; ya que cuanto más tiempo pasa el paciente siendo portador de GMA el seguimiento va decreciendo. Y también en que durante este periodo ha habido un proceso de traslados de médicos y enfermeras que han precisado un lapso de tiempo para adaptarse, conocer y aplicar las medidas de prevención, control, seguimiento y vigilancia epidemiológica frente a los GMA.

El seguimiento y control de los GMA, aplicando los protocolos existentes de aislamiento de contacto con las medidas de prevención universales, han permitido que 1083 pacientes se pudieran beneficiar que sus infecciones y/o colonizaciones fueran curadas de GMA y lo que representa para él y sus familiares las horas laborales perdidas, las incomodidades y lo que suponen para los sanitarios que le atienden en el aislamiento hospitalario.

Teniendo en cuenta, que cada uno de los usuarios portadores de GMA permanecen ingresados una media de 5 días más en una habitación sin poder utilizar la cama del compañero por el centro hospitalario; y el aumento de la presión asistencial que esto supone.^(9.10)

Además conociendo que el GRD (Grupo relacionado con el diagnóstico) es similar a una neumonía simple & pleuritis edad > 17 años sin complicaciones, y tiene un coste de facturación para el Servicio Cántabro de Salud, de 1.737,88 € por proceso.⁽¹¹⁾

Se puede estimar que durante el periodo del presente estudio, que va del 1 de enero de 2013 al 30 de junio de 2016; desde el Servicio de Medicina Preventiva Calidad y Seguridad del Paciente con aplicación de las medidas preventivas antes mencionadas, se ha producido un ahorro teórico de 1.882.124,04 €, lo que redonda en la mejora de la eficiencia en la gestión y en el nivel de calidad de los cuidados sanitarios prestados.

Cabe destacar la higiene de manos de los profesionales sanitarios, como la medida más efectiva para disminuir la diseminación de los GMA en las infecciones relacionadas a la asistencia sanitaria; en segundo lugar, el seguimiento y control en la aplicación de las medidas de aislamiento y la vigilancia epidemiológica.

Los factores de riesgo que van asociados a la resistencia a los antibióticos son:⁽¹²⁾

- Gravedad del paciente.
- Enfermedad subyacente.
- Grado de Inmunidad.
- Uso indiscriminado de antibióticos

La aplicación de la vigilancia epidemiológica y el control de los GMA no tiene como fin el ahorro económico, sino la prevención de las infecciones y mejorar la calidad de vida en la salud de los pacientes. Para lograr aumentar estos objetivos se debe de hacer hincapié fundamentalmente en las siguientes medidas:⁽¹³⁾

- Informar, formar y difundir los protocolos entre los profesionales.
- Incrementar la adherencia en la higiene de manos.
- Aplicación efectiva de las normas preventivas como cultura de seguridad.
- Prescribir los antibióticos según el antibiograma.
- Realizar la evaluación continua.

CONCLUSIÓN

Después de todo lo anterior, sería deseable poder disponer de unos estudios similares a nivel nacional, para comparar y poder evaluar cada área sanitaria como medida de mejora constante en la calidad de los servicios de salud..

REFERENCIAS

- 1.- Organización Mundial de la Salud. Ginebra, Suiza; 2003 (acceso:29.11.2013). Prevención de las infecciones nosocomiales. Guía Práctica. 2ª Edición. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/ES_WHO_CDS_CSR_EPH_2002_12.pdf.
- 2.- Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias(SEMICYUC), Grupò de trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en Servicio de medicina Intensiva. ENVIN_HELICS. Informe 2012. Disponible en :<http://hws.vhebron.net/nvin-helics/>.
- 3.- - European Center for Disease Prevention and Control and the European Medicines Agency. ECDC/EMA Joint technical Report. The Bacterial Challenge: Time to React. 2009. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf (11 August 2013, date last accessed).
- 4 Jane D. Siegel, MD,^a Emily Rhinehart, RN, MPH, CIC,^b Marguerite Jackson, PhD,^c Linda Chiarello, RN, MS,^d and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee Dallas, Texas; San Diego, California; and Atlanta, Georgia. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. Am J Infect Control 2007; 35:S165-S193.
- 5- Rodríguez Camacho E, Díaz García B. Infecciones/colonizaciones por Gérmenes Multirresistentes. Galicia Clin 2014; 75 (1) 17-21.
- 6.- Freixas N, Sallés M, García L. Cambios en el control de la infección nosocomial: nuevos retos y competencias de la enfermera de control de infección. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Volume 27, Issue 5, May 2009, Pages 285-289.
- 7.- Rodríguez-Baño J, Bischofberger C, Álvarez-Lerma F, Asensio A, Delgado T, et al. Vigilancia y control de Staphylococcus aureus resistente a meticilina en hospitales españoles. Documento de consenso GEIH_SEIMC y SEMPSPH. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Volume 26, Issue 5, May 2008, Pages 285-298.
- 8.- Cantón R, Morosini M.I. Microorganismos multirresistentes en los hospitales: un riesgo amenazante. GH Continuada. Septiembre-Octubre 2010. Vol.9 Nº5. pag 254-257.
- 9.- Scanvic A, Denic L, Gaillon S, Giry P, Adremont A, Lucet JC, Duration of colonization by methicillin-resistant Staphylococcus aureus after hospital discharge and risk factors for prolonged carriage. Clinical infectious diseases: an official publication of the infectious Diseases Society of America. 2001; 32(10): 1398-8 Epub 2001/004/24.
- 10.- Weintrob AC, Roediger MP, Barber M, Summers A, Fieberg AM, Dunn J, et al. Natural history of colonization with gram-negative multidrug-resistant organisms among

hospitalized patients. Infection control and hospital epidemiology. 2010;31(4):330-7. Epub 2010/02/24.

11.- Orden SAN/12/2011, DE 20 DE Abril, por las que se fijan las cuantías de los precios públicos de los Servicios Sanitarios prestados en el Servicio Cántabro de Salud. Publicado en el BOC número 85, de jueves 25 de Mayo de 2011.

12.-Alvarez Lema F. Impacto de las resistencias bacterianas sobre la política de antibiótica. Med Intensiva. 1998; 22: 17-23.

13- Lieborwitz LD. MRSA burden and intervention. Int J Antimicrob Agents. 2009;34 Suppl 3:S11-3.

ISSN 1695-6141

© [COPYRIGHT](#) Servicio de Publicaciones - Universidad de Murcia



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



ORIGINAL

Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014



Johanna Londoño Restrepo^{a,*}, Isabel Cristina Macias Ospina^b
y Francisco Luis Ochoa Jaramillo^c

^a Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Clínica CES, Antioquia, Medellín, Colombia

^c Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia

Recibido el 16 de mayo de 2015; aceptado el 17 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 25 de noviembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Factores de riesgo;
Infección
hospitalaria;
Farmacorresistencia
bacteriana

Resumen

Objetivo: Establecer los factores de riesgo clínicos relacionados con infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) por bacterias multirresistentes (GMR) en una institución clínica de Medellín, entre los años 2011 y 2014.

Materiales y métodos: Estudio de casos y controles, retrospectivo, con 200 pacientes: 150 controles (IAAS por bacterias sensibles) y 50 casos (IAAS por GMR). La información se obtuvo de los registros del sistema de vigilancia epidemiológica, el laboratorio y las historias clínicas.

Resultados: Las infecciones de sitio operatorio y la infección urinaria fueron las más frecuentes; los microorganismos con mayor resistencias fueron *Pseudomonas aeruginosa*, seguida por *Staphylococcus aureus* y enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*). Los factores de riesgo asociados a la infección por bacterias multirresistentes, fueron la estancia hospitalaria ≥ 6 días (OR: 3; IC 95%: 1,1-7,9), uso previo de betalactámicos (OR: 22,5; IC 95%: 2,9-171,7) y uso de ventilador mecánico ≥ 5 días (OR: 4,5; IC 95%: 1,8-11,4).

Discusión: Los factores de riesgo encontrados son similares a los de la literatura internacional, excepto la edad, que no mostró diferencia entre los grupos. El estudio permitió identificar los factores de riesgo para las principales IAAS en general y no discriminadas por tipo de infección o germen; además, facilitará la elaboración de protocolos institucionales enfocados al uso racional de antibióticos y manejo de dispositivos médicos, entre otros.

© 2015 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: johana.londono@udea.edu.co (J. Londoño Restrepo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2015.09.002>

0123-9392/© 2015 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Risk factors;
Cross infection;
Bacterial drug
resistance

Risk factors for healthcare-associated infections by multidrug resistant bacteria, in a tertiary care hospital in Medellín, 2011-2014

Abstract

Objective: To establish the clinical factors associated with healthcare-acquired infections (HAI) for multidrug resistance in patients hospitalised at a private clinic in the city of Medellín, between 2011 and 2014.

Methods: We conducted a case control study, including 200 patients: 50 cases (HAI by MDRO), and 150 controls (HAI by susceptible bacteria). The information was obtained from records provided by the surveillance system, the institution's clinical laboratory and the patients' medical records.

Results: Surgical site infections and urinary tract infection were the most frequent, microorganisms with more resistance were *Pseudomonas aeruginosa*, followed by *Staphylococcus aureus* and enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*). The risk factors associated with infection by multidrug-resistant bacteria were: Hospital stay > 6 days (ORa: 3, 95% CI: 1.1 - 7.9), the use of bectalactic antibiotics (ORa: 22.5; 95% CI: 2.9–171.7) and connected mechanical ventilation > 5 days (ORa: 4.5; 95% CI: 1.8–11.4).

Discussion: The risk factors were similar to those in the international literature, except for age, in which no difference was found between groups. The study identified risk factors for major infections associated with healthcare in general and did not discriminate by type of infection or a specific germ. In addition, our results may help institutions to develop protocols based on rational use of antibiotics, management of medical devices and more.

© 2015 ACIN. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) se adquieren en instituciones tanto hospitalarias como ambulatorias, son el evento adverso más frecuente, representan altos costos para las entidades de salud e impactan en las condiciones de vida individual y familiar. Representan más del 90% de las infecciones, entre estas la neumonías e infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter, se les atribuye el 60% de la mortalidad por IAAS, solo en los EE. UU. representan la octava causa de muerte¹.

La Organización Mundial de Salud (OMS), en su informe sobre carga de la enfermedad por IAAS, reporta una prevalencia de entre 5,7 y 19,1% en los hospitales de mediana y alta complejidad¹.

En Latinoamérica, con respecto a las infecciones por bacterias resistentes, la resistencia antimicrobiana es generalizada y es una limitación para el tratamiento adecuado de pacientes infectados tanto en área hospitalaria como en la comunidad. Las altas tasas de resistencia a los antibióticos reportadas en las IAAS son una creciente amenaza, incluyendo *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR), *Enterobacteriaceae* productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) y *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) resistente a carbapenemas. Según el estudio SENTRY (Antimicrobial Surveillance Program), América Latina presentó niveles de resistencia antimicrobiana más altos que otras regiones evaluadas como Estados Unidos de América y Europa^{2,3}.

En Suramérica, se reporta mayor prevalencia de productora de *Klebsiella pneumoniae* BLEE entre 45,4 y 51,9% y por *Escherichia coli* (*E. coli*) entre 8,5 y 18,1%⁴. La mortalidad

por SAMR es 2,5 veces mayor que por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS)⁵.

En Medellín, el estudio de tendencias de la resistencia antibiótica, realizado por el grupo GERMEN, revela entre las bacterias más aisladas *E. coli*, tanto en salas de hospitalización (29,8% de todos los aislamientos) como en unidades de cuidados intensivos (UCI) (15,3%), seguido de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (12,8%), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) (9,0%) y *P. aeruginosa* (5,7%)⁶.

Entre los factores relacionados con infecciones por bacterias multirresistentes, se reportan la hospitalización prolongada, enfermedades crónicas, intervenciones quirúrgicas, internación en UCI, inserción de dispositivos invasivos, incumplimiento de las normas de aislamiento y de las medidas de bioseguridad, y el uso inadecuado de antibióticos^{7,8}.

El presente estudio tiene como objetivo establecer los factores de riesgo clínicos relacionados con IAAS por bacterias multirresistentes en una institución clínica de Medellín, entre los años 2011 y 2014.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles independientes. La población de referencia fue tomada de los pacientes adultos hospitalizados en una clínica de alto nivel de complejidad de la ciudad de Medellín, durante el periodo comprendido entre 2011 y junio de 2014.

Se calculó la muestra en el programa Epidat 3.1, se tomó a 50 pacientes con IAAS por bacterias resistentes, correspondientes al total de casos de la institución, y a 150 controles por muestreo estratificado (pacientes con IAAS por bacterias sensibles). Se incluyó a los pacientes diagnosticados con IAAS

Tabla 1 Microbiología de bacterias multirresistente estratificada por infecciones asociadas a la atención en salud

Microorganismo multirresistente n = 50	ISTU-AC n = 8 (%)	NAV n = 10 (%)	ITS-AC n = 5 (%)	ISO n = 27 (%)
<i>Escherichia coli</i> productora de BLEE (18%)	8	0	0	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de BLEE (10%)	0	2	0	8
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente (22%)	0	2	4	16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente (42%)	6	14	6	16
<i>Enterobacteriaceae</i> productoras de BLEE, diferente a <i>Escherichia coli</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i> (8%)	2	2	0	4

BLEE: β -lactamasas de espectro extendido; ISO: infección de sitio operatorio; ISTU-AC: infección urinaria asociada a catéter; NAV: neumonía asociada a ventilador; ITS-AC: infección del torrente sanguíneo asociada a catéter; ITU-AC: infección urinaria asociada a catéter.

que cumplieran con los criterios de clasificación internacionales del Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Las infecciones elegidas fueron infección de sitio operatorio, neumonía asociada a ventilador mecánico, infección urinaria asociada a catéter e infección del torrente sanguíneo asociada a catéter.

Los datos fueron tomados de los registros del Comité de Vigilancia Epidemiológica, del laboratorio y de las historias clínicas. Se definió como microorganismos multirresistentes aquellos resistentes a 2 o más clases de agentes antimicrobianos⁹. Entre las bacterias estudiadas están: BLEE bacterias de espectro extendido resistentes a cefalosporinas de tercera generación: ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona y monobactamas (aztreonam). La confirmación fenotípica de posibles aislamientos productores de BLEE de *K. pneumoniae* y *E. coli* se hizo con cefotaxima y ceftazidima, solo y en combinación con ácido clavulánico. Se utilizaron para el control de calidad los equipos de laboratorio *K. pneumoniae* ATCC 700603 y *E. coli* ATCC 25922, de acuerdo con los criterios del CDC y los estándares del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2011¹⁰. Las otras bacterias incluidas en el estudio fueron *S. aureus* resistente a oxacilina, enterobacterias productoras de carbapenemas y *P. aeruginosa*, resistente a 3 clases diferentes de antibióticos^{9,11-13}. No se encontraron aislamientos de *A. baumannii* ni de enterobacterias productoras de carbapenemas.

El análisis de la información se realizó en el programa SPSS® versión 21, en el que se efectuaron los análisis univariado y bivariado. La medida de asociación utilizada fue la razón de disparidad (OR), con intervalos de confianza de 95% y el respectivo valor de p. El análisis multivariado se realizó mediante un modelo de regresión logística por el método Forward RV. Se expresó la relación entre los eventos y el desenlace con los OR ajustados y sus intervalos de confianza. Según la resolución 008430 del Ministerio de Salud de Colombia, el estudio es de mínimo riesgo, además fue avalada por el Comité de Ética universitario y clínico.

Resultados

Respectos a las variables demográficas, el mayor número de infecciones se presentó en los >65 años, 42% en los casos y 38% en los controles.

El tipo de infección más frecuente en ambos grupos fue la de sitio operatorio (58%), seguido de la infección urinaria (21%). Los microorganismos aislados difieren entre los

2 grupos, siendo más frecuente la infección por *P. aeruginosa* (42%) en los casos y por *E. coli* (36,7%) en los controles. La mayor resistencia se observa para antibióticos del grupo de betalactámicos (30,5%) y quinolonas (ver [tabla 1](#)).

Del total de las infecciones el 59,5% se presentó en el servicio de hospitalización. Respecto a los casos, el 48% de las infecciones se presentaron en hospitalización y el 44% en UCI. Según la condición de egreso, el 28% de los pacientes con infecciones multirresistentes fallecieron y de los controles, solo el 6%.

Entre los factores asociados, los pacientes con enfermedades crónicas presentaron 2,2 veces más riesgo para la presencia de infecciones resistentes. Las personas diagnosticadas con hipertensión arterial tenían 2 veces más riesgo. No se encontró asociación con las variables intervención quirúrgica durante los últimos 30 días, cirugía abdominal, presencia de heridas, reposo prolongado y edad (U de Mann Whitney [UMW] $p = 0,504$).

Estar hospitalizado más de 5 días aumentó en 5,3 veces el riesgo para contraer infecciones por bacterias multirresistentes. Los pacientes hospitalizados en UCI tienen 2,37 veces más riesgo; además, si la estancia en la unidad intensiva fue superior a 6 días, el riesgo es de OR = 5,7 (IC = 2,7-11,6) (ver [tabla 2](#)).

Los pacientes a quienes se les insertaron dispositivos médicos tuvieron 4 veces más riesgo de presentar infecciones que los pacientes que no tuvieron estos dispositivos durante la estancia hospitalaria. El ventilador mecánico (VM) es el dispositivo que evidenció mayor riesgo y a las personas ventiladas por más de 5 días se les incrementó el riesgo en 10,6 veces.

El uso previo de betalactámicos aumentó 36 veces el riesgo de infección por bacterias multirresistentes (OR = 36; IC: 4,7-278,5), los pacientes que recibieron macrólidos presentaron 4,5 veces mayor riesgo; para las quinolonas el riesgo fue de OR = 3,38 (IC: 1,197-9,553) (ver [tabla 3](#)).

En el análisis multivariado, se encontraron como factores de riesgo la estancia hospitalaria superior a 6 días (OR = 3,01; IC: 1,14-7,94), el uso previo de betalactámicos (OR = 22,54; IC: 2,95-171,75) y la conexión a VM por más de 5 días (OR = 4,59; IC: 1,83-11,49).

Discusión

Las IAAS son el evento adverso en salud más frecuente a nivel mundial y la propagación de gérmenes resistentes es una

Tabla 2 Factores clínicos asociados a infección por bacterias multirresistentes

Factor de riesgo	Casos n = 50 (%)	Controles n = 150 (%)	OR (IC 95%)
Sexo			
Mujer	54	57,3	1,57 (0,829-3,002)
Hombre	46	42,7	1,000
Enfermedad crónica			
Sí	64	44	2,26 (1,168-4,384)
No	36	56	1,000
Hipertensión arterial			
Sí	60	42	2,07 (1,079-3,976)
No	40	58	1,000
Diabetes			
Sí	16	20	0,762 (0,324-1,792)
No	84	80	1,000
Presencia de herida			
Sí	80	78	1,12 (0,510-2,494)
No	20	22	1,000
Reposo prolongado			
Sí	68	58	1,53 (0,782-3,028)
No	32	42	1,000
Estancia en UCI			
Sí	68	38,7	3,37 (1,709-6,647)
No	32	61,3	1,000
Días en UCI			
≥ 6 días	48	14	5,67 (2,756-11,666)
≤ 5 días	52	86	1,000
Estancia prolongada			
≥ 6 días	86	49,3	6,30 (2,66-14,917)
≤ 5 días	14	50,7	1,000
Procedimientos			
<i>Cirugía previa</i>			
Sí	88	78,7	1,98 (0,778-5,082)
No	12	21,3	1,000
<i>Cirugía abdominal</i>			
Sí	64	52	1,64 (0,848-3,176)
No	36	48	1,000

preocupación creciente para las autoridades y el personal sanitario. Algunos de los factores relacionados con su aparición no son modificables como la edad, sexo y antecedentes personales, pero el tipo de infección y las variables directas con la atención en salud como la inserción de dispositivos invasivos, la administración de medicamentos y antibióticos son susceptibles de cambio. En la presente investigación, se establecieron las infecciones de sitio operatorio y la infección urinaria como las más frecuentes entre los casos y controles, debido al alto número de pacientes intervenidos quirúrgicamente, en su mayoría cirugías de origen abdominal. Además, se relaciona con la infección por gérmenes gramnegativos como *E. coli*, microorganismo reportado igualmente en el contexto local y nacional como el más prevalente⁶.

Los microorganismos con mayor resistencias fueron la *P. aeruginosa*, *S. aureus* y enterobacterias (*E. coli*, *K. pneumoniae*), resultados semejantes a los del informe de

resistencia bacteriana del Instituto Nacional de Salud, en el que los microorganismos aislados son: *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Staphylococcus spp.* y *P. aeruginosa*¹⁴. No se encontraron pacientes con bacterias resistentes a carbapenemas, patógenos con una prevalencia nacional del 13,8% en UCI de adultos y del 9,7% en servicios de hospitalización¹⁵. El hallazgo señala que se deben intensificar las medidas preventivas institucionales como los hisopados rectales a los pacientes remitidos desde otras instituciones para detectar pacientes portadores de bacterias resistentes a carbapenemas, ya que, en la ciudad, se han detectado casos de pacientes infectados por *Klebsiella productora de carbapenemas* y brotes en UCI. Además, es importante promover el uso adecuado de antibióticos, principalmente en los portadores de BLEE¹² para evitar su diseminación a nivel hospitalario.

De acuerdo a los factores demográficos, la edad superior a 65 años se describe en la literatura como un

Tabla 3 Factores clínicos asociados con infección por gérmenes multirresistentes

Factor de riesgo	Infectado por bacterias multirresistentes (casos) n = 50 (%)	Infectado por bacterias sensibles (controles) n = 150 (%)	OR (IC 95%)
Presencia de dispositivos médicos			
<i>Sonda vesical</i>			
Sí	80	52	3,692 (1,721-7,922)
No	20	48	1,000
<i>Ventilador mecánico</i>			
Sí	54	14,7	6,830 (3,335-13,988)
No	46	85,3	1,000
<i>Catéter central</i>			
Sí	66	28	4,992 (2,516-9,904)
No	34	72	1,000
Días de dispositivo médico			
<i>Sonda vesical</i>			
≥7d	60	17,3	7,154 (3,530-14,497)
≤6d	40	82,7	1,000
<i>Ventilador mecánico</i>			
≥5d	48	7,3	11,664 (5,099-26,682)
≤4d	52	92,7	1,000
<i>Catéter central</i>			
7d	56	18	5,798 (2,889-11,637)
≤6d	44	82	1,000
Uso de antibióticos			
<i>Uso previo</i>			
Sí	98	58	35,483 (4,772-278,546)
No	2	42	1,000
<i>Macrólidos</i>			
Sí	16	3,3	5,524 (1,716-9,553)
No	84	96,7	1,000
<i>Quinolonas</i>			
Sí	16	5,3	3,381 (1,197-9,553)
No	84	94,7	1,000
<i>Betalactámicos</i>			
Sí	98	56,7	37,471 (5,041-278,546)
No	2	43,3	1,000

factor de riesgo en los pacientes infectados con bacterias multirresistentes^{16,17}. En nuestro estudio no se encontró diferencia significativa.

Las enfermedades crónicas y la hipertensión arterial son factores asociados a infecciones por bacterias multirresistentes, situación reportada en otros estudios en los que tener una enfermedad cardiovascular incrementa el riesgo 1,5 veces que no tenerla¹⁶. Ser diabético no fue un factor de riesgo diferente a otros estudios: es posible que dicho hallazgo se deba a los cuidados prequirúrgicos y posquirúrgicos que se llevan a cabo en la institución con los pacientes diabéticos como la interconsulta por medicina interna y nutrición y el monitoreo de glucemias durante el acto quirúrgico y posteriormente a él¹⁸.

Recibir antibioticoterapia previa aumenta 34,48 veces el riesgo de infectarse por bacterias multirresistentes, situación similar a la reportada por Cardoso en su estudio¹⁶. En relación con el uso específico de antibióticos, Safdar aduce que las cefalosporinas aumentan en 27,6 veces el riesgo⁸. Igualmente, Lim et al. reportan un riesgo de OR = 2,27 veces

para este grupo de antibióticos, condición similar a la de nuestro estudio¹⁹.

La presencia de catéter venoso central, sonda vesical y VM por mayor número de días representaron un factor de riesgo^{19,20} similar al del estudio realizado en un hospital de alto nivel de complejidad de la ciudad de Medellín, donde por día de inserción del dispositivo como catéter venoso central (Kruskal-Wallis [KW] = 28,7) y VM (KW = 22,2) es mayor el riesgo, con valores de $p < 0,05$ respectivamente⁷.

En concordancia con la literatura mundial, estar conectado a VM ≥ 5 días es un factor de riesgo, condición relacionada con la estancia en UCI, donde el riesgo es 3,3 veces superior²¹. Según el Grupo Nacional de Vigilancia Epidemiológica en Cuidados Intensivos de Colombia (GRU-VECO), de los pacientes internados en UCI, el 51,2% adquiere neumonía asociada a ventilador. Lo siguen las infecciones urinarias por sonda vesical con un 29%²².

Otro factor discutido en la literatura son los días de internación hospitalaria, donde estar hospitalizado por más de 6 días aumenta el riesgo de infecciones como la de sitio

operatorio, debido a la exposición farmacológica y a los procedimientos a los que son sometidos²³⁻²⁵.

El estudio tiene como ventaja el análisis de los factores de riesgo para las principales IAAS, que fue en general y no discriminado por tipo de infección o germen específico como en otros estudios. Esto permitió conocer el perfil epidemiológico y las características microbiológicas como tipo de microorganismos, resistencia y factores relacionados con las infecciones asociadas a la atención en salud por bacterias multirresistentes.

Sin embargo, está limitado ya que fue realizado en una institución, por lo que no se pueden extrapolar los resultados a otros hospitales. Además, no fue posible indagar variables como medicación previa a la infección, días de antibiótico, sitio operatorio y tiempo quirúrgico, las cuales son relevantes para analizarlas en un próximo estudio.

De acuerdo a los hallazgos, se recomienda integrar un Comité de Medicamentos y Terapéutica en trabajo conjunto con el Comité de Vigilancia Epidemiológica, formado por un grupo interdisciplinario con experiencia en control de IAAS, para instaurar un protocolo de uso racional de antibióticos en el que se haga seguimiento del uso de la profilaxis quirúrgica, dosis e intervalo apropiado de antibióticos, duración del tratamiento, características particulares que condiciona el tratamiento del paciente como la edad, enfermedades crónicas, antecedentes de antibioterapia y estancia en UCI.

En relación con la ventilación mecánica, se deben manipular asépticamente los circuitos, evitar la reintubación, disminuir la sedación en los pacientes, cambiar los circuitos del ventilador cuando se ensucien o dañen, cambiar la fijación del tubo endotraqueal, realizar lavados con clohexedina cada 6 h, mantener al paciente en posición supina con la cabecera elevada a 45° para disminuir la aspiración orotraqueal y succionar las secreciones supraglóticas periódicamente.

Se conoce que, a mayor estancia hospitalaria, mayor riesgo de infección por gérmenes multirresistentes. Por ende, se debe enfatizar en el seguimiento de las precauciones estándar como lavado de manos durante los 5 momentos; respetar las normas de aislamiento; ubicar a los pacientes infectados en una habitación individual, con los equipos básicos requeridos para su atención para evitar el contagio directo e indirecto; si se requiere trasladar al paciente infectado a otros servicios para un procedimiento o prueba diagnóstica, debe ser la última intervención del día, además, se debe notificar con anterioridad al personal del servicio receptor para asegurar el adecuado manejo y la desinfección del área posteriormente al procedimiento.

Por último, la educación en salud al personal asistencial y familiares es indispensable para facilitar la adopción de los protocolos, el cumplimiento de las normas de aislamiento, el seguimiento de los pacientes infectados y para disminuir las estadísticas de infección.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

Agradecimientos

Agradecemos por su apoyo y acompañamiento en el desarrollo de esta investigación a la epidemióloga y magíster en el control de infecciones asociadas a la atención en salud Diana Marcela Restrepo, quien enriqueció nuestro trabajo.

Bibliografía

1. World Health Organization. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Ginebra (Suiza):: World Health Organization; 2011.
2. Sosa AJ, editor. Antimicrobial resistance in developing countries. New York: Springer; 2010.
3. Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC. SEN-TRY antimicrobial surveillance program report: latin american and brazilian results for 1997 through 2001. *Braz J Infect Dis.* 2004;8(1):25-79.
4. Villegas MV, Kattan JN, Quinteros MG, Casellas JM. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamases in South America. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl 1:154-8.
5. De Lencastre H, Oliveira D, Tomasz A. Antibiotic resistant *Staphylococcus aureus*: A paradigm of adaptive power. *Curr Opin Microbiol.* 2007;10(5):428-35.
6. Maldonado N, Munera M, López J, Sierra P, Robledo C, Robledo J. Tendencias de la resistencia a antibióticos en Medellín y en los municipios del área metropolitana entre 2007 y 2012: resultados de 6 años de vigilancia. *Biomédica.* 2014;34(4):33-46.
7. Ospina S, Arbeláez M, Paniagua L, Peláez MC, Ramírez JC, Sánchez L, et al. Factores de riesgo para infección intrahospitalaria por bacterias multirresistentes a los antibióticos. *Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Medellín, junio 1998-junio 1999. Infectio.* 2002;6(1):27-40.
8. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med.* 2002;136(11):834-44.
9. Complejo Hospitalario de Cáceres. Protocolo de vigilancia de microorganismos multirresistentes. 2012.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory Detection of Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBLs). 2010.
11. Kazakova SV, Hageman JC, Matava M, Srinivasan A, Phelan L, Garfinkel B, et al. A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players. *N Engl J Med.* 2005;352(5):468-75.
12. CDC.gov. [Internet]. Atlanta: Guidance for control of carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) [consultado 20 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/index.html>.
13. Arroyave ML, Rendón LA, Montoya LM, González G. Infecciones asociadas al cuidado en la práctica clínica: prevención y

- control. Medellín: CIB (Corporación para Investigaciones Biológicas); 2011.
14. Instituto Nacional de Salud. Estado del arte de la resistencia bacteriana y la vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas al cuidado de la salud en Colombia. Bogotá (Colombia): Instituto Nacional de Salud; 2009.
 15. Instituto Nacional de Salud. Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. Protocolo de Vigilancia epidemiológica de Resistencia Bacteriana a los Antimicrobianos en el ámbito Hospitalario. Bogotá; 2012. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Paginas/protocolos.asp>
 16. Cardoso T, Ribeiro O, Aragão IC, Costa-Pereira A, Sarmento AE. Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare-associated infection: A large cohort study. *BMC Infect Dis.* 2012;12(1):375.
 17. Pop-Vicas AED, Agata EMC. The rising influx of multidrug-resistant gram-negative bacilli into a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis.* 2005;40(12):1792–8.
 18. O’Fallon E, Kandel R, Kandell R, Schreiber R, D’Agata EMC. Acquisition of multidrug-resistant gram-negative bacteria: Incidence and risk factors within a long-term care population. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(11):1148–53.
 19. Lim CJ, Cheng AC, Kennon J, Spelman D, Hale D, Melican G, et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms and risk factors for carriage in long-term care facilities: A nested case-control study. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(7):1972–80.
 20. Humphreys H, Newcombe RG, Enstone J, Smyth ETM, McIlvenny G, Fitzpatrick F, et al. Four country healthcare associated infection prevalence survey 2006: Risk factor analysis. *J Hosp Infect.* 2008;69(3):249–57.
 21. Wei Dong Z, Bang Long L. The analysis of multidrug resistance and risk factors of ventilator-associated pneumonia caused by gram negative bacteria. *Prog Mod Biomed.* 2010;10(8):1487–90.
 22. Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Grupo Nacional de Vigilancia Epidemiológica en Cuidados Intensivos (GRUVECO). Epidemiología de las infecciones en las unidades de cuidados intensivos de Colombia. Bogotá (Colombia): GRUVECO; 2008.
 23. Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, Badhe AS, Rasitha D, Parija SC. Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: Role of multi-drug resistant pathogens. *J Infect Dev Ctries.* 2010;4(4):218–25.
 24. Harinstein L, Schafer J, D’Amico F. Risk factors associated with the conversion of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization to healthcare-associated infection. *J Hosp Infect.* 2011;79(3):194–7.
 25. Acosta S. Manual de control de infecciones y epidemiología hospitalaria. 1.ª ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2011.

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae. Tipo de bacteria que realiza su contagio en los hospitales. Se trata de un microorganismo que muestra resistencia contra muchos antibióticos, por lo que se la ha asignado dentro del grupo de las 'superbacterias'. Especie de mayor relevancia clínica dentro del género bacteriano Klebsiella, compuesto por bacterias Gram negativas de la familia Enterobacteriaceae, que desempeñan un importante papel como causa de las enfermedades infecciosas oportunistas. El género fue llamado así en honor a Edwin Klebs, un microbiólogo alemán de finales del siglo XIX.

Klebsiella pneumoniae



Especie de mayor relevancia clínica dentro del género bacteriano Klebsiella, compuesto por bacterias Gram negativas de la familia Enterobacteriaceae

Otros nombres

Bacilo de Friedländer

Clasificación Científica

Nombre científico

Klebsiella pneumoniae

Reino:

Bacteria

Filo:

Proteobacteria

Clase:

Gammaproteobacteria

Orden:

Enterobacterales

Familia:

Enterobacteriaceae

Género:

Klebsiella

Especie:

K. pneumoniae, (Schroeter 1886)
Trevisan 1887

Sumario

- 1 Origen de la bacteria
 - 1.1 Cuadros clínicos
 - 1.2 Características generales
 - 1.3 Enfermedades causadas por la bacteria
 - 1.4 Causas y síntomas
 - 1.5 Diagnóstico y tratamiento
- 2 Fuentes

Origen de la bacteria

Fue descrita por Karl Friedländer, -bacteriólogo alemán- que descubrió una bacteria, agente de la neumonía, durante muchos años se conoció como el «bacilo de Friedländer».

El bacilo ahora conocido como *Klebsiella pneumoniae* son bacterias gram negativas, la asimilación y la fermentación de la lactosa se puede observar en el agar MacConkey donde las colonias son de color rosado y en el medio Kliger o TSI donde son Ácido/Ácido, es decir fermentador de la lactosa más producción de gas; y en la fermentación acetónica o prueba de Voges Proskauer son positivos. Por último, sus condiciones óptimas de cultivo son en agar nutritivo a 37 °C, pH de 7.0, presión osmótica de 1 atm.

Cuadros clínicos

Implicada principalmente en infecciones nosocomiales. Es el agente causal de infecciones del tracto urinario, neumonías, sepsis, infecciones de tejidos blandos, e infecciones de herida quirúrgica. Son especialmente susceptibles los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, neonatos, pacientes con EPOC, diabetes mellitus o alcohólicos.

Causa alrededor del 1% de las neumonías bacterianas y puede causar condensación hemorrágica extensa del pulmón. Además, en ocasiones provoca infección del aparato urinario y bacteriemia a partir de lesiones focales en pacientes debilitados que puede terminar con la vida del paciente. Algunas de las complicaciones más frecuentes son el absceso pulmonar y el empiema (es la acumulación de pus en la cavidad que se encuentra entre la pleura visceral y la pleura parietal (espacio pleural)).

También suele encontrarse en las infecciones de la toracotomía para realización de by pass o revascularización coronaria. Suele responder en estos casos al imipenem, 1 g IV cada 6 horas por 21 días + ciprofloxacina, 400 mg IV cada 12 h por 21 días, acompañado todo esto de enérgica cura diaria realizada por el cirujano cardiovascular y colocación de Intrasite Gel (hidrogel de carboximetilcelulosa) cada 2 o 3 días dentro del lecho de la herida cuando ya no hay más secreción.

Características generales

Klebsiella pneumoniae, actúa como un inmunoestimulante. Interactúan con las células inmunitarias desde la mucosa bucal en forma directa y despiertan una reacción inmunitaria más eficiente que otros productos inmunoestimulantes, lo que le confiere mayor capacidad inmunomoduladora.

Entre todas las especies de *Klebsiella*, (*K. pneumoniae*) es una cepa ampliamente estudiado. Según los resultados, se encapsula, es decir, una capa de polisacárido está presente fuera de la pared celular de la bacteria. Se puede sintetizar ATP (trifosfatos de adenosina) por la respiración aeróbica, pero también puede conmutar en una fermentación anaeróbica para obtener energía. Por lo tanto, es un anaerobio facultativo, y tiene una característica de ser tanto aeróbica como anaeróbica, dependiendo de la situación.

En cuanto a aislamiento de *K. pneumoniae* se refiere, se encuentra de forma natural en el suelo, el agua y las verduras (las coles, lechuga, vegetales de hojas verdes, etc.) Una parte beneficiosa con esta cepa bacteriana es la capacidad de fijar el nitrógeno atmosférico en una forma más útil para las plantas. Por lo tanto, es una bacteria diazotrófica. En los seres humanos, puede ser aislado del tracto piel, la faringe y gastrointestinal. Identificado como un común patógeno nosocomial, esta bacteria es responsable de causar diversas infecciones adquiridas en la comunidad.

Enfermedades causadas por la bacteria

Especies pertenecientes a los *Klebsiella* están en todas partes. Cuando se vuelven patógenos, estas bacterias se encuentran especialmente en el tracto respiratorio, intestinal y urogenital. Enfermedades causadas por *Klebsiella* incluye neumonía (una enfermedad inflamatoria de los pulmones), infecciones del tracto urinario (ITU), la espondilitis anquilosante (artritis inflamatoria degenerativa), septicemia (inflamación del cuerpo entero) e infecciones suaves del cuerpo en los seres humanos.

El propio nombre sugiere que esta cepa de *Klebsiella* género causa neumonía en los seres humanos, y la enfermedad se denomina neumonía por *Klebsiella*. Además de los pulmones, infecciones en las zonas intra abdominales y el tracto urinario también se reportan. De hecho, es la segunda más patógeno virulento, al lado de *Escherichia coli*, que causa infección del tracto urinario.

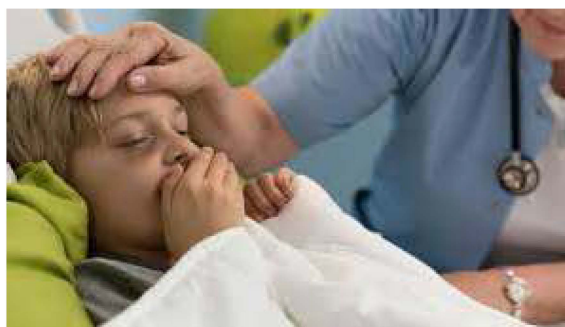
Normalmente afecta a las personas con el sistema inmunológico bajo como pacientes hospitalizados, pacientes diabéticos y personas con enfermedad pulmonar crónica. También, las personas que se entregan en el consumo excesivo de alcohol son más propensas a *K*.

Causas y síntomas

Es una bacteria de la flora bacteriana normal del tracto intestinal. Son las bacterias segunda más comunes en el intestino humano después de *Escherichia coli*. Cuando esta bacteria se las arregla para salir del intestino, que puede conducir a serios problemas de salud. Este patógeno oportunista se sabe que causan infecciones del tracto urinario, así como la enfermedad respiratoria grave, como neumonía. Una vez que consigue entrar en los pulmones, rápidamente se divide y da lugar a muchos síntomas perjudiciales.

Género *Klebsiella* es una parte de la tribu *Klebsiellae* que pertenece a la familia *Enterobacteriaceae* bacteriana. Son bacterias no móviles y en forma de varilla. Son Gram-negativas, bacterias encapsuladas. La cápsula que cubre una célula *Klebsiella* les ayuda a proporcionar resistencia a muchos antibióticos. Estas bacterias tienen dos tipos de antígenos en la superficie de la célula.

Estos antígenos incluyen el lipopolisacárido (antígeno O) y el polisacárido capsular (antígeno K). Hay alrededor de 9 antígenos O y 77 antígenos K presente en una célula *Klebsiella*. Esto ayuda a dividir el organismo en diferentes serotipos sobre la base de la antigenicidad. Entre las diferentes especies del género *Klebsiella*, *Klebsiella pneumoniae* es la especie bacteriana más médicamente importantes. *Klebsiellae* son organismos omnipresentes y son capaces de colonizar el tracto gastrointestinal faringe, así como la piel.



Personas con síntomas de *Klebsiella*

Infección es causada cuando el organismo es capaz de entrar en los pulmones. Ganan entrada en el cuerpo por el consumo de verduras sin lavar y beber agua contaminada. La mayoría de las veces, una infección *Klebsiella pneumoniae* es muy común en pacientes con enfermedades subyacentes como la diabetes, enfermedades pulmonares crónicas, los alcohólicos crónicos, etc. Es principalmente una infección nosocomial que se produce en los pacientes hospitalizados con el sistema inmune debilitado.

Una vez *Klebsiella pneumoniae* entra en los pulmones, causa muchos cambios destructivos en los pulmones. Esto conduce a la necrosis, inflamación, hemorragia, etc. de los tejidos pulmonares. Esto conduce a la producción de una muy gruesa, moco gelatinoso que se llama “grosella esputo jalea”.

La rápida destrucción del tejido pulmonar es el factor distintivo para *Klebsiella pneumoniae* infección. Inicialmente, *Klebsiella pneumoniae* causará una fiebre alta repentina. Esta fiebre es generalmente más de 103 ° F. La fiebre se acompaña de otros síntomas como escalofríos y mareos. El paciente también expectora el esputo espeso grosella gelatina. El esputo puede mostrar rastros de sangre.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico comienza a partir de la clínica; en los casos de neumonía, es especialmente útil el estudio radiográfico. El diagnóstico definitivo lo obtenemos a partir del cultivo de muestras obtenidas de las mucosas del tracto respiratorio superior.

No se recomienda el uso de penicilinas, cefalosporinas (todas las generaciones), monobactams y carbapenems independientemente de la sensibilidad in vitro. Opciones de tratamiento (requieren demostrar sensibilidad): agentes no beta-lactámicos.

Fuentes

- Artículo: Qué es *klebsiella pneumoniae*?. En el sitio: [www.20minutos.es](https://www.20minutos.es/noticia/3397474/0/que-es-klebsiella-pneumoniae/) (<https://www.20minutos.es/noticia/3397474/0/que-es-klebsiella-pneumoniae/>). Consultado el 31 de octubre de 2018.
- Artículo: La bacteria preocupante resistente a todos los antibióticos. En el sitio: [www.infobae.com](https://www.infobae.com/salud/2017/01/18/klebsiella-pneumoniae-la-preocupante-bacteria-resistente-a-todos-los-antibioticos/) (<https://www.infobae.com/salud/2017/01/18/klebsiella-pneumoniae-la-preocupante-bacteria-resistente-a-todos-los-antibioticos/>). Consultado el 31 de octubre de 2018.
- Artículo: *Klebsiella pneumoniae*. En el sitio: [www.salud180.com](http://www.salud180.com/sustancias/klebsiella-pneumoniae/) (<http://www.salud180.com/sustancias/klebsiella-pneumoniae/>). Consultado el 31 de octubre de 2018.
- Artículo: La neumonía es contagiosa. En el sitio: [microbiologia2a.blogspot.com](http://microbiologia2a.blogspot.com/2013/04/klebsiella-pneumoniae.html/) (<http://microbiologia2a.blogspot.com/2013/04/klebsiella-pneumoniae.html/>). Consultado el 31 de octubre de 2018.

Obtenido de «https://www.ecured.cu/index.php?title=Klebsiella_pneumoniae&oldid=3218390»

RESPONSABILIDAD CIVIL POR INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS¹

NOSOCOMIAL INFECTIONS AND CIVIL LIABILITY

JOSEFINA TOCORNAL COOPER²

RESUMEN: Los establecimientos de salud tienen a su cargo la prevención y control de las infecciones intrahospitalarias. La tendencia de la jurisprudencia chilena ha sido proclive a indemnizar los daños ocasionados por este tipo de infecciones. Aunque se condene civilmente al establecimiento, en general no se lo hace a través de la instauración de una responsabilidad objetiva –aunque incluso erróneamente se le denomine así– sino mediante otros mecanismos jurídicos que benefician a la víctima y la favorecen en definitiva judicialmente, como un entendimiento objetivo de la culpa, el establecimiento de presunciones de culpa y relación causal, la invocación de la culpa infraccional o los criterios jurídicos *res ipsa loquitur* y *prima facie*. El daño no basta. Si jurídicamente no se establece de algún modo la culpa y la relación causal la víctima deberá soportar sus propios daños.

Palabras clave: Infecciones intrahospitalarias, infecciones nosocomiales, responsabilidad objetiva, responsabilidad subjetiva, presunción de culpa, culpa infraccional, *res ipsa loquitur*, *prima facie*, evitable, previsible.

ABSTRACT: The Health Institutions are in charge of prevention and control of the Nosocomial Infections. The tendency of the Chilean jurisprudence has been to compensate damages caused by this kind of infections. Even though the Health Establishment might be condemned by a civil action, in general the rulings are not founded in strict liability standard –even if erroneously under that name– but by means of others judicial reasoning which benefit the victim and produce the same result, like an objective understanding of negligence, the establishing of presumptions of fault and cause-effect relationship, the breach of duty or the legal criteria *res ipsa loquitur* and *prima facie* evidence. To prove damages is not enough. If negligence or the cause-effect relationship between the illicit act or omission and the damages are not legally established or proved, the victim must bear his or her its own damages.

Key words: Nosocomial Infections, strict liability, liability, presumptive evidence, breach of duty, *res ipsa loquitur*, *prima facie* evidence, avoidable, foreseeable.

1. INTRODUCCIÓN

Se estima que en el mundo un 5% de los pacientes que ingresan a hospitalizarse adquieren una infección en el establecimiento de salud o como resultado de haber concurrido a él. Más aún, la tendencia indica que las infecciones intrahospitalarias³ aumentarán en el tiempo⁴. Las nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas, muchas de ellas invasivas, y el cambio del perfil demográfico con tendencia al envejecimiento de la población, han aumentado los riesgos de infecciones intrahospitalarias⁵. No es de extrañar entonces que los tribunales de justicia deban lidiar día a

día con juicios que involucran daños causados por estas infecciones, llamadas también infecciones nosocomiales.

En Chile desde 1982 existe un programa nacional dirigido por el Ministerio de Salud que tiene por objeto disminuir las infecciones intrahospitalarias y sus regulaciones se aplican a todos los establecimientos de salud, públicos o privados⁶.

Un médico experto en el tema se pregunta: “¿Es lícito que por falta de organización, negligencia o desaprensión temeraria, una persona que busca la mejoría o alivio de una dolencia contraiga otra enfermedad en el mismo establecimiento donde se supone su recuperación, incluso repercusiones para su salud, que eventualmente pueden llevarle a la muerte?”⁷.

Para la salud pública lo importante es reducir el riesgo de infecciones intrahospitalarias para proteger a los pacientes, empleados del establecimiento de salud⁸, estudiantes del área de la salud y visitas⁹. Para la ciencia jurídica el foco del asunto es otro. Dada ya una infección de este tipo con resultados dañosos. ¿Quién responde civilmente y por qué? ¿Tiene el paciente el deber jurídico de soportar dicho daño, siguiendo la regla general de la vida en sociedad donde cada uno se hace cargo de sus propios daños? ¿En qué situaciones debiera trasladarse ese deber jurídico al establecimiento de salud o incluso al médico?

Se analizará el concepto de infección intrahospitalaria para seguir con las cuestiones debatidas en doctrina sobre el derecho aplicable. Luego procederemos a analizar el fundamento, función y estructura que nos revela en este tema la responsabilidad civil, a la luz de la legislación y jurisprudencia nacional. A largo del trabajo nos referiremos a ciertas soluciones dadas en el extranjero como contrapunto a lo resuelto y legislado hasta ahora en Chile.

2. CONCEPTO DE INFECCIÓN INTRAHOSPITALARIA

2.1 DEFINICIÓN

La experta en enfermedades infecciosas Dra. Cristina Ajenjo define las infecciones intrahospitalarias como “aquellos procesos infecciosos que ocurren durante la hospitalización de un paciente (48-72 horas postingreso) o después del egreso, cuando se encontraban presentes ni en incubación en el momento de la admisión, cualquiera que sea la causa que motivó la hospitalización. Este período incluye 30 días en caso de cirugía limpia, o hasta un año en caso de prótesis valvular u ortopédica siempre y cuando el agente causal sea compatible”¹⁰.

Desde la ciencia jurídica Barros define a las infecciones intrahospitalarias como las adquiridas por el paciente en la clínica u hospital con ocasión de una intervención médica, sin que sean atribuibles al desarrollo del riesgo terapéutico que supone esa operación o tratamiento. Afirma el autor que para los jueces el hecho que el paciente resulte dañado por una dolencia nueva y distinta a la que originó la visita a la institución, es una evidencia de la negligencia incurrida en el deber preventivo de cuidado que tiene toda clínica u hospital¹¹.

Podemos concluir entonces que las infecciones nosocomiales o intrahospitalarias son toda afectación de la salud general o localizada

adquirida por microorganismos durante la concurrencia o permanencia de un enfermo en el hospital, sea que sus síntomas se manifiesten durante su hospitalización o cuidados o después de ellos. Como señala el Dr. Vivanco, el origen de los microorganismos¹² puede ser exógeno o endógeno y los más frecuentes son las bacterias, virus, hongos, rickettsias y protozoos¹³.

2.2. SUJETO RESPONSABLE DE LA INFECCIÓN

Los factores de riesgo de una infección intrahospitalaria están relacionados al hospedero (paciente), el ambiente físico y la atención hospitalaria¹⁴. Respecto del paciente los factores son difícilmente modificables ya que dicen relación con la edad, sexo, estado nutricional, nivel socioeconómico, peso al nacer, estilo de vida, etc. En cuanto al ambiente son fuentes potenciales de infecciones intrahospitalarias, entre otros, el aire, el agua, las superficies, los objetos y los desechos hospitalarios. Los factores ambientales si entran en contacto con un hospedero vulnerable pueden ocasionar este tipo de infecciones. La cuestión es que el ambiente físico y la atención hospitalaria pueden y deben modificarse por el establecimiento de salud, quien debe seguir las recomendaciones vigentes de la autoridad sanitaria en relación a la prevención y control de las IIH.

Las medidas de prevención y control son de cargo del establecimiento de salud, pues recaen en el personal del hospital o clínica. Estas precauciones en la atención de salud pueden ser estándares¹⁵ o específicas¹⁶. Las medidas estándares son el lavado de manos¹⁷, el uso de guantes, la protección ocular, el uso de delantal y la disposición adecuada de material cortopunzante. Las medidas específicas son tres: las denominadas de precaución aérea o respiratoria (el agente patógeno se esparce en partículas pequeñas), la precaución de gotitas (el agente patógeno se esparce en partículas grandes) y la precaución de contacto. La precaución aérea o respiratoria consiste en el aislamiento aéreo con habitación individual a puerta cerrada, aire en la pieza con presión negativa y uso obligatorio de mascarilla cada vez que se atienda al paciente¹⁸. La precaución de gotitas requiere pieza individual idealmente o, en caso de no ser posible, con separaciones por cortinas, se entiende que a una distancia superior de un metro entre una y otra cama. Dado que el alcance de estas partículas no va más allá de un metro, el uso de mascarilla solo es necesario cuando se está a menos distancia que esta del paciente¹⁹. La precaución de contacto se usa en pacientes infectados por microorganismos de contagio directo o indirecto y son epidemiológicamente importantes para el establecimiento de salud por ser multirresistentes; requiere el uso de guantes, delantal limpio y uso de instrumental exclusivo en la unidad de cada paciente²⁰.

El establecimiento de salud tiene en su seno dos de los tres agentes de las infecciones intrahospitalarias y además, los medios humanos y materiales para prevenir y controlar estas infecciones. Sin embargo, siempre debe tenerse presente el contexto y las condiciones particulares del caso, la culpa de la víctima o bien ciertas condiciones particulares del hospedero, que en definitiva pueden configurarse en causas ajenas a las acciones de salud de la institución o en concausas de las infecciones. En

un caso resuelto por la Corte Suprema se evidencia la importancia de estos factores. Se libera al prestador de salud de toda responsabilidad por no haberse acreditado el nexo causal entre la atención recibida y la muerte del trabajador por infección de una herida “tipo colgajo” en su dedo meñique. En efecto, el hecho que la herida se produjera en un ambiente de alta contaminación bacteriana como un matadero, el incumplimiento de la víctima de efectuarse curaciones diarias en la herida y su alcoholismo favorecieron el rechazo de la demanda de indemnización de perjuicios interpuesta por sus herederos contra el establecimiento de salud²¹.

Todo establecimiento de salud está obligado a emplear la debida diligencia en advertir los riesgos propios del hospedero y tomar las medidas necesarias para que el paciente sea reforzado o protegido, justamente para no contraer una infección de este tipo. Es distinto un paciente cuyo estado general es sano a uno inmunocomprometido²². El contexto del caso deberá llevar al juez a decidir si se tomaron las medidas de prevención adecuadas dado el estado de salud en que se recibió la paciente en el establecimiento. Es por ello sumamente relevante entender la ciencia médica en el caso antes de aplicar la ciencia jurídica.

El ambiente del hospital y la atención hospitalaria son de cargo del establecimiento de salud. Lo anterior no significa que no pueda existir personal del hospital o infractores individualizados que hayan atentado contra las normas de prevención o control. Sin embargo, frente a la víctima, debe responder el establecimiento de salud²³. Luego, de ser el caso y de conformidad al artículo 2325 del Código Civil, el establecimiento tendrá derecho a ser indemnizado por el infractor. La dificultad se encontrará en la relación causal, pues le será difícil acreditar al establecimiento que fue justamente la infracción del médico, enfermera u otro funcionario la que causó la infección en la víctima y su consecuente daño. Sin perjuicio de lo anterior, como veremos más adelante, los criterios objetivadores de la culpa, que juegan en contra del establecimiento frente a la víctima, pueden operar a su favor cuando sea demandante contra el funcionario infractor.

2.3 LO PREVISIBLE, LO EVITABLE Y EL CASO FORTUITO

2.3.1. *La previsibilidad desde la ciencia médica*

Las infecciones intrahospitalarias son para la ciencia médica previsibles y controlables. Tanto es así que los indicadores de IIH son considerados referentes de la calidad de la atención de salud prestada por el establecimiento²⁴.

Como señala el Ministerio de Salud “debe considerarse que el control de estas infecciones permiten mejorar simultáneamente la calidad de la atención y la productividad de los establecimientos, lo que las hace un muy buen indicador de la gestión de los hospitales”²⁵.

Ajenjo opina que “actualmente las IIH son consideradas como uno de los mejores indicadores de calidad de la atención debido a su frecuencia, la gravedad que conllevan, el aumento significativo de los costos que implica su ocurrencia y porque reflejan el resultado de acciones del equipo de salud, susceptibles de ser modificadas de acuerdo a estándares

vigentes. Se estima que un tercio de ellas pueden prevenirse con un programa adecuado de control de infecciones y de los casos médicos que generan acciones legales, hasta 25% puede corresponder a IIH”²⁶. En el mismo sentido, los infectólogos americanos Edmond y Wenzel señalan que de acuerdo a lo estudiado sobre eficacia de control de infecciones intrahospitalarias en hospitales americanos, se considera que hay un 32% menos de estas infecciones en establecimientos con programas activos de prevención en comparación con hospitales sin estos programas²⁷.

No se trata de un imprevisto imposible de resistir, es más, se tienen bastante claro los factores de riesgo y las precauciones más efectivas para impedir su aparición o controlar su evolución. Se trata de aquellas variables tan sensibles a las buenas prácticas que es un indicador de la calidad de atención de salud. En este sentido es ilustrativo lo que señala Pyrek²⁸ en cuanto a que en los últimos años se ha comprobado que la cifra de un tercio de IIH que pudieran prevenirse es mucho mayor, en especial, en aquellas áreas donde más se presentan estas infecciones: herida quirúrgica, ventiladores asociados a *pneumonia*, líneas centrales en enfermedades del torrente sanguíneo e incluso en infecciones por *staphylococcus aureus* donde la tasa de prevención se ha visto en 50%, 80% e incluso 90%.

Es por razones de salud pública deben declararse como *combatibles* estas infecciones, pues declarar lo contrario –que son *incombatibles*– eliminaría en los hospitales los incentivos para implementar regulaciones internas de prevención, control y erradicación de las mismas.

El estado actual de la ciencia médica nos indica, entonces, que si bien no son completamente evitables, son mucho más evitables de lo que se estimaba. Muchas veces el asunto pasa por decisiones económicas del establecimiento de salud ya que “en apariencia” invertir en prevención y control de IIH no es tan rentable como otros destinos de inversiones²⁹.

2.3.2. LA PREVISIBILIDAD DESDE LA CIENCIA JURÍDICA

El artículo 45 del Código Civil define el caso fortuito o fuerza mayor como “el imprevisto a que no es posible resistir, como un naufragio, un terremoto, el apresamiento de enemigos, los actos de autoridad ejercidos por un funcionario público, etc.”. Si para la ciencia médica las infecciones intrahospitalarias son previsibles y pueden en gran medida ser prevenidas y controladas nos encontramos en la ciencia jurídica ya fuera de la posibilidad de calificarlas como caso fortuito o fuerza mayor³⁰.

¿Cómo saber si la infección de un paciente era de aquellas que se podían evitar? La cuestión es relevante por la limitación de indemnización a que se refiere el inciso segundo del artículo 41 de la mencionada Ley AUGE³¹, que en su título III denominado “De la responsabilidad en materia sanitaria”, establece “que no serán indemnizables los daños que se deriven de hechos o circunstancias que no se hubieran podido prever o evitar según el estado de los conocimientos de la ciencia o de la técnica existentes en el momento de producirse aquellos”³².

Las infecciones intrahospitalarias son previsibles, pero también es cierto que no son completamente evitables. Una consecuencia legal de la previsibilidad es que el daño moral que ocasione una IIH es indemnizable en sede contractual según las reglas generales³³.

La Corte Suprema ha considerado las infecciones intrahospitalarias como previsibles y, por tanto, combatibles. Por una parte, se considera previsible que un paciente, dadas sus características, pueda contraer una infección intrahospitalaria y, por otra, se consideran también previsibles determinados daños que pueden asociarse al paciente de estas infecciones³⁴.

Ahora bien, la previsibilidad del evento de la IIH –exigencia que sirve para calificar de culposa la conducta del establecimiento– no debe confundirse con la previsibilidad del daño que causa. Como señala Barrientos³⁵, no son lo mismo.

2.3.2. Previsibilidad y evitabilidad

No es el análisis de la previsibilidad el que es determinante para configurar la responsabilidad civil por las IIH, desde que la ciencia médica las considera previsibles. La cuestión es que previstas ellas y tomadas todas las medidas de prevención, qué sucede jurídicamente si ellas resultan inevitables.

Para calificar una IIH de inevitable, y con ello mantener a la víctima con el deber jurídico de soportar sus propios daños, el tribunal debe formarse la convicción que el establecimiento actuó diligentemente dada las circunstancias. Como veremos, el entendimiento de la culpa se ha objetivado en ciertos eventos aliviando la carga probatoria de la víctima, siendo en estos casos de “culpa evidente” el establecimiento el que deberá probar su diligencia.

Nuestra opinión es que la cuestión de quien debe asumir la responsabilidad civil por las IIH debe ser dejada a la apreciación judicial del caso. El tribunal deberá estudiar los antecedentes médicos y ponderar los distintos factores.

La culpa de la víctima debe tenerse en consideración al momento de conceder o determinar el monto de una indemnización, pues de conformidad al artículo 2330 del Código Civil la apreciación del daño está sujeta a reducción si quien lo ha sufrido se expuso a él imprudentemente.

La gravedad de la víctima a la fecha del ingreso al hospital es una moneda de dos caras. En efecto, si un paciente ingresa ya grave tiene debilitado de por sí su sistema defensivo, siendo extremadamente vulnerable a las infecciones³⁶. El establecimiento deberá obrar con la prolijidad que el enfermo requiere, pero habiendo sido atendido el paciente con un proceso de atención de salud impecable no puede imputarse negligencia a la clínica u hospital por el hecho de su muerte o daños relevantes por una IIH, por cuanto si bien se previnieron adecuadamente los riesgos actuando diligente y concordantemente a las características de riesgo del paciente no se pudo evitar el daño.

Por otra parte, debe tenerse en consideración el cumplimiento o incumplimiento por parte del establecimiento y del personal que de él depende de todas las normativas y regulaciones destinadas a prevenir y controlar las IIH, las que estimamos deben considerarse como parte de la *lex artis*. Si no se cumplió la normativa aplicable al caso, incluyendo lo referente a IIH, entonces el establecimiento no tomó todas medidas como lo debiese haber hecho una institución diligente. No es posible calificar al

daño consecuente como de inevitable, por lo que la institución de salud deberá responder en base a las reglas generales de la responsabilidad subjetiva. Probablemente será un fallo condenatorio al establecimiento de salud fundado en la culpa infraccional.

Si se tomaron todas las medidas de prevención y cuidado acordes al contexto, a la situación del paciente y al estado de la ciencia, y de todos modos aparece la infección y el daño, pues solo entonces se tratará de un hecho que se puede calificar de inevitable y que no da derecho a indemnización, por lo que la víctima se encontrará en el deber jurídico de soportar su daño

2.4 CONCEPTO UNITARIO

El programa nacional contra las infecciones intrahospitalarias es obligatorio para todos los hospitales y clínicas, públicos o privados³⁷. Es que no hay nada que evidencie más nuestra igualdad, que nuestra naturaleza humana, sujetos de rey a paje a las mismas enfermedades y dolores corporales.

Los establecimientos de salud deben contar con un comité de IIH. Este órgano interno debe velar por el cumplimiento de las disposiciones sanitarias al interior del establecimiento de salud, pero puede establecer actuaciones más exigentes que las exigidas por la autoridad sanitaria en base a la autonomía de la voluntad de que goza por su naturaleza de persona jurídica. Es probable que los servicios de salud del sistema público descansen en satisfacer los requerimientos mínimos obligatorios exigidos por la autoridad sanitaria, pero los establecimientos privados están facultados a ajustar sus bienes y servicios de forma más exigente a la normativa indicada.

La Sociedad Chilena de Control de Infecciones y Epidemiología hospitalaria tiene por lema corporativo “proteger al paciente, proteger al equipo de salud y promover la calidad en todas las acciones de la salud”³⁸. Promueven en el territorio nacional, sin discriminar entre establecimientos públicos o privados, el conocimiento, desarrollo y aplicación de las disciplinas relacionadas con la prevención y el control de las IIH.

El ataque a los microorganismos patógenos debe ser conjunto y sistemático y no se justifica una diferente normativa referente a IIH dependiendo si el prestador es público o privado.

3. DERECHO APLICABLE

Una primera dificultad que encontramos en el tema de las infecciones intrahospitalarias es el derecho aplicable. En efecto, los hospitales públicos son dependientes de los Servicios de Salud³⁹ y por ello nos enfrentamos a la cuestión de la responsabilidad del Estado. A las clínicas privadas por su parte, no hay duda, se les aplica el derecho civil como asimismo toda normativa de orden público.

En cuanto a su especificidad, la primera normativa aplicable y obligatoria sobre el tema de las infecciones intrahospitalarias para todos los establecimientos de salud, públicos o privados, son las circulares emanadas del Ministerio de Salud⁴⁰. Es también obligatorio para ambos tipos de instituciones de salud el Reglamento de hospitales y clínicas, que

dejó atrás la idea que el hospital es público y la clínica privada; la distinción entre clínica y hospital dice relación con los servicios diferenciados ofrecidos por el establecimiento y la forma en que ellos se organizan⁴¹.

En cuanto al derecho general aplicable Pizarro piensa que no es justificable tener dos órdenes de responsabilidad –uno para hospitales públicos basado en derecho constitucional y administrativo y otro para clínicas privadas, bajo la normativa civil– ya que el daño tiene su origen en similares hechos y similares personas naturales involucradas⁴².

La Ley 19.966, en su artículo 38 señala que los órganos de la administración del Estado en temas sanitarios son responsables por los daños que causen a particulares por la falta de servicio. Es el afectado quien debe probar que el daño se produjo por una acción u omisión del órgano del Estado mediando una falta de servicio. Es decir no basta con probar el daño, se debe acreditar también la acción u omisión y la relación causal. Además, los hechos, según el criterio del tribunal, deben ser calificados como una falta de servicio.

Nuestros tribunales de justicia han sido erráticos en señalar un derecho aplicable⁴³. En ciertos casos han resuelto demandas contra los servicios de salud en base al artículo 38 de la Constitución Política de la República y al artículo 4 de la Ley 18.575 sobre Bases Generales de la Administración del Estado, conocida como Ley de Bases, estimando que la responsabilidad del Estado es de naturaleza objetiva, por lo que no es necesario que se pruebe la culpa en el autor material del daño⁴⁴. En otras ocasiones, pese a seguir un análisis de derecho público, incorporan clasificaciones de responsabilidad civil contractual⁴⁵ o civil extracontractual. Incluso hay jurisprudencia en que pese a que el demandante funda su demanda en el artículo 2314 del Código Civil, la Corte Suprema⁴⁶ invoca la doctrina *iura novit curia*, y decide un derecho aplicable no invocado por el actor. Hay sentencias que señalan que, mediando un vínculo entre el paciente, la mutual y el hospital existe una estipulación en favor de otro⁴⁷ o bien la considera una relación como la del empresario con sus dependientes⁴⁸.

Los modelos de atribución de responsabilidad que coexisten en todos los sistemas son de responsabilidad por negligencia y de responsabilidad objetiva. Pero cualquiera de los modelos de atribución deben ser llenados de contenidos por el derecho civil. En efecto, es el derecho civil el orden llamado a dar contenido a las cuestiones de responsabilidad patrimonial, aunque involucre a un órgano del Estado, como en este caso los servicios de salud. Como señala Barros no es posible construir la responsabilidad del Estado sin conexión con el derecho civil y solo en base a ideas generales expresadas en la Constitución⁴⁹, aunque la responsabilidad de las clínicas se funde en la culpa civil y la de los hospitales públicos en la falta de servicio⁵⁰.

4. FUNDAMENTO DE LA RESPONSABILIDAD SANITARIA POR INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS. UNA MODERNA COMPRENSIÓN DE LA CULPA

La doctrina nacional está conteste en que la responsabilidad fundada en la culpa o el dolo es la regla general y el estatuto supletorio como factor de atribución de responsabilidad⁵¹. La jurisprudencia también ha sostenido que la regla general es que el fundamento de la responsabilidad sea la culpa o el dolo, salvo que una norma especial disponga lo contrario. Así lo ha expresado nuestro máximo tribunal al señalar que “el ordenamiento jurídico no encierra disposiciones de carácter general que establezcan responsabilidades objetivas para los particulares o el Estado y que, por ende, esta clase de responsabilidad requiere de una declaración explícita del legislador que describa las circunstancias precisas que puedan generarla”⁵².

Ahora bien, como señala Domínguez Hidalgo⁵³, la mirada del presente a las reglas referentes a la culpa del Código Civil difieren al sentido original de las mismas a la fecha de dictación del código. Como opina la autora, la responsabilidad se ha objetivado en nuestro país por vía legislativa y por vía jurisprudencial. Pese a que los tribunales señalen que la objetivación solo puede establecerse por legislación expresa y especial, en la práctica se observa que el desempeño judicial se ha desentendido de su doctrina y la nueva mirada judicial produce la objetivación de la responsabilidad al interpretar a favor del demandante normas sobre la culpa que clásicamente fueron interpretadas en beneficio del demandado. Como se verá, estimamos que en materia de responsabilidad de clínicas y hospitales se han dado señales de una objetivación de la culpa por parte de nuestra jurisprudencia. Esta nueva mirada, que según la civilista se ha producido en todos los sistemas, ha generado nuevos criterios de interpretación de las presunciones de negligencia, así como nuevas clasificaciones de culpa.

El artículo 41 de la Ley 19.966 dispone que “la indemnización por el daño moral será fijada por el juez considerando la gravedad del daño y la modificación de las condiciones de existencia del afectado con el daño producido, atendiendo su edad y condiciones físicas”. Esta norma consideramos no altera el fundamento subjetivo de la responsabilidad civil como regla general en Chile, aunque nos enfrentemos a una infección intrahospitalaria. Se trata de una indicación legislativa que debe ser considerada por el juez después del paso lógico de haber establecido la procedencia de indemnización y para los efectos de determinar o “fijar” el *quantum* de la indemnización en lo que se refiere al ítem daño extrapatrimonial. Sin embargo, si es cierto que esta norma refleja como la mirada nacional se compenetra con las tendencias mundiales que justifican el cambio de nombre de responsabilidad civil a derecho de daños⁵⁴.

Como señala Tapia, es posible identificar una tendencia comparada a la objetivación de la responsabilidad de los establecimientos de salud en contraposición a la responsabilidad de los médicos que sigue amparada solo en la culpa⁵⁵. Opina el autor que en Chile este fenómeno se da por la severidad para apreciar las defensas del empresario (establecimientos privados de salud) cuando invoca el artículo 2320 del Código Civil y derechamente la tesis de la responsabilidad objetiva sustentada en materia de responsabilidad del Estado que alcanza a sus servicios de salud en cuanto órganos públicos.

Es nuestra opinión que algunos fallos chilenos traslucen la aplicación

de nuevas nociones de culpa o de estas “modernas herramientas probatorias” como les dicen en España⁵⁶. Analizaremos los conceptos de culpa infraccional y culpa anónima así como las presunciones de culpa, el criterio *prima facie* y el criterio *res ipsa loquitur*.

4.1. CULPA INFRACCIONAL

Se aprecia en la jurisprudencia un nivel de objetivación en la noción clásica de culpa al que la doctrina ha denominado *culpa infraccional*. Según Barros, se refiere a la infracción de ciertos deberes de cuidado ordenados por el legislador (u otra autoridad normativa como lo sería el Ministerio de Salud con sus circulares para prevenir y controlar las infecciones intrahospitalarias), o las infracciones a costumbres o usos normativos (*Lex Artis*) y la infracción a aquellos deberes de cuidado definido por el juez⁵⁷.

En todo caso, la diligencia no se agota en el cumplimiento de ciertas normas o preceptos ya que la “conducta de una persona prudente está regida por el correcto discernimiento de los riesgos y no solo por la letra de la ley”⁵⁸. No basta cumplir con las normas obligatorias, usos y costumbres para ser diligente; puede que las circunstancias requieran ser más exigente en el actuar.

Estos casos de infracciones a deberes de cuidado son un elemento objetivador por cuanto “si se ha incurrido en infracción a una norma legal o reglamentaria el acto es tenido por culpable sin que sea necesario entrar en otras calificaciones”⁵⁹.

En un caso en que se condenó al Servicio de Salud de Valdivia el máximo tribunal señala que “hubo negligencia o culpa por parte del Servicio de Salud de Valdivia al infringir la reglamentación interna existente en el Hospital Base referente al manejo de los desechos de material contaminado provenientes de los distintos servicios de dicho centro”⁶⁰.

La violación de una norma o estándar escrito también ha sido relevante en otros países para acreditar la negligencia. En Louisiana en *Pederson v. Dumouchel*⁶¹ se usó anestesia general para reducir una fractura de mandíbula. Una cirugía dental, no vitalmente urgente, sin la presencia y supervisión de un médico, iba contra de las reglas de la institución de salud cuestionada. “*It is negligence as a matter of law for a hospital to permit a surgical operation upon a patient under a general anesthetic without the presence and supervision of a medical doctor*”.

En todo caso, en Estados Unidos se ha tendido a considerar esta culpa infraccional más como negligencia de la institución (*corporate negligence*) que como responsabilidad vicaria (*respondeat superior*) que son las dos teorías que explican la naturaleza jurídica de la responsabilidad de una clínica u hospital en el sistema americano (*hospital liability*)⁶².

Como señala la autora americana Margaret Jasper⁶³ un método para probar si el cuidado prestado al paciente era el adecuado es examinar si el proveedor de los servicios de salud cumplió con los estándares de cuidado, regulaciones, políticas, estatutos, reglamentos internos, códigos sanitarios, normas estatales y otras normas aplicables al caso concreto.

El asunto tampoco es tan simple como omitir dictar la regulación interna para evitar responsabilidad. La vía de menos reglas menos culpa no es correcta. En un caso de Pennsylvania *Tonsic v. Wagner*⁶⁴ se estableció que el hospital era negligente por no haber emitido una regla interna que estableciera como obligatorio un conteo de instrumental pre y postoperatorio para evitar que los cirujanos olvidaran útiles dentro de los pacientes.

4.2 CULPA ANÓNIMA

Otro mecanismo objetivador de la responsabilidad de los establecimientos de salud lo constituye la culpa anónima, también llamada culpa difusa, culpa del dependiente anónimo o culpa indeterminada. Se estima que no es necesario que la víctima identifique o demande en concreto al dependiente causador del daño, sino que basta probar que alguien dentro de la organización de la clínica u hospital incurrió en culpa y que ello causó un daño⁶⁵. Como señala Tapia⁶⁶ la negligencia se atribuye a la organización empresarial en su conjunto.

La jurisprudencia nacional⁶⁷ ha entendido que las normas señaladas en los artículos 2320 y 2322 del Código Civil solo requieren acreditar que la lesión del paciente se produjo mientras se encontraba hospitalizado en la clínica demandada. Para condenar civilmente al hospital basta probar que alguien dentro de la organización hospitalaria incurrió en culpa y que dicha negligencia fue la causa del daño⁶⁸.

En Francia la responsabilidad de los hospitales públicos es fundada en una culpa anónima. La regla general la señala Le Tourneau: *“L'établissement d'une faute de service est une condition nécessaire pour engager la responsabilité de l'administration dans les régimes de droit public fondés sur la faute. Distinguée de la faute personnelle de l'agent, la faute de service est une faute anonyme qui s'apprécie indépendamment de l'agent qui l'a commise*⁶⁹”. Sin embargo, en materia de infecciones intrahospitalarias existe en Francia una normativa especial y la responsabilidad en este tema es objetiva, lo que constituye una excepción a la regla general de responsabilidad por culpa en la responsabilidad civil francesa.

4.3. PRESUNCIONES DE CULPA

Los tribunales en Chile no han permitido en la práctica a la clínica u hospital defenderse probando que “con la autoridad y el cuidado que su calidad le confiere y prescribe no hubiere podido impedir el hecho” (artículo. 2320 inciso final del Código Civil)⁷⁰.

Incluso se ha estimado que la elección por parte del paciente de un equipo médico particular no exonera al hospital demandado de su responsabilidad. Basta el hecho que la víctima fallezca producto de una infección intrahospitalaria para considerarlo responsable por parecer evidente la negligencia y falta de cuidado en la mantención de las condiciones sanitarias del establecimiento⁷¹.

Pizarro comenta la jurisprudencia nacional destacando que “existe una jurisprudencia uniforme que establece la procedencia directa de la clínica, la cual puede verificarse de manera independiente de la culpa o

negligencia de su personal médico o auxiliares; por ejemplo, por infecciones intrahospitalarias o nosocomiales o por falta en la organización”⁷². Pero dado que la jurisprudencia puede ser cambiante es interesante lo planteado por Cárdenas quien sugiere introducir modificaciones legislativas que establezcan responsabilidad objetiva para “enfermedades nosocomiales y daños ocasionados por productos”⁷³.

En cuanto a la presunción por el hecho propio⁷⁴, estimamos que el artículo 2329 del Código Civil se puede invocar en la responsabilidad por IIH pero con excepcional cuidado. Esta norma puede usarse para atenuar la exigencia de certeza plena en la relación de causalidad entre la acción y el daño, tan difícil de probar en estos temas, por la complejidad misma de las acciones sanitarias como por las múltiples variables que conjugan el estado de salud de un paciente. La jurisprudencia, en casos similarmente complejos a lo sanitarios, ha requerido que existan al menos indicios claros y consistentes que permitan invocar el criterio *res ipsa loquitur* y aplicar esta presunción⁷⁵. En otro caso judicial, que tampoco trata de responsabilidad de tipo sanitaria, se estableció que cualquier perjuicio que provenga de haberse alterado el normal, rutinario y consecuencial desenvolvimiento de un determinado quehacer, trabajo o actividad, debe presumirse que proviene de dolo o culpa del agente en virtud de este artículo 2329⁷⁶. En el mismo sentido, la Corte Suprema⁷⁷ ha estimado que “del tenor del artículo 2329 del Código Civil se desprende que las circunstancias en que se producen ciertos daños revelan por sí mismas la existencia de algún grado de culpa o negligencia del agente, lo que explica que se establezcan ciertas presunciones de responsabilidad, que invierten el peso de la prueba, como cuando el daño deriva de haberse infringido el deber de adoptar las medidas de vigilancia tendientes a prevenir el daño”.

Consideramos, pues, que el artículo 2329 del Código Civil ha vuelto a ser entendido, al menos por cierta jurisprudencia, como lo comprendió Alessandri⁷⁸ y no vemos impedimento en que los raciocinios lógicos expresados por la jurisprudencia para unos casos pudieran en el futuro usarse para otros de responsabilidad sanitaria.

Dada la redacción de la disposición, es posible que habitualmente se conjuguen conjuntamente la presunción por el hecho propio⁷⁹ con algunos de estos criterios beneficiosos para las víctimas como la culpa anónima, el criterio *res ipsa loquitur* o el criterio *prima facie*⁸⁰. Sin embargo, para la aplicación de este artículo 2329 a las infecciones intrahospitalarias se debe ser muy riguroso. El contexto del caso debe ser analizado meticulosamente por el juez, debiendo informarse con la mayor profundidad posible de las características del paciente antes, durante y después de la atención, de la naturaleza de la infección y de la cronología y contenido de la acción de salud prestada. En efecto, en los pacientes inmunosupresivos si bien se puede identificar un patrón básico de riesgos a prevenir, los tipos y la gravedad de las complicaciones infecciosas resultan con frecuencia impredecibles⁸¹. En los pacientes con un estado de salud sano también existen ciertos microorganismos patógenos que permanecen latentes y sin manifestación siendo cualquier estímulo, como una acción de salud no vinculada, pero también una depresión o un resfrío una probable causa de reaparición, sintomatología y daños⁸².

4.4. CRITERIO *PRIMA FACIE*

El criterio *prima facie* significa que el sentenciador da por probada “a primera vista” y “de entrada” la culpa del demandado.

La Corte de Apelaciones de Concepción acogiendo la doctrina francesa adhiere a esta idea en ciertos casos de prácticas quirúrgicas sencillas o de curaciones corrientes donde el paciente “resulta afectado por graves secuelas que *prima facie* no pueden ser reconducidas a esa intervención”⁸³. En estos casos se considera que un daño anormal frente a intervenciones benignas pudiera alterar la carga de la prueba que pesa sobre el demandante, es decir, la víctima.

Es posible estimar que se usa ese criterio por la Corte Suprema al señalar que “frente al hecho cierto de que la víctima falleció a consecuencia de una infección intrahospitalaria, la existencia de negligencia y la falta de cuidado en la mantención de las adecuadas o debidas condiciones sanitarias del establecimiento, a fin de precaver suceso semejantes, es de toda evidencia, pues de no ser así, aquella no habría contraído la infección que la llevó a la muerte”⁸⁴. O también se usa un criterio similar en un caso de infección intrahospitalaria conocido por la Corte de Apelaciones de Concepción al señalar: “Así producida una infección lo normal es que sea consecuencia de una falla de este”⁸⁵.

4.5. CRITERIO *RES IPSA LOQUITUR*

El criterio *res ipsa loquitur* se refiere a que el resultado dañoso de una acción habla por sí mismo y no requiere mayor prueba que la sola existencia del daño. Se invoca esta doctrina cuando el daño es evidente y de gran envergadura.

Esta línea de pensamiento pareciera usar la Corte Suprema en el caso de una mujer que sufre una infección intrahospitalaria y queda deforme en sus pechos luego de una mamoplastía reductiva. “La falta de servicio es un resultado, es lo mismo que la ineficacia o ineficiencia”⁸⁶.

Con la doctrina *res ipsa loquitur* la culpa más que probarse se infiere constituyendo una forma de objetivación. En Estados Unidos de América lo vemos en el caso *Pederson v. Dumouchel* : “*the doctrine res ipsa loquitur applies in a circumstantial evidence permitting the jury to infer negligence from an event which ordinarily would not have occurred unless some was negligent*”⁸⁷.

Margaret Jasper señala que algunos estados americanos aceptan la doctrina *res ipsa loquitur* en casos de negligencia médica como una manera de trasladar el peso de la prueba al demandado. Como explica la autora, se trata de una doctrina que si bien se rehúye aplicar por los jueces, se invoca excepcionalmente en casos de negligencia obvia, como en el de instrumentos quirúrgicos dejados al interior del paciente⁸⁸. Para Jasper se puede interpelar a la doctrina del *res ipsa loquitur* en la medida que se den conjuntamente ciertos elementos en el raciocinio: i) si en el caso no ha habido negligencia normalmente no hay daño, ii) el prestador del servicio tiene el control de los medios que generaron el daño, iii) el daño no fue causado por culpa del paciente⁸⁹.

4.6 EL DAÑO

La regla general es que la responsabilidad se encuentre basada en la culpa. Sin embargo, para aquella parte de la doctrina y jurisprudencia que sostiene que la responsabilidad del Estado es objetiva, su fundamento sería el daño. El principio rector sería *que todo daño debe ser reparado* a diferencia de la responsabilidad subjetiva donde su lema es *no hay responsabilidad sin culpa*. Entonces para ellos los daños producidos por infecciones intrahospitalarias deberán ser indemnizados por el servicio de salud que corresponda, bastando acreditar la relación de causalidad entre acción de salud y el daño, sin importar si hubo o no culpa en el establecimiento o sus dependientes.

Estos autores⁹⁰ sostienen que la responsabilidad por el hecho ajeno o indirecta del Código Civil no es jurídicamente una solución idónea a la actividad ejercida por los servicios de salud. La naturaleza jurídica de la responsabilidad de los Servicios de Salud es de carácter objetiva⁹¹. La responsabilidad del Estado es de origen constitucional, en este caso de la persona jurídica Servicio de Salud y es de carácter objetiva, directa e integral⁹². La Constitución Política de la República ha establecido la responsabilidad del Estado como un principio general. Son sus artículos 6 y 7 los que regulan la responsabilidad del Estado por sus actos ilícitos. Estas dos normas, más los artículos 1 inciso cuarto, 4, 5 inciso segundo, 19 N° 2, 20 y 24 y 38 inciso segundo de la Constitución son la base normativa de todo el abanico de responsabilidad objetiva del Estado. La responsabilidad del Estado no es por lo tanto civilista sino exclusivamente constitucional⁹³. Incluso algunos autores como Fiamma, Oelckers y Soto Kloss consideran que el artículo 42 de la Ley 18.575, que incorporó la idea que los órganos de la Administración son responsables del daño que se cause por falta de servicio, debe ser considerado inconstitucional porque una norma de inferior rango no puede ser más exigente que el artículo 38 inciso segundo de la Constitución Política. Pero Pizarro sostiene que “no parece que existan argumentos razonables para justificar la expresión falta de servicio como sinónima de omisión equivalente a un estatuto de responsabilidad objetiva”⁹⁴.

Es la víctima el eje de la responsabilidad pública no la falta, ni la culpa o el riesgo. Argumentan que “el modelo recogido y establecido en la Carta de 1980 se aparta totalmente de los esquemas decimonónicos de nuestro Código Civil... El texto fundamental privilegia los derechos esenciales de la persona humana sobre las prerrogativas y potestades del poder público, haciendo realidad el principio servicial del Estado respecto del individuo, y no al revés”. En efecto, “condicionar la responsabilidad a la comisión de una falta de servicio por parte de la Administración significa volverla a situar en el extremo del autor del daño...”⁹⁵.

Finalmente, se encuentra la tesis que sostiene que la responsabilidad del Estado por sus servicios de salud es una responsabilidad por el riesgo de daño. Si un servicio público expone a un paciente por el eventual beneficio de muchos, el afectado no tiene por qué soportar este riesgo ya que ello implicaría una desigual distribución de las cargas públicas.

Esta situación de incerteza relativa al derecho aplicable y por ende al fundamento de la responsabilidad sanitaria de los servicios de salud públicos es similar en España. Pese a la existencia de tribunales diferenciados: contencioso administrativos, sociales y civiles, ni aun

después de la Ley 30/1992⁹⁶ se zanjó el tema. Esta ley estableció que los casos judiciales que afectaran la responsabilidad sanitaria de los servicios públicos debían conocerlos los tribunales contenciosos administrativos. Aún así el panorama no ha quedado completamente resuelto. Se discute qué normas debe aplicar el tribunal contencioso administrativo; si públicas o privadas, si con enfoque subjetivo u objetivas, contractual o extracontractual. Similares cuestiones y variadas respuestas doctrinarias y jurisprudenciales⁹⁷.

La responsabilidad objetiva no ha sido admitida como precedente general de responsabilidad sanitaria en Estados Unidos. Ciertos casos puntuales como la responsabilidad de productos, en este caso medicamentos, son una excepción. En la responsabilidad objetiva por productos defectuosos se considera al hospital vendedor de los productos o medicamentos⁹⁸. Pero la regla general en caso de responsabilidad médico sanitaria sigue siendo subjetiva. Como señala la Corte Superior de Illinois *"Public Policy dictates against the imposition of strict liability for alleged injuries resulting from radiation treatments provided by the radiology department of a hospital. Certainly, the decision is proper as a matter of policy since the cost of strict liability would be monumental"*⁹⁹.

Emblemático caso del factor de atribución daño apreciamos en Francia en materia de responsabilidad por infecciones intrahospitalarias¹⁰⁰. Sin embargo, se debe señalar que constituye una excepción a la regla general de responsabilidad por culpa. Trata la responsabilidad por infecciones intrahospitalarias el artículo L 1142-1, I, ap.2 del Código de Salud Pública francés¹⁰¹. Comenta Le Tourneau que en materia de infección nosocomial y aun antes de la incorporación de esta norma de responsabilidad objetiva para IIH, la Corte de Casación¹⁰² ya había hecho pesar sobre los establecimientos privados de salud una obligación de seguridad de resultado y no de medios, de la que el deudor, es decir el establecimiento de salud, no puede liberarse sino probando causa extraña (ajena). Por lo tanto la Ley 2002-203, de 4 de marzo de 2002, que estableció este artículo artículo L 1142-1, I, ap. 2 legalizó para todos los establecimientos de salud, tanto privados como públicos, lo que la jurisprudencia ya había decidido para las clínicas privadas. En todo caso, el autor francés precisa que no existe presunción de causalidad, por lo que la víctima debe probar que se trata de una infección intrahospitalaria¹⁰³. Jourdain señalaba ya el año 2001 –en materia de infecciones nosocomiales– la dificultad en que se encontraban las víctimas de probar de manera cierta el vínculo de causalidad entre la actuación del médico o el hospital y la IIH pues se afecta el contenido de la obligación de resultado proclamado por la Corte de Casación, por lo que considera indispensable para la víctimas gozar del beneficio de una presunción de hecho en materia de causalidad¹⁰⁴.

El riesgo no es considerado por los franceses como el fundamento único de la responsabilidad sin culpa. En efecto, es considerado solo una parte de su sustento dándole mayor importancia al principio de la igualdad ante las cargas públicas como real fundamento general de la responsabilidad. Consideran compleja la distinción de los límites entre las teorías de riesgo-beneficio, riesgo profesional, riesgo-peligro, riesgo creado e incluso riesgo social¹⁰⁵.

En efecto, en lo que respecta a las reglas de responsabilidad, se establece en Francia que tanto los profesionales como las instituciones vinculadas a la salud responden únicamente en caso de negligencia, con dos excepciones: en primer lugar los casos de responsabilidad derivada del defecto de un producto usado en la asistencia sanitaria y, en segundo lugar, respecto a las instituciones de salud cuando se trate de infecciones nosocomiales, a menos que la entidad demuestre que la infección fue causada por un factor ajeno al servicio sanitario.

Los daños de mayor gravedad producidos por infecciones intrahospitalarias fueron asumidos por el Estado francés a *título de solidaridad nacional*¹⁰⁶. Con excepción de estos casos, los daños resultantes de las infecciones nosocomiales serán de cargo de los establecimientos de salud y, por lo tanto, de las compañías de seguros respectivas¹⁰⁷. Existe la obligación de contratar un seguro obligatorio, aplicable tanto a los profesionales como a las clínicas. En los hospitales, los daños derivados de infecciones intrahospitalarias se someten a un procedimiento amistoso de reparación ante una *Comisión Regional de Conciliación e Indemnización*.

Como vemos, se ha ido configurando en el país galo una verdadera responsabilidad objetiva por los daños causados por las infecciones intrahospitalarias. Un requisito que caracteriza las hipótesis legales de responsabilidad objetiva es la constitución de los seguros obligatorios, así como montos o límites máximos de indemnización por evento dañoso. Esta característica también se encuentra en el referido Código de Salud Pública francés¹⁰⁸.

Beaudoux estima que en Francia las víctimas más graves de las infecciones nosocomiales han sido cubiertas por un verdadero régimen de protección social¹⁰⁹. Estimamos que en lo referente a la responsabilidad patrimonial por las infecciones nosocomiales en Francia su fundamento sería tripartito: el riesgo (las infecciones nosocomiales existen y cualquiera puede padecerlas), la igualdad (todas las personas son iguales y por ello todas tienen derecho a estar protegidas de igual forma) y la solidaridad (pese a que no se enfermarán todos, todos debemos hacernos cargo porque podría dañar a cualquiera).

5. FUNCIÓN Y ESTRUCTURA DE LA RESPONSABILIDAD

Vale la pena cuestionarse si en el tema de las infecciones intrahospitalarias es razonable limitarse a la clasificación tradicional de funciones o debemos iniciar una búsqueda que nos deje más cómodos con la nueva mirada que se está dando al tema de la responsabilidad. El hecho de mantener la culpa como fundamento no tiene por qué alejarnos del daño, que es justamente lo que se quiere evitar en el tema de estas infecciones. La función de la responsabilidad por infecciones intrahospitalarias estimamos es jurídicamente bipartita: preventiva y reparatoria. Preventiva en un doble sentido: que no aparezcan nuevos casos y de mantener controladas las existentes. Es decir, la función preventiva se hila también con mantener controlado el daño. Reparatoria, por cuanto las razones jurídicas evaluadas por el tribunal justifican relevar a la víctima del deber jurídico de soportar sus propios daños y trasladar al

establecimiento de salud la obligación de compensar a la víctima, porque en verdad, en general, no se puede reparar el tiempo, sufrimientos y secuelas de los pacientes, solo compensarlas con dinero. No se considera punitiva la función de la responsabilidad civil en materia de IIH por cuanto lo que se pretende no es castigar al establecimiento sino compensar a quien ha sufrido un daño injustamente. Sin embargo no se puede negar que la condena a la institución basada en la culpa infraccional constituye una reparación para la víctima y una llamada a la prevención y señal de castigo para el establecimiento

Si pese al cumplimiento de todas las normas externas e internas se produce en el establecimiento de salud un hecho desproporcionadamente dañoso para el paciente, en comparación a la acción de salud requerida, el Juez si el caso lo amerita podría invocar el criterio *res ipsa loquitur*. Como vemos, la culpa no ha sido abandonada como fundamento sino reentendida. Estas nuevas nociones de culpa lo que buscan es vincularlas al daño o bien al daño se le ha mirado desde una nueva perspectiva, como un indicador probatorio de la culpa, de un modo en que la causa efecto entre uno y otro sea más fácilmente presumible y acreditable en juicio. Pero como dice Matheus la función de la prueba nos permite alcanzar una probabilidad racional del acaecimiento del hecho afirmado, mas no la verdad¹¹⁰, pues es un tema pendiente de la ciencia médica el descubrir las reales causas de porque se contraen infecciones intrahospitalarias en determinados casos.

En el tema de la función de la responsabilidad por infecciones intrahospitalarias nos encontramos ante una cuestión a primera vista contradictoria. En algunas legislaciones como la francesa la intención del legislador es la de compensar el daño en forma objetiva, sin integrar el tema de la culpa. Sin embargo, se reitera como uno de los propósitos fundamentales de la regulación la de prevenir nuevas infecciones. Pareciera que la prevención la evalúan económicamente. Si las clínicas y hospitales son responsables vía seguros intentarán manejar la infección de modo de disminuirlas y no encarecer su rentabilidad en el caso de establecimientos privados o su evaluación de gestión en el caso de los públicos.

La configuración que ha ido tomando la indemnización por infección nosocomial en Francia ha trasladado el tema de un área del derecho a otra. El artículo L111-1 del Código de Seguridad Social establece: "*l'organisation de la sécurité sociale est fondée sur le principe de solidarité nationale*". Por eso Beaudoux considera que la responsabilidad sanitaria por infecciones intrahospitalarias ha quedado en una zona gris entre el derecho civil y el derecho de seguridad social¹¹¹.

De los pilares de la responsabilidad civil, el de la estructura es el que menos ha variado en materia de responsabilidad sanitaria por infecciones intrahospitalarias. No podríamos decir que el hecho que el legitimado pasivo sea la clínica o el hospital y no el médico sea una real transformación. En efecto, al menos en el tema de las infecciones intrahospitalarias, el estado de la ciencia no permite por ahora determinar la causa exacta de por qué una infección intrahospitalaria atacó a un paciente y no a otro, cuando ambos pudieran haber sido operados en el mismo pabellón, por la misma dolencia y el mismo equipo médico. Hasta

ahora la legitimidad pasiva del hospital parece justificada, por cuanto el conocimiento de los principales agentes de estas infecciones se asocian más a prácticas de atención de pacientes e higiene del medio que a factores externos al establecimiento¹¹². Por tanto, se puede sostener que la estructura de la responsabilidad por infecciones intrahospitalarias sigue siendo individual, es decir entre la víctima y el supuesto causante del daño.

6. CONCLUSIONES

Las clínicas y hospitales tienen a su cargo la prevención y control de las infecciones intrahospitalarias. Las normas y principios de la responsabilidad civil nos permiten señalar en qué circunstancias una víctima no está obligada a soportar jurídicamente el daño causado por una infección intrahospitalaria, debiendo trasladarse dicha obligación –en su equivalente compensatorio pecuniario– al establecimiento de salud.

La apreciación judicial del caso debe considerar la culpa como fundamento a la responsabilidad del establecimiento de salud. El daño no basta. Para las dificultades de prueba de la culpa la doctrina moderna ha reinterpretado las normas clásicas civiles de modo de alivianar la carga probatoria de la víctima. Pero en materia de infecciones intrahospitalarias quizás aún más dificultad que la prueba de la culpa será la de probar la relación causal entre la acción de salud y el daño, para lo que creemos es posible que la jurisprudencia reinterprete el artículo 2329 en beneficio de la víctima en ciertos casos evidentes.

El cumplimiento de la normativa legal, reglamentaria e interna de un hospital o clínica en lo referente a infecciones intrahospitalarias es un mínimo exigible a una institución cuestionada. No cumplir los estándares mínimos de prevención y cuidado en lo referente a las infecciones intrahospitalarias es un antecedente probatorio para establecer la responsabilidad de la institución vía culpa infraccional. Por otra parte, no tener normativa interna sobre esta materia podría ser también una base probatoria para establecer culpa por omisión.

En Chile, la doctrina y jurisprudencia avanzan hacia una nueva comprensión de la culpa, debilitando su noción clásica y objetivándola, pero sin llegar a establecer que la responsabilidad por infecciones intrahospitalarias sea objetiva.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

- AJENJO, María Cristina (2006): "Infecciones intrahospitalarias: conceptos actuales de prevención y control", *Revista Chilena de Urología*, volumen 71/Nº 2, pp. 95-101
- ALESSANDRI, Arturo (1983): *De la responsabilidad extra-contractual en el derecho civil chileno*. t. 2 (Santiago, Ediar Editores Ltda.) 716 pp.
- ASUA, Clara I. (2006) "Responsabilidad civil médica" en *Tratado de responsabilidad civil* (L. Fernando Reglero Campos Coordinador, Navarra, Thompson Aranzadi) pp. 1153-1232.
- BARRIENTOS, Marcelo (2007): "Los daños extrapatrimoniales que se previeron o pudieron preverse al tiempo del contrato" en *Revista Chilena*

- de Derecho*, volumen 34 N° 1, pp. 7-22.
- BARROS, Enrique (2005): "La culpa en la responsabilidad civil" en *Ensayos Jurídicos Universidad Alberto Hurtado*, N° 1, 23 pp.
- BARROS, Enrique (2006): *Tratado de Responsabilidad Extracontractual* (Santiago, Editorial Jurídica de Chile) 1230 pp.
- BEAUDOUX, Xavier (2006) Cour de Cassation- Séminaire Risques, Assurances, Responsabilité. Session 2006/2007 Les Limites de la réparation. Groupe de travail "*La Réparation du préjudice et l'équité*" rescatado con fecha 13 de mayo de 2008 en: <http://www.courdecassation.fr>.
- BERMÚDEZ, Jorge (2007) *Fundamentos de Derecho Ambiental* (Santiago, Ediciones Universitarias de Valparaíso) 285 pp.
- BIANCA, Cesare: "Supervivencia de la teoría de la culpa" (Trad. Alberto Bueres, *Responsabilidad por daños en el tercer milenio: homenaje al profesor doctor Atilio Aníbal Alterini* (Buenos Aires, Abeledo-Perrot, 1997) pp.137-142
- CASTELLETTA, Angelo (2004) *Responsabilité Médicale* (Paris, Dalloz) 520 pp.
- CORMIER, Christine (2002) *Le préjudice en droit administratif français*. (Paris, Librairie Générale de Droit et de Jurisprudence) 502 pp.
- DOMÍNGUEZ HIDALGO, Carmen (2002): *El daño Moral* (Santiago, Editorial Jurídica de Chile) t. II, 782 pp.
- DOMÍNGUEZ HIDALGO, Carmen (2005): *Los principios que informan la responsabilidad en el Código Civil: versión original y mirada del presente*. En: Sesquicentenario del Código Civil de Andrés Bello. Pasado, presente y futuro de la codificación. Obra colectiva, t. II, (LexisNexis, Santiago) pp. 817-838.
- DOMÍNGUEZ LUELMO, Andrés (2003) Disponible en <http://www.books.google.cl/books?isbn=848406529>.
- DONELLY, Peter J. y DE PAUW, Ben E. (2006) Capítulo 306 "Principios generales de las infecciones en huéspedes inmunocomprometidos" en Sección B Infecciones en huéspedes especiales, *Enfermedades infecciosas: principios y práctica* [dirigida por Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin; traducción y producción editorial Diorki Servicios Integrales de Edición (Madrid, Elsevier) p. 3421- 3432.
- EDMOND, MICHAEL B. y WENZEL, RICHARD P. (2006) Capítulo 297 "Organización para el control de las infecciones" en Sección A Infecciones Nosocomiales, *Enfermedades infecciosas: principios y práctica* [dirigida por Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin; traducción y producción editorial Diorki Servicios Integrales de Edición (Madrid, Elsevier) 3323-3326.
- FACHAL NOGUER, Nuria (2007) en referencia en Internet a libro "*Las reglas de la carga de la prueba en la responsabilidad civil médica: cuestiones polémicas*". Disponible en [www.http://vlex.com/vid/444452](http://vlex.com/vid/444452) [fecha consulta 7 de julio de 2008].
- FIAMMA, Gustavo (1989) "La acción constitucional de responsabilidad y la responsabilidad por falta de servicio". *Revista Chilena de Derecho*, Vol. 16, pp. 429-440.
- HENDERSON, David K (2006) Capítulo 305 "Infecciones nosocomiales causadas por el virus del herpes" en Sección A Infecciones

- Nosocomiales, *Enfermedades infecciosas: principios y práctica* [dirigida por Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin; traducción y producción editorial Diorki Servicios Integrales de Edición (Madrid, Elsevier) 3409-3419.
- JASPER, Margaret (2008) *Hospital liability law* (New York, Oceana) 234 pp.
- JOURDAIN, Patrice (2001) "Infections nosocomiales: l'obligation de résultat et la preuve du lien de causalité " en *Revue Trimestrelle de Droit Civil*, (3), juill-sept, p. 596-598.
- LE TOURNEAU, Philippe (2007) "La responsabilidad médica en el derecho francés actual" en *Tratado de responsabilidad médica* (Colombia, Legis Editores, S.A.) 395- 455 pp.
- LE TOURNEAU, Philippe (2004) *La responsabilidad civil* (Colombia, Legis Editores, S.A.) 204 pp.
- LE TOURNEAU, Philippe (2004) *Droit de la responsabilité et des contrats* (Paris, Dalloz.) 1385 pp.
- LOBOS, Hernán (1980) En Prólogo de: SCHWARTZ, Jorge, *Infecciones Intrahospitalarias* (Santiago, s.n.) 86 pp.
- MATHEUS LOPEZ, Carlos Alberto (2003) "Reflexiones en torno a la función y objeto de la prueba, *Revista de Derecho de Valdivia*, Vol. XIV, Julio, pp. 175-186.
- MINISTERIO DE SALUD (1989) Normas de Procedimientos invasivos para la prevención y control de las infecciones intrahospitalarias y Manual de procedimientos. 89 pp.
- MINISTERIO DE SALUD (1993) Manual de prevención y control de las infecciones intrahospitalarias y normas del programa nacional de IHH 132 pp.
- MORAGA, Rubén (2005) Infecciones intrahospitalarias. Microbiología médica - enfermería, <http://www.unap.cl/csmar/microbmed/micromed20.pdf>.
- PROGRAMA I Congreso Panamericano y IV Congreso Chileno de Control de Infecciones Intrahospitalarias (1993).
- PYREK, Nelly M. (2008) "Zero tolerance for infections: a wining strategy", disponible en <http://www.infectioncontrolday.com/> , copyrights 2008 by Virgo Publishing.
- PIZARRO, Carlos (2003): "La responsabilidad civil médica por el hecho ajeno" *Revista Chilena de Derecho Privado*, pp 181-205.
- PIZARRO, Carlos (2006): "La responsabilidad civil de los hospitales públicos. Una mirada a la ley AUGE en perspectiva civil". *Estudios de Derecho Civil* Tomo II (Santiago, LexisNexis) 401-420 pp.
- SANHUEZA, Ricardo (2004): *Bases para una teoría general de la responsabilidad patrimonial extracontractual del estado administrador chileno*. Tesis para optar al grado académico de magíster en derecho público con mención en derecho constitucional. Facultad de Derecho, Pontificia Universidad Católica de Chile. p. 235.
- SCHOPF /GARCIA (2007): *La responsabilidad extracontractual en la jurisprudencia* (Santiago, Lexis Ltda.) 661 pp.
- SEUBA, Joan Carles (2002): "Breve presentación de la ley francesa 2002-303, de 4 de marzo, relativa a los derechos de los enfermos y a la calidad del sistema sanitario". Indret: *Revista para el análisis del derecho* N° 2, 2002.
- SOTO KLOSS, Eduardo (1986): "La organización de la administración del

- Estado, un complejo de personas jurídicas". *Gaceta Jurídica* N° 73 pp. 16-23.
- SOTO KLOSS, Eduardo (1996): *Derecho Administrativo* (Santiago, Editorial Jurídica) Tomo II, 480 pp.
- SOTO KLOSS, Eduardo (2006): "Falta de Servicio. ¿Régimen general de la responsabilidad del Estado/Administración en Chile? (El Derecho ¿Arte de magia?)", *Gaceta jurídica* 317, pp. 18-29.
- SOUTHWICK, Arthur (1987) "Hospital liability: two theories have been merged" en *Hospital Liability* (Mary Bertolet editora, New York, Practising Law Institute) pp. 235-284.
- TAPIA, Mauricio (2003) "Responsabilidad civil médica: riesgo terapéutico, perjuicio de nacer y otros problemas actuales" en *Revista de Derecho (Valdivia)*, volumen XV, diciembre 2003, pp 75-111.
- VIVANCO, Adolfo *et al.* (1989) *Infecciones Intrahospitalarias* (Santiago, Asociación Chilena de Seguridad) 102 pp.
- VÁSQUEZ, Andrés (1999) *Responsabilidad del Estado por sus Servicios de Salud* (Santiago, Editorial Jurídica ConoSur Ltda.) 316 pp.
- TÉLLEZ RICO (fecha consulta 7 de julio de 2008) disponible en <http://www.asociacionabogadosrcs.org/doctrina/El%20regimen%20probatorio.pdf>.
- ZELAYA, Pedro (1997): "Responsabilidad civil de hospitales y clínicas. (Modernas Tendencias jurisprudenciales), *Revista de Derecho Universidad de Concepción*, N° 201-202, 3: pp.11-58

JURISPRUDENCIA NACIONAL CITADA

CORTE SUPREMA

- Ruiz Ruiz, Hugo con Laboratorio Biológico S.A. y Laboratorio de Especialidades Bionuclear* (2001): Corte Suprema, 5 de noviembre de 2001, en *Revista de Derecho y Jurisprudencia*, segunda parte, sección primera, 2001, p. 235-242. Número identificador Legal Publishing 22694.
- Oviedo Pérez, Agustín del Carmen y otros con Servicio de Salud de Talcahuano* (2002): Corte Suprema, 24 de enero de 2002, rol 3665-2000, en *Gaceta Jurídica* N° 259, 2002, p. 38-51. También Fallos del Mes N° 497, 2000, pp. 370-375. Número identificador LexisNexis 19288.
- Domic B., Maja con Fisco de Chile* (2002): Corte Suprema, 15 de mayo de 2002, *RDJ*, t. 99, sección 1a, pp. 95.
- Hernández Espinoza, Susana Cristina con Servicio de Salud de Concepción* (2003): Corte Suprema, 30 de abril de 2003, *Gaceta Jurídica* N° 274, 2003, pp. 59-75.
- Muñoz Oliva, Patricia Loreto con Servicio de Salud de Talcahuano* (2003): Corte Suprema, 11 de agosto de 2003, rol 1175-2003. Número identificador LexisNexis 26953
- Causa criminal por cuasidelito de homicidio contra Wilson Agustín Pereira Ortiz* (2004): Corte Suprema, 2 de junio de 2004. En libro *La Responsabilidad Extracontractual en la Jurisprudencia*, Ficha N° 327, pp. 568-569. Número identificador Legal Publishing 30296.
- Belmar Núñez Carmen y otros con Servicio de Salud Talcahuano e Ilustre Municipalidad de Penco* (2006): Corte Suprema, 2 de abril de 2006, rol 5826-2005. Número identificador Legal Publishing N° 34192.

Carvajal Cabrera, María Eugenia y otros con Instituto de Seguridad del Trabajo (2006): Corte Suprema, 24 de julio de 2006, rol 608-2005. Número identificador Legal Publishing N° 35267.

Godoy Post, Jacob Eugenio y otros con Servicio de Salud de Valdivia (2006): Corte Suprema, 27 de septiembre 2006, causa rol 2764-2005, Número identificador Legal Publishing 35190.

Montecinos Peralta, Héctor con Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile (2007): Corte Suprema, 24 de septiembre de 2007, causa rol 1320-1997.

CORTE DE APELACIONES DE SANTIAGO

Aburto Guarda, Ernesto con Clínica Cordillera S.A. (1997): Corte de Apelaciones de Santiago, 3 de enero de 1997, rol 1010-96.

Avendaño Godoy, Nelly de las Mercedes con Clínica Portales y Sociedad Kohan Hermanos Limitada (2000): Corte de Apelaciones de Santiago, 28 de abril de 2000 en Gaceta Jurídica N°238, año 2000, pp. 79-82.

Salas Salazar, Carmen del R. con Servicio de Salud Metropolitano Norte, Corte de Apelaciones de Santiago (2000): 26 de septiembre de 2000 en Gaceta Jurídica N° 243, 2000, pp. 83-85.

Pérez Contreras, Luis con Servicio de Salud Metropolitano, Corte de Apelaciones de Santiago (2006): 21 de abril de 2006, rol 4637-2003, en Gaceta Jurídica N° 310, 2006, pp. 79-82. Número identificador LexisNexis N° 34420.

Gutiérrez Vásquez, Claudio y otros con Venegas Vergara, Jorge y Servicio de Salud Metropolitano Occidente (2008): Corte de Apelaciones de Santiago, 8 de julio de 2008, rol 23760-2005 Número identificador Legal Publishing N° 39429.

CORTE DE APELACIONES DE CONCEPCIÓN

Carrillo Fierro, Juan Carlos y otro con Mutual de Seguridad de Concepción (2002): Corte de Apelaciones de Concepción, 20 de mayo de 2002, rol 951-2001, Gaceta Jurídica N° 268, año 2002, pp. 93-96

Hernández Espinoza, Susana Cristina con Servicio de Salud de Concepción (2003): Corte Suprema, 30 de abril de 2003, Gaceta Jurídica N° 274, 2003, pp. 59-75.

Peña Contreras, Gabriel con Servicio de Salud de Concepción (2007): Corte de Apelaciones de Concepción, 26 de septiembre de 2007, rol 3530-2004, número indentificador LexisNexis 37335

Merino Sanfuentes, Patricia con Servicio de Salud de Talcahuano (2008): Corte de Apelaciones de Concepción, 13 de agosto de 2008, rol 1107-2003, número indentificador Legal Publishing 39647.

CORTE DE APELACIONES DE VALPARAÍSO

Inversiones Rochett Hermanos Limitada con Refinería de Petróleo Concón S.A. (2008): Corte de Apelaciones de Valparaíso, 29 de enero de 2008, rol 3359-2006, número indentificador Legal Publishing 38291.

CORTE DE APELACIONES DE TALCA

Villalobos González, Olga con Servicio de Salud del Maule (2007) Corte de

Apelaciones de Talca, 2 de marzo de 2007, rol 65165-2004, número indetificador LexisNexis 35973.

CORTE DE APELACIONES DE COPIAPÓ

Vallejo Choydeng, Héctor con Compañía Minera San Esteban (2008) Corte de Apelaciones de Copiapó, 5 de marzo de 2008, rol 557-2006 en Legal Publishing N° 38400

JURISPRUDENCIA EXTRANJERA CITADA

Pederson v. Dumouchel 605 So. 2d 1347 (La 1992).

Tonsic v. Wagner 220 Pa. Super. 468, 289 A. 2d 138 (1972).

Civ. 1^{re}, 29 juin 1999 en Revue Trimestrelle de droit civil 1999.841.

¹ Este artículo tiene su origen en un trabajo de investigación realizado para el curso de derecho civil del Programa de Doctorado en Derecho de la Pontificia Universidad Católica de Chile, impartido por la profesora Carmen Domínguez Hidalgo.

² Abogada y Magíster en Ciencia Jurídica de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Doctorada en Programa de Doctorado en Derecho de la misma universidad. Dirección postal: Facultad de Derecho, Avenida Libertador Bernardo O'Higgins 340, tercer piso, comuna de Santiago, Chile. Correo electrónico: jtc@uc.cl.

³ En el ambiente médico conocidas también por la sigla IIH, a la que nos adherimos en partes de este trabajo.

⁴ www.redsalud.gov.cl/temas_salud/problemas/infecciones.html [fecha consulta 5 de julio de 2008].

⁵ AJENJO (2006) p. 95.

⁶ Hospitales y Clínicas deben someterse a la evaluación de ciertos estándares técnicos y acreditar el cumplimiento de específicas medidas de prevención y cuidado. El órgano público encargado es la Unidad de Infecciones Intrahospitalarias, dependiente del Departamento de Calidad en Salud de la Subsecretaría de Redes Asistenciales del Ministerio de Salud. Este es un programa nacional obligatorio para todos los hospitales y clínicas, sean del sector público o privado. www.redsalud.gov.cl.

⁷ LOBOS (1980) p. 7 en prólogo de libro "Infecciones intrahospitalarias" del Dr. Jorge Schwartz.

⁸ "Godoy Post, Jacob Eugenio y otros con Servicio de Salud de Valdivia" (2006) La Corte Suprema acoge la demanda de indemnización de perjuicios a favor de los demandantes. El Sr. Godoy funcionario de la unidad del Hospital Base de Valdivia trabajaba en la manipulación y lavado de ropa sucia proveniente de todos los servicios del Hospital. Se le pincha un dedo con un trocar de punción lumbar con jeringa que aún contenía líquido y que estaba en un bolsillo de un delantal enviado a lavandería. Ese día hubo dos punciones lumbares una a un paciente con leucemia y otra a un paciente con SIDA. El trabajador y su familia sufrieron durante un año y dos meses la evasividad de información certera del Hospital pese a que los resultados negativos del test estuvieron en su poder dos meses después del posible evento de contagio.

⁹ EDMOND/WENZEL (2006) p. 3323- 3326.

¹⁰ AJENJO (2006) p. 95.

¹¹ BARROS (2007) p. 692-693.

¹² Entre las bacterias el *staphylococcus aureus*, *escherichiacoli*, *enterobacter spp*, *klebsiella pneumoniae*, *staphylococcus coagulasa*, *pseudomonas aeruginosa*, *acinetobacter baumauni* y *proteus*. Entre los virus el respiratorio sincicial, el adenovirus y el enterovirus o rotavirus. Entre los hongos, el más conocido la *candida*.

¹³ VIVANCO (1989) p. 17 La microbiología médica que es una parte de la microbiología general y estudia aquellos microbios que tienen interés en medicina por el hecho de causar infecciones y enfermedades. Estos microorganismos –conocidos como MO entre los médicos– se denominan patógenos cuando producen infecciones y enfermedades.

¹⁴ AJENJO (2006) p. 95-96.

¹⁵ Las precauciones estándares son medidas que deben tomarse con todos los pacientes, en cualquier tipo de atención y en cualquier lugar donde se dé el cuidado de la salud de forma institucional. Combinan la higiene de manos y otras medidas preventivas frente a exposición de sangre y fluidos corporales.

¹⁶ AJENJO (2006) p. 97. Las precauciones específicas son medidas frente a pacientes

seleccionados “por estar infectados o colonizados por microorganismos epidemiológicamente importantes y están basadas en interrumpir las vías de transmisión de estos agentes” (...).

¹⁷ AJENJO (2006) p. 96 El lavado de manos tiene por objeto tener manos libres de microorganismos patógenos y seguras para la atención de los pacientes. El lavado tradicional se realiza con agua y jabón antiséptico durante 15 a 30 segundos. El uso de alcohol-gel solo sirve para reemplazar el lavado tradicional si las manos están visiblemente limpias y secas. El lavado quirúrgico se realiza durante 3 a 5 minutos.

¹⁸ Las enfermedades que requieren este manejo son la tuberculosis pulmonar, la infección por virus varicela-zoster, el sarampión, el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y la influenza aviar.

¹⁹ Hay muchas enfermedades virales que caen en esta categoría como, entre ellas, la influenza humana, la infección por *Neisseria meningitidis* y la *Bordetella pertussis*.

²⁰ Se aplica entre otras en enfermedades como el *Staphylococcus aureus* resistente al meticilino y *Enterococcus* resistente a la vancomicina.

²¹ “Carvajal Cabrera, María Eugenia y otros con Instituto de Seguridad del Trabajo” (2006).

²² DONELLY /DE PAUW (2006) p. 3421 “Un buen estado general, un estado nutricional óptimo y una función orgánica normal, junto con los granulocitos y otros componentes del sistema inmunitario humoral y celular, aportan protección frente a microorganismos potencialmente patógenos”.

²³ Es lo que se entiende dicho por la Corte Suprema en un caso de infección intrahospitalaria: “el profesional médico actúa como un mero auxiliar del hospital o clínica privada y la responsabilidad que se está juzgando en el proceso es la del deudor, esto es, de este último y no la del médico, que es un tercero para los efectos de la relación contractual con el paciente” (Considerando vigésimo quinto) *Montecinos Peralta, Héctor con Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile* (2007).

²⁴ AJENJO (2006) p. 95.

²⁵ MINISTERIO DE SALUD (1993) p. I.

²⁶ AJENJO (2006) p. 95.

²⁷ EDMOND/WENZEL (2000) p. 2988.

²⁸ PYREK (2008) disponible en <http://www.infectioncontrolday.com/> [fecha consulta 29 de mayo de 2009] “(...) we have seen is that much higher proportion of infectious is preventable, whether we are talking about surgical site infections, ventilator-associated pneumonia (VAP), central line-associated bloodstream infections, or even methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. Interventions have prevented well over 50 percent and in some cases even 80 percent and 90 percent of infections, so now if we can get clinicians to implement the evidence-based recommendations that we know work, we will be very successful at preventing many infections”..

²⁹ PYREK (2008) disponible en <http://www.infectioncontrolday.com/> [fecha consulta 29 de mayo de 2009] “In many U.S. hospitals, infection control programs are not well supported by administrators because they are not revenue-generating departments. Imagine a CEO at a hospital; two people from his facility offer him an option for the future; the first is the facility ICP. She says; We can prevent many of these infections but we need more personnel. I'd like to hire one or two additional infection control personnel. 'She is probably talking about less than \$150,000 a year in salary costs, and you can prevent five infections. The next person who comes in is the chief of cardiovascular surgery who says, 'I'd like to build a new operating room because I can do two to three coronary artery bypass procedures at \$200,000 to \$500,000 a pop. 'For the CEO, the decision is kind of a 'duh!' as to which decision he is going to make –he is always going to build the operating room”.

³⁰ SANHUEZA (2005) p. 32.

³¹ Ley N° 19.966, publicada en el *Diario Oficial* con fecha 3 de septiembre de 2004 que establece un Régimen de Garantías en Salud.

³² SANHUEZA (2005) p. 28-46 Esta inclusión sobre los avances de la ciencia incorporada en la Ley 19.966 es similar a la modificación legal que se efectuó en 1999 en España a la normativa que disponía qué lesiones eran indemnizables por el Estado. El artículo 141.1 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre de 1992, actualmente vigente en España, señala: “Solo serán indemnizables las lesiones producidas al particular provenientes de daños que este no tenga el deber jurídico de soportar de acuerdo con la Ley. No serán indemnizables los daños que se deriven de hechos o circunstancias que no se hubieran podido prever o evitar según el estado de los conocimientos de la ciencia o de la técnica existentes en el momento de producción de aquellos, todo ello sin perjuicio de las

prestaciones asistenciales o económicas que las leyes puedan establecer para estos casos”. Según Sanhueza lo que hace esta normativa es restringir la responsabilidad objetiva del Estado en España de modo que en estos casos fortuitos no procederá la indemnización del Estado. Se discute incluso si la descripción de esta hipótesis legal es un caso fortuito, pregunta que también es acertada entre nosotros.

³³ DOMÍNGUEZ HIDALGO (2000) p. 527 Como advierte la autora “lo importante es que la reparación de los daños morales se encuentra condicionada a la interpretación que se haga de lo previsible”.

³⁴ “Montecinos Peralta, Héctor con Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile” (2007). En el mismo sentido que una infección no es un caso fortuito sino que se trata de un evento previsible y evitable “Muñoz Oliva, Patricia Loreto con Servicio de Salud de Talcahuano” (2003).

³⁵ BARRIENTOS (2007) p. 19.

³⁶ “Gutiérrez Vásquez, Claudio y otros con Venegas Vergara, Jorge y Servicio de Salud Metropolitano Occidente” (2008) La Corte de Apelaciones de Santiago rechazó la demanda pues el facultativo procedió conforme a los dictados de su ciencia (*lex artis*). La fallecida antes del evento supuestamente negligente era una paciente con dolencias muy graves, cáncer al útero irradiado, tejidos en mal estado, fístulas en sus vísceras huecas con filtración de materia fecal hacia la orina y vejiga, siendo la infección el enemigo más poderosos de este tipo de pacientes que al final fallecen de infecciones generalizadas.

³⁷ www.redsalud.gov.cl/temas_salud/problemas/infecciones.html [fecha consulta 27 de mayo de 2009].

³⁸ <http://www.sociedad-iih.cl/index-3.html> [fecha consulta 27 de mayo de 2009].

³⁹ El Decreto Ley N° 2.763, de 1979, reorganizó el Ministerio de Salud y creó, entre otras dependencias, a los Servicios de Salud. Estos servicios son organismos estatales funcionalmente descentralizados, dotados de personalidad jurídica y patrimonio propio, y su objeto es cumplir las acciones de salud que se le encomienden. A su vez, el Decreto N° 42, de 1986, del Ministerio de Salud describe a los hospitales como aquellos establecimientos dependientes de los Servicios de Salud, destinados a realizar todas o algunas actividades de recuperación, fomento y protección de la salud y de rehabilitación de personas enfermas, mediante atención de pacientes referidos y de emergencia.

⁴⁰ La normativa aplicable se refiere a los siguientes temas: la racionalización del uso de antimicrobianos, el uso de catéteres, la esterilización y desinfección de instrumentos, la vigilancia, prevención y control de infecciones intrahospitalarias por enterococos resistentes a vancomicina, recomendaciones para manejo de *Acinetobacter Calcoaceticus* Subespecie *Antitratatus*, el uso de la jeringa, el manejo de pacientes con *adenovirus*, el aislamiento de pacientes, las instrucciones sobre precauciones en el manejo de sangre y fluidos, las prohibiciones sobre la esterilización de instrumentos por ciertos mecanismos, manejo y prevención de transmisión de infecciones respiratorias virales, manejo de brotes de infecciones gastrointestinales y la prohibición de re-uso de material desechable re-esterilizado. [Fecha consulta 5 de julio de 2008]. Todas ellas disponibles en www.redsalud.gov.cl/temas_salud/problemas/infecciones.html.

⁴¹ Decreto 161 de Ministerio de Salud, 1982, publicado en el *Diario Oficial* el 19 de noviembre de 1982.

⁴² PIZARRO (2006) p. 402.

⁴³ Una línea de la doctrina de derecho público sostiene que la responsabilidad de los servicios de salud se funda en la Constitución y la denominada Ley de Bases y que ella es directa, pública y objetiva. En este sentido opinan Soto Kloss (1986), (1996) y (2006), Vásquez Rogat (1999) y Fiamma (1989), entre otros.

⁴⁴ “Salas Salazar, Carmen del R. con Servicio de Salud Metropolitano Norte” (2000). Otro caso fallado en base a normas constitucionales y administrativas es “Hernández Espinoza, Susana Cristina con Servicio de Salud de Concepción” (2003).

⁴⁵ “Peña Contreras, Gabriel con Servicio de Salud de Concepción” (2007).

⁴⁶ “Oviedo Pérez, Agustín del Carmen y otros con Servicio de Salud de Talcahuano” (2002).

⁴⁷ “Avendaño Godoy, Nelly de las Mercedes con Clínica Portales y Sociedad Kohan Hermanos Limitada” (2000) También en “Carrillo Fierro, Juan Carlos y otro con Mutual de Seguridad de Concepción” (2002).

⁴⁸ “Ruiz Ruiz, Hugo con Laboratorio Biológico S.A. y Laboratorio de Especialidades Bionuclear” (2001).

⁴⁹ BARROS (2006) p. 482-483.

⁵⁰ BARROS (2006) p. 689.

⁵¹ “La responsabilidad subjetiva, la responsabilidad a base de culpa, que es la de nuestro

Código Civil, constituye la doctrina clásica o tradicional en materia de responsabilidad" ALESSANDRI, 1983, p.93. "Ninguna duda cabe, ni en Chile ni en los demás sistemas jurídicos, que a la pregunta de ¿cuál es el fundamento de la responsabilidad civil en sistemas jurídicos de codificación decimonónica? Debe responderse que la culpa, o en su caso el dolo, esto es, un comportamiento subjetivo determinado del ofensor". DOMÍNGUEZ HIDALGO (2005) p. 819. "La responsabilidad por culpa o negligencia es el más generalizado de los modelos de atribución de responsabilidad. En el derecho chileno, como en todos los sistemas jurídicos modernos, constituye el estatuto general y supletorio de responsabilidad". BARROS (2006) p. 27.

⁵² "Domic B., Maja con Fisco de Chile"(2002).

⁵³ DOMÍNGUEZ HIDALGO (2005) p. 822-824.

⁵⁴ En este mismo sentido ya no sorprenden los fallos de nuestros tribunales de justicia citando a autores extranjeros como Le Tourneau o Díez-Picazo, entre otros. A modo de ejemplo ver "Merino Sanfuentes, Patricia con Servicio de Salud de Talcahuano" (2008).

⁵⁵ TAPIA (2003) p. 87.

⁵⁶ En España se aprecian criterios doctrinarios y jurisprudenciales que establecen nuevas nociones de culpa. Diversas teorías morigeran el rigor probatorio que debe enfrentar el paciente para probar la culpa médica o sanitaria. La regla general difiere según se trate de la responsabilidad del médico o la del establecimiento de salud. Al profesional sanitario se le exige proporcionar los cuidados que requiera el paciente según el estado de la ciencia, por lo que queda descartada una responsabilidad más o menos objetiva, sin que opere la inversión carga de la prueba en su caso, la que queda de cargo del paciente. Esta regla general tiene sus excepciones: i) en caso de una cirugía estética cuando el médico comprometió un resultado al paciente, ii) si el daño del paciente es desproporcionado a la acción médica o iii) si la obtención de pruebas ha sido intervenida por el médico. DOMÍNGUEZ LUELMO (2003) disponible en www.books.google.cl/books?isbn=848406529 y FACHAL (2007) disponible en [www.http://vlex.com/444452](http://vlex.com/444452) [fecha consulta 7 de julio de 2008]. En cuanto a la responsabilidad sanitaria del establecimiento se aplica en España la Ley General para la Defensa de los Consumidores y Usuarios y es diametralmente opuesto al criterio protector del médico. En efecto, el criterio del Tribunal Supremo en el caso de una infección adquirida en el establecimiento sanitario reúne los requisitos determinantes para establecer la responsabilidad objetiva del establecimiento a la luz de lo señalado en la Ley General para la defensa de los Consumidores y Usuarios, "donde únicamente es preciso demostrar la relación de causalidad entre el acto sanitario y el hecho dañoso". TELLEZRICO en

<http://www.asociacionabogadosrcs.org/doctrina/El%20regimen%probatorio.pdf>.

[fecha consulta 7 de julio de 2008].

⁵⁷ BARROS (2005) p. 5 y ss.

⁵⁸ BARROS (2005) p. 14.

⁵⁹ BARROS (2005) p. 12.

⁶⁰ "Godoy Post, J. Eugenio y otros con Servicio de Salud de Valdivia" (2006).

⁶¹ 605 So. 2d 1347 (La 1992).

⁶² SOUTHWICK (1987) p. 258.

⁶³ JASPER (2008) P. 62 "Another method of proving that a health care provider deviated from the applicable standards of care would be to examine hospital regulations, policies, bylaws, standards, health and hospital codes, state statutes and regulations, etc., to determine whether the health care provider complied with those standards of care".

⁶⁴ 220 Pa. Super. 468, 289 A. 2d 138 (1972).

⁶⁵ ZELAYA (1997) p. 38.

⁶⁶ TAPIA (2003) p. 86.

⁶⁷ "Aburto Guarda, Ernesto con Clínica Cordillera S.A." (1997).

⁶⁸ "Oviedo Pérez, Agustín del Carmen y otros con Servicio de Salud de Talcahuano" (2002) "... para condenar civilmente al Hospital demandado no es necesario acreditar cuál fue el específico dependiente culpable del daño, pues basta probar que alguien dentro de la organización hospitalaria incurrió en culpa y que dicha negligencia fue causa del daño" (Considerando sexto).

⁶⁹ LE TOURNEAU (2004) p. 410.

⁷⁰ Causa criminal por cuasidelito de homicidio contra Wilson Agustín Pereira Ortiz (2002).

⁷¹ "Oviedo Pérez, Agustín del Carmen y otros con Servicio de Salud de Talcahuano" (2002).

⁷² PIZARRO (2003) p. 198.

⁷³ CÁRDENAS (2007) p. 816.

⁷⁴ En todo caso, importantes autores consideran que se trata de una reiteración de lo dispuesto en el artículo 2314 del Código Civil, fundamento de la responsabilidad subjetiva extracontractual.

⁷⁵ Similares complejidades se encuentran en la prueba del daño ambiental. Mayor coincidencia aún en cuanto una infección intrahospitalaria es de por sí una contaminación. Ver “*Vallejo Choydeng, Héctor con Compañía Minera San Esteban*” (2008) El artículo 52 de la Ley 19.300 señala : “Se presume legalmente la responsabilidad del autor del daño ambiental, si existe infracción a las normas de calidad ambiental, a las normas de emisiones, a los planes de prevención o de descontaminación, a las regulaciones especiales para los casos de emergencia ambiental o a las normas sobre protección, preservación o conservación ambientales, establecidas en la presente ley o en otras disposiciones legales o reglamentarias.

Con todo, solo habrá lugar a la indemnización, en este evento, si se acreditare relación de causa a efecto entre la infracción y el daño producido”.

⁷⁶ “*Barros Martín, María Susana con Viviendas Económicas Barrio Alto S.A.*” (2000).

⁷⁷ “*Lira Montes, Jorge Luis y otros con Schell Chile Sociedad Anónima Comercial e Industrial*” (2008).

⁷⁸ ALESSANDRI (1983) p. 292-305.

⁷⁹ Ver “*Inversiones Rochett Hermanos Limitada con Refinería de Petróleo Concón S.A.*” (2008).

⁸⁰ Nos referimos a casos donde la evidencia es contundente. Pacientes transfundidos con sangre incompatible, útiles o enseres quirúrgicos dejados en su interior, operaciones a órganos equivocados o por equivocación de pacientes, sobredosis de medicamentos estando hospitalizados, etc.

⁸¹ DONNELLY/DE PAUW (2006) p. 3421.

⁸² HENDERSON (2006) p. 3409 Es por ejemplo el caso de los virus Herpes. “Existen 8 virus herpes que suelen infectar a los humanos (...). Se deben destacar dos propiedades compartidas por los miembros de esta familia de virus: 1) todos ellos pueden, tras causar la infección primaria, persistir en estado latente dentro del cuerpo y posteriormente producir una recidiva o reactivación y 2) resulta difícil distinguir dicha recidiva de la primoinfección, lo que dificulta el diagnóstico de las infecciones *nosocomiales* verdaderas”.

⁸³ “*Merino Sanfuentes, Patricia con Servicio de Salud de Talcahuano*” (2008) En este caso se usó el criterio *prima facie* en el raciocinio, pero no se dio lugar a la demanda pues no se probó que el resultado –aunque desastroso– fuera debido a la cirugía reductora mamaria bilateral. La paciente tenía una condición personalísima a producir cicatrizaciones queloides y, además, ella no concurrió a las curaciones posteriores a la intervención al centro hospitalario, de modo que no se probó la causalidad del daño con la supuesta intervención quirúrgica negligente.

⁸⁴ *Oviedo Pérez, Agustín del Carmen y otros con Servicio de Salud de Talcahuano* (2002).

⁸⁵ *Muñoz Oliva, Patricia Loreto con Servicio de Salud de Talcahuano* (2003).

⁸⁶ *Hernández Espinoza, Susana Cristina con Servicio de Salud de Concepción* (2003).

⁸⁷ 605 So. 2d 1347 (La 1992).

⁸⁸ “*Belmar Núñez, Carmen y otros con Servicio de Salud Talcahuano e Ilustre Municipalidad de Penco*” (2006) La Corte Suprema confirmó lo resuelto por la Corte de Apelaciones de Concepción en el sentido que no se estimó acreditada la relación causal entre las acciones de salud y el daño. El no haber retirado un dispositivo intrauterino en su último parto (implantado en el Consultorio Municipal de Penco) ni en la esterilización a la que fue sometida más tarde no se probó que fuera la causa de los agudos trastornos abdominales que sufría la actora, pues dichos daños pudieron ser causados por diversas patologías.

⁸⁹ JASPER (2008) P. 62.

⁹⁰ SOTO KLOSS y quienes siguen sus postulados de responsabilidad objetiva.

⁹¹ VÁSQUEZ (1999) p. 44.

⁹² SOTO KLOSS (1986) pp. 16-23.

⁹³ SOTO KLOSS (1996) p. 293-308.

⁹⁴ PIZARRO (2006) p. 402.

⁹⁵ FIAMMA (1989) p. 429 y ss.

⁹⁶ Ley 30/1992, de 26 de noviembre, establece un régimen jurídico y procedimiento común a la administración pública.

⁹⁷ ASUA (2006) p. 1153 y ss.

⁹⁸ SOUTHWICK (1987) p. 253.

⁹⁹ 83 III. 2d 277, 415 N.E. 2d.350 (1980).

¹⁰⁰ CASTELLETTA (2004) p. 278.

¹⁰¹ Artículo L 1142-1 I del Código de Salud Pública francés: “ *Hors le cas ou leur responsabilité est encourue en raison d'un défaut d'un produit de santé, les professionnels de santé mentionnés dans la quatrième partie de présent code, ainsi que tout établissement, service ou organisme dans lesquels sont réalisés des actes individuels de prévention, de diagnostic ou de soins ne sont responsables des conséquences dommageables d'actes de prévention, de diagnostic ou de soins qu'en cas de faute.*

“ *Les établissements, services et organismes susmentionnés sont responsables des dommages résultant d'infections nosocomiales, sauf s'ils rapportent la preuve d'une cause étrangère*”.

¹⁰² Civ. 1^{re}, 29 juin 1999, RTD civ.1999.841.

¹⁰³ LE TOURNEAU (2007) p. 454.

¹⁰⁴ JOURDAIN (2001) p. 596-598.

¹⁰⁵ CORMIER (2002) p. 343.

¹⁰⁶ Los siguientes daños por infecciones intrahospitalarias, dan derecho a ser indemnizados a *título de solidaridad nacional*: incapacidad parcial permanente igual o superior al 25%, incapacidad temporal para trabajar de al menos 6 meses consecutivos o de 6 meses no consecutivos en un período de 12 meses, la muerte, a título excepcional, una incapacidad para ejercer la actividad profesional que practicaba el paciente antes de sobrevenirle la infección intrahospitalaria y a título excepcional los trastornos particularmente graves en las condiciones de subsistencia (incluyendo los de orden económico).

¹⁰⁷ CASTELLETTA (2004) p. 279 y artículo L1142-1 II del Código de Salud Pública francés.

¹⁰⁸ “*Les contrats d'assurance souscrits en application du premier alinéa peuvent prévoir des plafonds de garantie. Les conditions dans lesquelles le montant de la garantie peut être plafonné par les professionnels de santé exerçant a titre libéral sont fixées par décret en Conseil d'Etat*” (art. L1142-2 inciso tercero).

¹⁰⁹ BEAUDOUX (2006) p. 3.

¹¹⁰ MATHEUS LÓPEZ (2003) p. 175-186.

¹¹¹ BEAUDOUX (2006) p. 3.

¹¹² MINISTERIO DE SALUD (1993) p. 8.

K. pneumoniae: ¿la nueva “superbacteria”? Patogenicidad, epidemiología y mecanismos de resistencia

Jaime Alberto López Vargas¹, Lina María Echeverri Toro²

RESUMEN

La resistencia de los microorganismos a los antibióticos es un problema cada vez creciente en salud pública. Entre estos, *Klebsiella pneumoniae* es un representante importante no sólo por su frecuencia como causa de infecciones asociadas al cuidado de la salud y de la comunidad, sino por los mecanismos patogénicos que posee, como la capacidad de producir cápsula, la presencia de estructuras especializadas que le permiten adherirse a las células del hospedero (*pilis*), y de sideróforos que le permiten obtener el hierro necesario para su desarrollo. La resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los antimicrobianos ha evolucionado de acuerdo con la aparición y uso de estas moléculas en el tratamiento de los pacientes, siendo cada vez más amplio el espectro que abarcan, el cual va desde la resistencia a la ampicilina por la producción de la β lactamasa SHV-1, hasta la resistencia a los carbapenemos por diversos mecanismos, pasando por la producción de las β lactamasas de espectro extendido, denominadas así por su capacidad de degradar las cefalosporinas de últimas generaciones y el aztreonam.

El laboratorio de microbiología debe seguir las recomendaciones internacionales para detectar y confirmar la presencia de estos mecanismos de resistencia en las cepas cultivadas de las muestras remitidas para su estudio, e igual que el clínico, debe interpretar de manera óptima sus resultados, de tal forma que se pueda elegir y administrar el antibiótico más apropiado para el paciente.

Palabras clave

β Lactamasas, Carbapenemos, Epidemiología, Factores de virulencia, *Klebsiella pneumoniae*, Patogenicidad, Técnicas y procedimientos de laboratorio

SUMMARY

K. pneumoniae: ¿The new “superbacteria”? Pathogenicity, epidemiology and resistance mechanisms

The antimicrobial resistance is an increasing problem of public health. *Klebsiella pneumoniae* has become one of the most important pathogens because it is a frequent cause of nosocomial and community acquired infections and it has pathogenicity mechanisms like capsules, adhesive

¹ Médico Microbiólogo-Parasitólogo

² MD. Estudiante maestría Ciencias Médicas con énfasis en Microbiología, Universidad Pontificia Bolivariana
Correspondencia: Jaime Alberto López jal@une.net.co

Recibido: agosto 29 de 2009

Aceptado: octubre 09 de 2009

properties mediated by specialized structures (pili) and siderophores that are capable of taking up iron, an essential factor in bacterial growth. The increase in bacterial resistance to antibiotics has evolved with the use of these in patients treatments, being increasingly wide the spectrum that they include, happening from the resistance to ampicillin by the production of betalactamase SHV-1 to carbapenems resistance by diverse mechanisms, from the production of extended-spectrum betalactamases (ESBL) that are associated with hydrolysis of extended-spectrum cephalosporins and aztreonam. Microbiology laboratory should follow international recommendations to detect and confirm the presence of this resistance mechanism in bacteria and the clinicians should make a suitable interpretation of the results to make the better choice of the antibiotic therapy.

Key words

β Lactamases, Carbapenems, Epidemiology, Klebsiella pneumoniae, Laboratory techniques and procedures, Pathogenicity, Virulence factors

INTRODUCCIÓN

El incremento de la resistencia de las bacterias a los antimicrobianos es uno de los problemas cada vez mas importantes en salud pública.¹ Ejemplos de estas "superbacterias" son, entre los grampositivos, *Staphylococcus aureus* resistente a la oxacilina y vancomicina, *Enterococcus* spp. resistente a la vancomicina, y en los gramnegativos, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multirresistentes. A principios de los años 80s empezaron a reportarse los primeros aislamientos de *Klebsiella* spp. resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, mediante la producción de β lactamasas de espectro extendido (BLEE),^{2,3} situación que constituyó el primer paso para el ingreso de esta bacteria al grupo de las multirresistentes, y en 1996 el hallazgo de cepas resistentes a los carbapenemos confirmó su entrada al panel de las "superbacterias".⁴ *K. pneumoniae* es un patógeno oportunista que puede causar enfermedades tales como sepsis, neumonía e infecciones del tracto urinario y de los tejidos blandos. La mayoría de las infecciones causadas por esta bacteria se presentan en personas que han estado en contacto con entidades asociadas al

cuidado de pacientes, entre los cuales, los hospitalizados, inmunosuprimidos o con enfermedades de base son los más afectados. La presente revisión no pretende exponer los detalles microbiológicos de *K. pneumoniae*, para lo cual remitimos al lector a los textos clásicos; sólo mencionaremos aquellas características que consideramos de relevancia para el clínico, haciendo énfasis en los aspectos patogénicos de la bacteria, especialmente en los concernientes con la epidemiología del microorganismo y las estadísticas locales, con el propósito de sustentar su importancia en lo que se refiere a su frecuencia en nuestro medio. Se profundizará en la revisión de sus mecanismos de resistencia, fenómeno que ha hecho de esta bacteria un problema de salud pública, reseñando las técnicas de laboratorio actualmente aprobadas para su detección, así como la forma en que el microbiólogo y el clínico deben interpretar sus resultados.

Características del microorganismo y factores patogénicos

K. pneumoniae es un bacilo gram-negativo, no móvil, de la familia *Enterobacteriaceae*. Es la especie de mayor importancia clínica y más estudiada dentro del género *Klebsiella*. Usualmente desarrolla una cápsula que actúa como factor determinante en la virulencia de la bacteria, y de acuerdo con sus determinantes antigénicos se puede clasificar en 77 serotipos diferentes. La cápsula protege al microorganismo de la fagocitosis por parte de los polimorfonucleares⁵ y de los factores bactericidas séricos,⁶ inhibiendo la activación del complemento, especialmente del C3b.⁷ Se han descrito algunos tipos capsulares más virulentos que otros, como por ejemplo los K1, K2, K4 y K5.⁸ La primera etapa en el proceso infeccioso es la adherencia del agente a las células del hospedero, función que en el caso de las enterobacterias es desempeñada por unas proyecciones filamentosas de la superficie bacteriana llamadas *pilis*, de las cuales existen dos tipos predominantes en *Klebsiella* spp: el tipo 1 y el tipo 3.^{9,10} El tipo 1 está asociado en la patogénesis de las infecciones del tracto urinario,¹¹ adhiriéndose a las células del túbulo proximal.¹² Su adherencia a las células del tracto respiratorio afecta la resistencia a la colonización, lo cual conlleva a la proliferación de patógenos potenciales y puede conducir a neumonía, principalmente en pacientes con ventilación mecánica;¹³ el *pili* tipo 3 interviene en la adherencia a las células endoteliales y

los epitelios del tracto respiratorio y urinario.^{14,15} El mecanismo exacto de la resistencia a la inmunidad de los llamados factores séricos, y en este caso el relacionado con la activación del complemento, es desconocido; una posible explicación es el enmascaramiento del lipopolisacárido (LPS) de la bacteria por parte de la cápsula, de tal forma que exhibe una estructura que no activa el complemento.¹⁶ El hierro es un elemento vital para el desarrollo bacteriano, y su disponibilidad en el ambiente del hospedero es muy limitado, pero muchas bacterias lo obtienen produciendo agentes quelantes llamados sideróforos, que son capaces de tomarlo de las proteínas del hospedero. Existen varios tipos de sideróforos que se han reunido en dos grupos químicos diferentes, según produzcan enterobactinas y aerobactinas, las cuales, como se ha demostrado, son producidas por las especies del género *Klebsiella* spp;¹⁷ también se ha descrito la producción de citotoxinas, enterotoxinas y hemolisinas, factores que en el caso de *Klebsiella* spp parecen jugar un papel menor en su patogenicidad.

Infecciones asociadas

K. pneumoniae causa infección del tracto urinario y neumonía en personas sin enfermedades de base, pero la mayoría de las infecciones son adquiridas en el hospital y/o en pacientes con alguna condición debilitante. Es causa además de bacteriemia, infecciones del sitio quirúrgico, infecciones del tracto biliar, peritonitis y meningitis.¹⁸

Epidemiología

Klebsiella spp. es ubicua en la naturaleza, de tal forma que se encuentra en las superficies de las aguas, tierra y plantas, así como en algunas de las mucosas de mamíferos como los humanos, los caballos y los cerdos; en el humano se encuentra específicamente en la mucosa de nasofaringe y del intestino, alcanzando cifras de detección entre el 5 y el 38% en heces, y entre 1 al 6% en nasofaringe. Los gramnegativos no encuentran condiciones adecuadas en la piel de los humanos, por lo que *Klebsiella* spp. es muy pocas veces aislada en ella, constituyendo sólo flora transitoria. Los principales reservorios para la transmisión de la bacteria en el ambiente hospitalario son el tracto gastrointestinal de los pacientes y las manos del personal al cuidado de ellos. La infección del tracto urinario es la condición más común

causada por esta bacteria, explicando la segunda causa de bacteriemia por gramnegativos luego de *Escherichia coli*. Entre 3 y 7% de todas las infecciones bacterianas nosocomiales son causadas por *Klebsiella* spp., escenario que la ubica como uno de los ocho más importantes patógenos hospitalarios.¹⁹ La importancia de *Klebsiella* spp puede confirmarse con los datos reportados por el Grupo de Estudio de la Resistencia Microbiana de Medellín (GERMEN), efectuado en 14 hospitales de esta ciudad y su área Metropolitana durante los años 2007-2008, los que señalan a *Klebsiella pneumoniae* como el tercer microorganismo aislado en todos los servicios hospitalarios, explicando un 8% del total de microorganismos cultivados.²⁰ Datos que hacen parte del estudio realizado por el Grupo de Estudio de Resistencia de Bogotá (GREBO) en 14 hospitales de tercer nivel de esa ciudad entre los años 2001 y 2003 revelaron que *K. pneumoniae* fue el cuarto patógeno en prevalencia, con un porcentaje del 5,7%, como causante de infección nosocomial.²¹ Se estima que *Klebsiella* spp. es el agente etiológico del 8% de todas las infecciones bacterianas adquiridas en los hospitales en los EE. UU y Europa.¹⁹

Resistencia antimicrobiana

En la gran mayoría de los casos *K. pneumoniae* es resistente a la ampicilina por medio de la presencia de la β lactamasa SHV-1, codificada en el cromosoma de la bacteria. A principios de la década de los años 80 la aparición y uso de nuevos antibióticos capaces de evadir la resistencia por este tipo de enzima promovió la aparición de cepas resistentes a ellos, y fue así como en Alemania en 1983 se reporta por primera vez la resistencia transferible de *K. pneumoniae* a cefalosporinas de tercera generación.² Además, en el año de 1985 se reportó en el mismo país la mutación de la SHV-1, produciendo una nueva enzima (SHV-2), causante de la resistencia de *Klebsiella ozaenae* a las cefalosporinas de amplio espectro, y de allí su denominación como BLEE.³ Las modificaciones de la enzimas SHV-1 y TEM-1 (responsable de la resistencia a la ampicilina en *E. coli* y otras bacterias), y posteriormente el surgimiento de una nueva familia de BLEE, que por su predilección de hidrolizar el cefotaxime fue denominada CTX-M, ocasionaron la aparición de numerosos tipos de BLEE.²² Como los genes que codifican estas β lactamasas son transportados por plásmidos, su transmisión a otras especies y géneros bacterianos se produjo rápidamente y su expansión geográfica no se hizo esperar.²³ Estas

enzimas, incluidas en el grupo A de la clasificación de Ambler de las betalactamasas, confieren resistencia a las penicilinas, cefalosporinas (con excepción de las cefamixinas: cefoxitin y cefotetan) y los monobactámicos; los inhibidores de β lactamasas (sulbactam, tazobactam y el ácido clavulánico) bloquean su actividad. Las consecuencias clínicas de la resistencia ocasionadas por las infecciones cuyo agente etiológico es este tipo de bacterias se reflejan en el incremento de la estancia hospitalaria, la mortalidad y los costos de la atención médica.²⁴ Muchas de las cepas productoras de BLEE son además resistentes a otros antibióticos por mecanismos diferentes, y la mayoría de las infecciones severas, aún siendo sensibles *in vitro* a ellos, responden solamente a los antimicrobianos del grupo de los carbapenemos, con las consecuencias que esto trae en cuanto a costos y presión selectiva de la flora microbiana. El problema ha alcanzado tal dimensión que estudios epidemiológicos de resistencia han reportado porcentajes de *K. pneumoniae* productoras de BLEE que pueden llegar hasta el 60%, dependiendo del país y del hospital estudiado.²⁵

En Colombia, un estudio de resistencia en bacilos gramnegativos realizado por el Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM), realizado en ocho hospitales de tercer nivel de atención de las ciudades de Bogotá, Medellín y Cali, reveló que el 32,6% de las cepas de *K. pneumoniae* cultivadas en pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI) y 29,8% de aquellas cultivadas en pacientes hospitalizados en otros servicios eran BLEE positivas, predominando las del grupo CTX-M.²⁶ Los datos analizados más recientemente por GREBO, correspondientes al primer semestre del año 2008, señalan que 20% de las cepas de *K. pneumoniae* son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, pero no se especifica en que porcentaje lo son por la producción de BLEE.²⁷ Según los datos recolectados por GERMEN en el año 2008, 22,3% de las cepas cultivadas en pacientes en UCI fueron productoras de BLEE, mientras que el 20,1% lo fueron de las cultivadas en pacientes de otros servicios.²⁰ Otro tipo de betalactamasas involucradas en la resistencia a los betalactámicos, con excepción del cefepime, ceftiprome y carbapenemos, que hacen parte del grupo C de β lactamasas de Ambler, son las denominadas AmpC, codificadas por genes que se encuentran en el cromosoma de algunos miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, las que conforman lo que se ha denominado como grupo SPACEM o SPICE (*Serratia* spp.,

Providencia spp., *Aeromonas* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. y *Morganella* spp.), y que se expresan de manera constitutiva o inducible ante la presencia de agentes β lactámicos. A finales de la década de 1980 se detectaron β lactamasas clase C mediadas por plásmidos, en cepas de *K. pneumoniae* resistentes al cefoxitin;^{28, 29} estas enzimas no son afectadas por los inhibidores de betalactamasas (sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico), como si lo son las BLEE, y a diferencia de estas, poco se conoce de la epidemiología de las cepas de *K. pneumoniae* portadoras de AmpC. Un estudio publicado en el año 2004 reportó que 8,5% de las cepas estudiadas y recolectadas de 70 sitios de 25 estados de los EE. UU. poseían plásmidos que codificaban β lactamasas tipo AmpC.³⁰ No conocemos datos publicados en nuestro país.

En las enterobacterias la resistencia a los carbapenemos puede presentarse por tres mecanismos. En primer término, la hiperproducción de AmpC en asociación con la pérdida de porinas de la membrana externa puede producir resistencia a los carbapenemos.^{31,32} El segundo mecanismo corresponde a cambios en la afinidad de las “enzimas blanco” (proteínas a las cuales se unen las penicilinas) para los carbapenemos. La producción de una β lactamasa que sea capaz de hidrolizar los carbapenemos es el tercer mecanismo. En el caso de *K. pneumoniae* se describieron los primeros casos de resistencia mediante la producción de metalobetalactamasas (MLBs) en países del lejano oriente como Japón, Taiwan y Singapur.^{4,33,34} Estas enzimas (tipo IMP, VIM, SMP y GIM), dependientes del zinc para su actividad y clasificadas en el grupo B de Ambler, no son inhibidas por el ácido clavulánico, tazobactam o sulbactam, son susceptibles al quelante EDTA y capaces de degradar virtualmente a todos los β lactámicos, con excepción del aztreonam, y se encuentran más frecuentemente en *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Es importante señalar que las cepas encontradas en los países enunciados portaban una MLB tipo IMP. En el año 2003 se reportan los primeros casos de *K. pneumoniae* portadoras de MBLs en tres hospitales de Atenas (Grecia), pero esta vez del tipo VIM-1³⁵ y posteriormente en distintas regiones de dicho país.³⁶ En el año 2004 se reporta en un hospital italiano una cepa de *K. pneumoniae* portadora de la MLB tipo VIM-4,³⁷ así como en varios aislamientos en un hospital en Melbourne, Australia.³⁸ Un segundo grupo de β lactamasas inhibidoras de carbapenemos se describe en el este de los EUA (Carolina del Norte) en el año 2001, pero esta vez

del grupo A de Ambler, aislada en una cepa de *K. pneumoniae*, que le confería resistencia a las penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemos, la cual se denominó como KPC-1.³⁹ Posteriormente, en un estudio cuyo objetivo era detectar la presencia β lactamasas y determinar su tipo en cepas de *K. pneumoniae* en 24 hospitales de EE. UU, se describe en la ciudad de Baltimore (Maryland) una nueva carbapenemasa, y se le da el nombre de KPC-2.^{40, 41} En el año 2008 Yigit et al. corrigen su primer reporte de KPC-1 e informan que esta enzima y la KPC-2 son la misma.⁴²

En el año 2004 se confirman en varios hospitales de la ciudad de New York los primeros brotes de infecciones producidas por *K. pneumoniae* portadoras de KPC-2 y KPC-3 relacionadas con instituciones dedicadas al cuidado de pacientes.^{43, 44} En el año 2005 se reporta la primera cepa de *K. pneumoniae* KPC-2 positiva en Europa, en un hospital de Paris (Francia), señalando que el paciente se había sometido a una nefrostomía bilateral en un hospital de New York dos meses antes y por lo tanto se pudo tratar de una transferencia intercontinental.⁴⁵ Fuimos los primeros en Latinoamérica y el tercer país en el mundo en reportar *K. pneumoniae* portador de KPC-2, mediante la descripción de dos cepas que fueron cultivadas en sendos hospitales universitarios de la ciudad de Medellín, sin que tuvieran relación alguna con los EE. UU.⁴⁶ Los siguientes casos publicados se presentaron en China e Israel, siendo este último país el primero en reportar casos de aislamientos con KPC-3 por fuera de EE. UU.^{47, 48} En el año 2008 se presentó un brote por *K. pneumoniae* portador de KPC-3 en el hospital en donde laboraba uno de los autores del presente artículo (López, JA), sensible únicamente a gentamicina, tigeciclina y colistina, e infectando a 32 pacientes, 20 de los cuales fallecieron, y colonizando a 52; el caso índice era procedente de Israel, y al efectuar las pruebas correspondientes se encontró que la cepa era idéntica a uno de los clones circulantes existentes en hospitales de Israel (En publicación). En Colombia, de acuerdo con los datos de GREBO, GERMEN y los estudios de resistencia realizados por el CIDEIM (datos no publicados), ya existen cepas de *K. pneumoniae* resistentes a los carbapenemos circulando en otras ciudades y hospitales del país. Dos problemas importantes con este tipo de bacterias y mecanismo de resistencia son la coexistencia de otros transposones y plásmidos que codifican mecanismos de resistencia para otros antibióticos y la posible transmisión de los elementos genéticos que codifican las KPC a otras

enterobacterias, e inclusive, a bacilos gramnegativos no fermentadores como ya lo hemos documentado.⁴⁹

Pruebas para la detección de la resistencia antimicrobiana y su interpretación

La prueba estándar de oro para el estudio de la resistencia microbiana es la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) por la técnica de dilución en caldo o en agar, pero debido a que su realización es poco práctica en la rutina diaria del laboratorio de microbiología se ha recurrido a otras técnicas, como la prueba de difusión con disco y los métodos de microdilución en caldo, empleados en los sistemas de identificación y estudio de sensibilidad microbiana y representados en nuestro país principalmente por las marcas comerciales: Vitek (bioMérieux), Phoenix (Becton Dickinson) y MicroScan (Dade Behring). Existe la posibilidad de estudiar la CIM por la técnica denominada E test, pero también es poco utilizada en la mayoría de nuestros laboratorios por sus altos costos. Ninguna de las técnicas mencionadas es 100% sensible y/o específica, y por lo tanto corresponde a los microbiólogos que realizan las técnicas y a los médicos que reciben los resultados interpretar de la mejor manera los resultados obtenidos.

Como en nuestro país no existe un ente nacional responsable de establecer o recomendar los estándares que deben seguir los laboratorios, la mayoría nos ceñimos a lo establecido por el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), entidad que cumple con esta función en los EE. UU, por lo cual la mayor parte de lo expuesto a continuación se basa en el documento publicado por esta entidad en materia de estudio de sensibilidad antimicrobiana.⁵⁰ Como ya se mencionó, *K. pneumoniae* es resistente en la gran mayoría de los casos a ampicilina, por lo tanto, cuando el método utilizado reporte como sensible a la cepa identificada como tal, este resultado se debe confirmar por otro método, corroborando a la vez la identificación de la bacteria cultivada. El CLSI recomienda estudiar la sensibilidad en *K. pneumoniae* a por lo menos dos cefalosporinas de amplio espectro (ceftriaxona o cefotaxime, ceftazidima, cefpodoxime) o al aztreonam, como prueba de tamización para detectar la presencia de BLEE. En el caso de emplearse la prueba de difusión con disco, un halo de inhibición ≤ 17 mm para cefpodoxime, ≤ 22 mm para ceftazidime, ≤ 27 mm para aztreonam o cefotaxime, y ≤ 25 mm para ceftriaxona, determina la necesidad de

confirmar la presencia de una BLEE por medio de una prueba confirmatoria que consiste en ensayar la cepa sospechosa con los discos de ceftazidime y cefotaxime solos y en combinación con ácido clavulánico. Un incremento ≥ 5 mm en el diámetro de inhibición en cualquiera de los antimicrobianos examinados en combinación vs su zona de inhibición cuando se examina sólo confirma la presencia de BLEE (ejemplo: diámetro zona inhibición cefotaxime = 15 mm; diámetro zona inhibición cefotaxime-ácido clavulánico = 25 mm). Los paneles y tarjetas comerciales que realizan el estudio por microdilución en caldo traen incorporada la prueba confirmatoria, la cual se debe realizar en caso de que la cepa presente una CIM al cefpodixime $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ ó $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ para ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxime o aztreonam. Una disminución ≥ 3 diluciones en la CIM en cualquiera de los antimicrobianos examinados en combinación vs su CIM cuando se examina sólo confirma la presencia de BLEE (ejemplo: CIM cefotaxime = $8 \mu\text{g/mL}$; CIM cefotaxime-ácido clavulánico = $1 \mu\text{g/mL}$).

En caso de confirmarse la presencia de BLEE la cepa debe reportarse como resistente a todas las penicilinas y cefalosporinas y al aztreonam.⁵⁰ No existe un ensayo aprobado por el CLSI para confirmar la presencia de una β lactamasa tipo AmpC, como sería el caso de una cepa resistente a las cefalosporinas de amplio espectro, resistente además a las cefamixinas (cefoxitin y/o cefotetan) e inhibidores de β lactamasas, y con una prueba confirmatoria para BLEE negativa. En el año 2009 el CLSI aprobó los procedimientos de tamización y confirmación para determinar la presencia de una carbapenemasa en enterobacterias. No es necesario realizar la prueba confirmatoria cuando el método empleado para el estudio de sensibilidad de la bacteria la reporta como resistente o con sensibilidad intermedia a todos los carbapenemos ensayados, ya que en estos casos se considera que la bacteria posee una carbapenemasa como mecanismo de resistencia. Se debe tener presente que el ertapenem y el meropenem son los más sensibles, pero al mismo tiempo los menos específicos para detectar la presencia de una carbapenemasa. Una "prueba de tamización positiva" es aquella en la cual la cepa estudiada presenta un halo de inhibición al ertapenem entre 19-21 mm y/o al meropenem entre 16-21 mm, o una CIM al ertapenem de $2 \mu\text{g/mL}$, o al meropenem o imipenem de $4 \mu\text{g/mL}$, o cuando presenta resistencia a una o más de las cefalosporinas de tercera generación. Cuando esto ocurre se debe confirmar la presencia de una carbapenemasa,

por medio de una prueba confirmatoria denominada "test de Hodge modificado".⁵⁰ Cuando la prueba es positiva pero la cepa es sensible a un carbapenemo se debe reportar la CIM del carbapenemo pero sin la interpretación, con el siguiente comentario: "Este aislamiento demuestra producción de carbapenemasa. La eficacia clínica de los carbapenemos no ha sido establecida para tratar infecciones causadas por enterobacterias que sean sensibles a los carbapenemos pero demuestran producción de carbapenemasa *in vitro*".⁵⁰ Si la prueba es negativa, se deben interpretar los halos de inhibición y las CIM de acuerdo con los parámetros establecidos por el CLSI. Es importante aclarar que la sensibilidad y especificidad del test de Hodge modificado exceden al 90% y que esta prueba no es específica para algún tipo de carbapenemasa.⁵⁰

CONCLUSIONES

Por su frecuencia y por los mecanismos patogénicos y de resistencia antimicrobiana que puede presentar, *K. pneumoniae* se ha considerado como una bacteria de gran importancia en la etiología de infecciones asociadas a instituciones hospitalarias o adquiridas en la comunidad, por lo cual es indispensable que el clínico conozca el comportamiento de este microorganismo en la entidad en la cual presta sus servicios y esté en la capacidad de interpretar de manera crítica los resultados de las pruebas de sensibilidad, para poder solicitar al laboratorio de microbiología los resultados de las pruebas de tamización y confirmatorias correspondientes, y en consecuencia, seleccionar y administrar el tratamiento antibiótico adecuado para los pacientes a su cuidado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher H, Scheld M, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: A call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46:155-164.
2. Knothe H, Shah P, Kremery V, Anatal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983; 11: 315-317.
3. Kliebe C, Nies B, Meyer J, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance

to broad-spectrum cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 1985; 28: 302-307.

4. Senda K, Arakawa Y, Cichiyama S, Nakashima K, Ito H, Ohsuka S, et al. PCR detection of metallo- β -lactamase gene (*blaIMP*) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum β -lactams. J Clin Microbiol 1996; 34: 2909-2013.
5. Simoons-Smit A, Verweij-van Vught A, McLaren D. The role of K antigens as virulence factors in *Klebsiella*. J Clin Microbiol 1986; 21: 133-137.
6. Williams P, Lambert P, Brown M, Jones R. The role of the O and K antigens in determining the resistance of *Klebsiella aerogenes* to serum killing and phagocytosis. J Gen Microbiol 1983; 129: 2181-2191.
7. Williams P, Tomas J. The pathogenicity of *Klebsiella pneumoniae*. Rev Med Microbiol 1990; 1: 196-204.
8. Simoons-Smit A, Verweij-van Vught A, MacLaren D. Virulence of *Klebsiella* strains in experimentally induced skin lesions in the mouse. J Med Microbiol 1984; 17: 67-77.
9. Old D, Tavendale A, Senior B. A comparative study of the type-3 fimbriae of *Klebsiella* species. J Med Microbiol 1985; 20: 203-214.
10. Przondo-Hessek A, Pulverer G. Hemagglutinins of *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca*. Zentbl Bakteriol Mikrobiol Hyg Ser 1983; 255: 472-478.
11. Iwahi T, Abe Y, Nakao M, Imada A, Tsuchiya K. Role of type 1 fimbriae in the pathogenesis of ascending urinary tract infection induced by *Escherichia coli*. Infect Immun 1983; 39: 1307-1315.
12. Virkola R, Westerlund B, Holthöfer H, Parkkinen J, Kekomäki M, Korhonen T. Binding characteristics of *Escherichia coli* adhesins in human urinary bladder. Infect Immun 1988; 56: 2615-2622.
13. Ayars H, Altman L, Fretwell M. Effect of decreased salivation and pH on the adherence of *Klebsiella* species to human buccal epithelial cells. Infect Immun 1982; 38: 179-182.
14. Hornick B, Allen B, Horn M, Clegg S. Adherence to respiratory epithelia by recombinant *Escherichia coli* expressing *Klebsiella pneumoniae* type 3 fimbrial gene products. Infect Immun 1992; 60: 1577-1588.
15. Tarkkanen A, Virkola R, Clegg S, Korhonen T. Binding of the type 3 fimbriae of *Klebsiella pneumoniae* to human endothelial and urinary bladder cells. Infect Immun 1997; 65: 1546-1549.
16. Merino S, Camprubí S, Albertý S, Benedí VJ, Tomás JM. Mechanisms of *Klebsiella pneumoniae* resistance to complement-mediated killing. Infect Immun 1992; 60: 2529-2535.
17. Podschun R, Fischer A, Ullmann U. Siderophore production of *Klebsiella species* isolated from different sources. Zentbl Bakteriol Mikrobiol Hyg Ser 1992; 276: 481-486.
18. López JA, Robledo J. Enterobacterias y otros bacilos gramnegativos. Microbiología de las Infecciones Humanas. Medellín: Fondo Editorial CIB; 2007; 130-167.
19. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 589-603.
20. Grupo para el estudio de la resistencia a antibióticos de Medellín. Medellín; 2009. *Klebsiella pneumoniae*. Disponible en <http://www.grupogermen.org/pdf/frecuencia.pdf>. Consultada el 28 de agosto de 2009.
21. Leal A, Eslava-Schmalbach J, Álvarez C, Buitrago G, Méndez M, Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá (Grebo). Canales endémicos y marcadores de resistencia bacteriana en instituciones de tercer nivel de Bogotá, Colombia. Rev Salud Pública 2006; 8: 59-70.
22. Bradford PA. Extended-spectrum beta lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 933-951.
23. Michael AP, Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum β -lactamases. Clin Infect Dis 2006; 42: 153-163.
24. Mitchell JS, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 1257-1262.
25. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 657-686.
26. Villegas MV, Correa A, Pérez F, Miranda MC, Zuluaga T, Quinn JP, et al. Prevalence and characterization of extended-spectrum-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from Colombian hospitals. Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 49: 217-222.

27. Grupo para el control de la resistencia bacteriana en Bogotá. Bogotá; 2009. Datos de resistencia. Disponible en: http://www.grebo.org/Boletin_2008.pdf consultada el 27 de agosto de 2009.
28. Bauernfeind A, Chong Y, Schweighart S. Extended broad-spectrum- β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* including resistance to cephamycins. *Infection* 1989; 17: 316-321.
29. Papanicolaou GA, Medeiros AA, Jacoby GA. Novel plasmid mediated β -lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxyimino- and β -methoxy β -lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2200-2209.
30. Alvarez M, Tran JH, Chow N, Jacoby GA. Epidemiology of conjugative plasmid-mediated AmpC β -lactamases in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 533-537.
31. Bradford PA, Urban C, Mariano N, Projan SJ, Rahal JJ, Bush K. Imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC β -lactamase, and the loss of an outer membrane protein. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 563-569.
32. Cao VT, Arlet G, Ericsson BM, Tammelin A, Courvalin P, Lambert T. Emergence of imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* owing to combination of plasmid-mediated CMY-4 and permeability alteration. *J Antimicrob Chemother* 2004; 6: 895-900.
33. Jing-Jou Y, Ko WC, Tsai SH, Wu HM, Wu JJ. Outbreak of infection with multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying blaIMP-8 in a University Medical Center in Taiwan. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4433-4439.
34. Koh H, Babini GS, Woodford N, Sng LH, Hall LM, Livermore DM. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Singapore producing IMP-1 β -lactamase and lacking an outer membrane protein. *Lancet* 1999; 353: 2162.
35. Giakkoupi P, Xanthaki A, Kanelopoulou M, Vlahaki A, Miriagou V, Kontou S, et al. VIM-1 metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Greek hospitals. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3893-3896.
36. Ikonomidis A, Tokatlidou D, Kristo I, Sofianou D, Tsakris A, Mantzana P, et al. Outbreaks in distinct regions due to a single *Klebsiella pneumoniae* clone carrying a blaVIM-1 metallo- β -lactamase gene. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5344-5347.
37. Luzzaro F, Docquier JD, Colillon C, Endimiani A, Lombardi G, Amicosante G, et al. Emergence in *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter cloacae* clinical isolates of the VIM-4 metallo- β -lactamase encoded by a conjugative plasmid. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 648-650.
38. Peleg AY, Franklin C, Bell JM, Spelman DW. Dissemination of the metallo- β -lactamase gene blaIMP-4 among gram-negative pathogens in a clinical setting in Australia. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1549-1556.
39. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1151-1161.
40. Moland ES, Black JA, Ourada J, Reisbig MD, Hanson ND, Thomson KS. Occurrence of newer β -lactamases in *Klebsiella pneumoniae* isolates from 24 U.S. hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3837-3842.
41. Moland ES, Hanson ND, Herrera VL, Black JA, Lockhart TJ, Hossain A, et al. Plasmid-mediated, carbapenem-hydrolysing β -lactamase, KPC-2, in *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 711-714.
42. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Author's correction - Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 809-812.
43. Bradford PA, Bratu S, Urban C, Visalli M, Mariano N, Landman D, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 β -lactamases in New York City. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 55-60.
44. Woodford N, Tierno PM, Young K, Tysall L, Palepou MF, Ward E, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamase, KPC-3, in a New York medical center. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4793-4799.
45. Naas T, Nordmann P, Vedel G, Poyart C. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing β -lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4423-4423.

46. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, Lopez JA, Vallejo M, et al. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2880-2882.
47. Wei ZQ, Du XX, Yu YS, Shen P, Chen YG, Li LJ. Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 763-765.
48. Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3026-3029.
49. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Kattan JN, Lopez JA, Quinn JP, et al. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1553-1555.
50. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 19th Informational Supplement. CLSI document M100-S19. Wayne, PA: CLSI, 20; 2009.



K. pneumoniae: ¿la nueva “superbacteria”? Patogenicidad, epidemiología y mecanismos de resistencia

Jaime Alberto López Vargas¹, Lina María Echeverri Toro²

RESUMEN

La resistencia de los microorganismos a los antibióticos es un problema cada vez creciente en salud pública. Entre estos, *Klebsiella pneumoniae* es un representante importante no sólo por su frecuencia como causa de infecciones asociadas al cuidado de la salud y de la comunidad, sino por los mecanismos patogénicos que posee, como la capacidad de producir cápsula, la presencia de estructuras especializadas que le permiten adherirse a las células del hospedero (*pilis*), y de sideróforos que le permiten obtener el hierro necesario para su desarrollo. La resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los antimicrobianos ha evolucionado de acuerdo con la aparición y uso de estas moléculas en el tratamiento de los pacientes, siendo cada vez más amplio el espectro que abarcan, el cual va desde la resistencia a la ampicilina por la producción de la β lactamasa SHV-1, hasta la resistencia a los carbapenemos por diversos mecanismos, pasando por la producción de las β lactamasas de espectro extendido, denominadas así por su capacidad de degradar las cefalosporinas de últimas generaciones y el aztreonam.

El laboratorio de microbiología debe seguir las recomendaciones internacionales para detectar y confirmar la presencia de estos mecanismos de resistencia en las cepas cultivadas de las muestras remitidas para su estudio, e igual que el clínico, debe interpretar de manera óptima sus resultados, de tal forma que se pueda elegir y administrar el antibiótico más apropiado para el paciente.

Palabras clave

β Lactamasas, Carbapenemos, Epidemiología, Factores de virulencia, *Klebsiella pneumoniae*, Patogenicidad, Técnicas y procedimientos de laboratorio

SUMMARY

K. pneumoniae: ¿The new “superbacteria”? Pathogenicity, epidemiology and resistance mechanisms

The antimicrobial resistance is an increasing problem of public health. *Klebsiella pneumoniae* has become one of the most important pathogens because it is a frequent cause of nosocomial and community acquired infections and it has pathogenicity mechanisms like capsules, adhesive

¹ Médico Microbiólogo-Parasitólogo

² MD. Estudiante maestría Ciencias Médicas con énfasis en Microbiología, Universidad Pontificia Bolivariana
Correspondencia: Jaime Alberto López jal@une.net.co

Recibido: agosto 29 de 2009

Aceptado: octubre 09 de 2009

properties mediated by specialized structures (pili) and siderophores that are capable of taking up iron, an essential factor in bacterial growth. The increase in bacterial resistance to antibiotics has evolved with the use of these in patients treatments, being increasingly wide the spectrum that they include, happening from the resistance to ampicillin by the production of betalactamase SHV-1 to carbapenems resistance by diverse mechanisms, from the production of extended-spectrum betalactamases (ESBL) that are associated with hydrolysis of extended-spectrum cephalosporins and aztreonam. Microbiology laboratory should follow international recommendations to detect and confirm the presence of this resistance mechanism in bacteria and the clinicians should make a suitable interpretation of the results to make the better choice of the antibiotic therapy.

Key words

β Lactamases, Carbapenems, Epidemiology, Klebsiella pneumoniae, Laboratory techniques and procedures, Pathogenicity, Virulence factors

INTRODUCCIÓN

El incremento de la resistencia de las bacterias a los antimicrobianos es uno de los problemas cada vez mas importantes en salud pública.¹ Ejemplos de estas "superbacterias" son, entre los grampositivos, *Staphylococcus aureus* resistente a la oxacilina y vancomicina, *Enterococcus* spp. resistente a la vancomicina, y en los gramnegativos, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multirresistentes. A principios de los años 80s empezaron a reportarse los primeros aislamientos de *Klebsiella* spp. resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, mediante la producción de β lactamasas de espectro extendido (BLEE),^{2,3} situación que constituyó el primer paso para el ingreso de esta bacteria al grupo de las multirresistentes, y en 1996 el hallazgo de cepas resistentes a los carbapenemos confirmó su entrada al panel de las "superbacterias".⁴ *K. pneumoniae* es un patógeno oportunista que puede causar enfermedades tales como sepsis, neumonía e infecciones del tracto urinario y de los tejidos blandos. La mayoría de las infecciones causadas por esta bacteria se presentan en personas que han estado en contacto con entidades asociadas al

cuidado de pacientes, entre los cuales, los hospitalizados, inmunosuprimidos o con enfermedades de base son los más afectados. La presente revisión no pretende exponer los detalles microbiológicos de *K. pneumoniae*, para lo cual remitimos al lector a los textos clásicos; sólo mencionaremos aquellas características que consideramos de relevancia para el clínico, haciendo énfasis en los aspectos patogénicos de la bacteria, especialmente en los concernientes con la epidemiología del microorganismo y las estadísticas locales, con el propósito de sustentar su importancia en lo que se refiere a su frecuencia en nuestro medio. Se profundizará en la revisión de sus mecanismos de resistencia, fenómeno que ha hecho de esta bacteria un problema de salud pública, reseñando las técnicas de laboratorio actualmente aprobadas para su detección, así como la forma en que el microbiólogo y el clínico deben interpretar sus resultados.

Características del microorganismo y factores patogénicos

K. pneumoniae es un bacilo gram-negativo, no móvil, de la familia *Enterobacteriaceae*. Es la especie de mayor importancia clínica y más estudiada dentro del género *Klebsiella*. Usualmente desarrolla una cápsula que actúa como factor determinante en la virulencia de la bacteria, y de acuerdo con sus determinantes antigénicos se puede clasificar en 77 serotipos diferentes. La cápsula protege al microorganismo de la fagocitosis por parte de los polimorfonucleares⁵ y de los factores bactericidas séricos,⁶ inhibiendo la activación del complemento, especialmente del C3b.⁷ Se han descrito algunos tipos capsulares más virulentos que otros, como por ejemplo los K1, K2, K4 y K5.⁸ La primera etapa en el proceso infeccioso es la adherencia del agente a las células del hospedero, función que en el caso de las enterobacterias es desempeñada por unas proyecciones filamentosas de la superficie bacteriana llamadas *pilis*, de las cuales existen dos tipos predominantes en *Klebsiella* spp: el tipo 1 y el tipo 3.^{9,10} El tipo 1 está asociado en la patogénesis de las infecciones del tracto urinario,¹¹ adhiriéndose a las células del túbulo proximal.¹² Su adherencia a las células del tracto respiratorio afecta la resistencia a la colonización, lo cual conlleva a la proliferación de patógenos potenciales y puede conducir a neumonía, principalmente en pacientes con ventilación mecánica;¹³ el *pili* tipo 3 interviene en la adherencia a las células endoteliales y

los epitelios del tracto respiratorio y urinario.^{14,15} El mecanismo exacto de la resistencia a la inmunidad de los llamados factores séricos, y en este caso el relacionado con la activación del complemento, es desconocido; una posible explicación es el enmascaramiento del lipopolisacárido (LPS) de la bacteria por parte de la cápsula, de tal forma que exhibe una estructura que no activa el complemento.¹⁶ El hierro es un elemento vital para el desarrollo bacteriano, y su disponibilidad en el ambiente del hospedero es muy limitado, pero muchas bacterias lo obtienen produciendo agentes quelantes llamados sideróforos, que son capaces de tomarlo de las proteínas del hospedero. Existen varios tipos de sideróforos que se han reunido en dos grupos químicos diferentes, según produzcan enterobactinas y aerobactinas, las cuales, como se ha demostrado, son producidas por las especies del género *Klebsiella* spp;¹⁷ también se ha descrito la producción de citotoxinas, enterotoxinas y hemolisinas, factores que en el caso de *Klebsiella* spp parecen jugar un papel menor en su patogenicidad.

Infecciones asociadas

K. pneumoniae causa infección del tracto urinario y neumonía en personas sin enfermedades de base, pero la mayoría de las infecciones son adquiridas en el hospital y/o en pacientes con alguna condición debilitante. Es causa además de bacteriemia, infecciones del sitio quirúrgico, infecciones del tracto biliar, peritonitis y meningitis.¹⁸

Epidemiología

Klebsiella spp. es ubicua en la naturaleza, de tal forma que se encuentra en las superficies de las aguas, tierra y plantas, así como en algunas de las mucosas de mamíferos como los humanos, los caballos y los cerdos; en el humano se encuentra específicamente en la mucosa de nasofaringe y del intestino, alcanzando cifras de detección entre el 5 y el 38% en heces, y entre 1 al 6% en nasofaringe. Los gramnegativos no encuentran condiciones adecuadas en la piel de los humanos, por lo que *Klebsiella* spp. es muy pocas veces aislada en ella, constituyendo sólo flora transitoria. Los principales reservorios para la transmisión de la bacteria en el ambiente hospitalario son el tracto gastrointestinal de los pacientes y las manos del personal al cuidado de ellos. La infección del tracto urinario es la condición más común

causada por esta bacteria, explicando la segunda causa de bacteriemia por gramnegativos luego de *Escherichia coli*. Entre 3 y 7% de todas las infecciones bacterianas nosocomiales son causadas por *Klebsiella* spp., escenario que la ubica como uno de los ocho más importantes patógenos hospitalarios.¹⁹ La importancia de *Klebsiella* spp puede confirmarse con los datos reportados por el Grupo de Estudio de la Resistencia Microbiana de Medellín (GERMEN), efectuado en 14 hospitales de esta ciudad y su área Metropolitana durante los años 2007-2008, los que señalan a *Klebsiella pneumoniae* como el tercer microorganismo aislado en todos los servicios hospitalarios, explicando un 8% del total de microorganismos cultivados.²⁰ Datos que hacen parte del estudio realizado por el Grupo de Estudio de Resistencia de Bogotá (GREBO) en 14 hospitales de tercer nivel de esa ciudad entre los años 2001 y 2003 revelaron que *K. pneumoniae* fue el cuarto patógeno en prevalencia, con un porcentaje del 5,7%, como causante de infección nosocomial.²¹ Se estima que *Klebsiella* spp. es el agente etiológico del 8% de todas las infecciones bacterianas adquiridas en los hospitales en los EE. UU y Europa.¹⁹

Resistencia antimicrobiana

En la gran mayoría de los casos *K. pneumoniae* es resistente a la ampicilina por medio de la presencia de la β lactamasa SHV-1, codificada en el cromosoma de la bacteria. A principios de la década de los años 80 la aparición y uso de nuevos antibióticos capaces de evadir la resistencia por este tipo de enzima promovió la aparición de cepas resistentes a ellos, y fue así como en Alemania en 1983 se reporta por primera vez la resistencia transferible de *K. pneumoniae* a cefalosporinas de tercera generación.² Además, en el año de 1985 se reportó en el mismo país la mutación de la SHV-1, produciendo una nueva enzima (SHV-2), causante de la resistencia de *Klebsiella ozaenae* a las cefalosporinas de amplio espectro, y de allí su denominación como BLEE.³ Las modificaciones de la enzimas SHV-1 y TEM-1 (responsable de la resistencia a la ampicilina en *E. coli* y otras bacterias), y posteriormente el surgimiento de una nueva familia de BLEE, que por su predilección de hidrolizar el cefotaxime fue denominada CTX-M, ocasionaron la aparición de numerosos tipos de BLEE.²² Como los genes que codifican estas β lactamasas son transportados por plásmidos, su transmisión a otras especies y géneros bacterianos se produjo rápidamente y su expansión geográfica no se hizo esperar.²³ Estas

enzimas, incluidas en el grupo A de la clasificación de Ambler de las betalactamasas, confieren resistencia a las penicilinas, cefalosporinas (con excepción de las cefamixinas: cefoxitin y cefotetan) y los monobactámicos; los inhibidores de β lactamasas (sulbactam, tazobactam y el ácido clavulánico) bloquean su actividad. Las consecuencias clínicas de la resistencia ocasionadas por las infecciones cuyo agente etiológico es este tipo de bacterias se reflejan en el incremento de la estancia hospitalaria, la mortalidad y los costos de la atención médica.²⁴ Muchas de las cepas productoras de BLEE son además resistentes a otros antibióticos por mecanismos diferentes, y la mayoría de las infecciones severas, aún siendo sensibles *in vitro* a ellos, responden solamente a los antimicrobianos del grupo de los carbapenemos, con las consecuencias que esto trae en cuanto a costos y presión selectiva de la flora microbiana. El problema ha alcanzado tal dimensión que estudios epidemiológicos de resistencia han reportado porcentajes de *K. pneumoniae* productoras de BLEE que pueden llegar hasta el 60%, dependiendo del país y del hospital estudiado.²⁵

En Colombia, un estudio de resistencia en bacilos gramnegativos realizado por el Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM), realizado en ocho hospitales de tercer nivel de atención de las ciudades de Bogotá, Medellín y Cali, reveló que el 32,6% de las cepas de *K. pneumoniae* cultivadas en pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI) y 29,8% de aquellas cultivadas en pacientes hospitalizados en otros servicios eran BLEE positivas, predominando las del grupo CTX-M.²⁶ Los datos analizados más recientemente por GREBO, correspondientes al primer semestre del año 2008, señalan que 20% de las cepas de *K. pneumoniae* son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, pero no se especifica en que porcentaje lo son por la producción de BLEE.²⁷ Según los datos recolectados por GERMEN en el año 2008, 22,3% de las cepas cultivadas en pacientes en UCI fueron productoras de BLEE, mientras que el 20,1% lo fueron de las cultivadas en pacientes de otros servicios.²⁰ Otro tipo de betalactamasas involucradas en la resistencia a los betalactámicos, con excepción del cefepime, ceftiprome y carbapenemos, que hacen parte del grupo C de β lactamasas de Ambler, son las denominadas AmpC, codificadas por genes que se encuentran en el cromosoma de algunos miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, las que conforman lo que se ha denominado como grupo SPACEM o SPICE (*Serratia* spp.,

Providencia spp., *Aeromonas* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. y *Morganella* spp.), y que se expresan de manera constitutiva o inducible ante la presencia de agentes β lactámicos. A finales de la década de 1980 se detectaron β lactamasas clase C mediadas por plásmidos, en cepas de *K. pneumoniae* resistentes al cefoxitin;^{28, 29} estas enzimas no son afectadas por los inhibidores de betalactamasas (sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico), como si lo son las BLEE, y a diferencia de estas, poco se conoce de la epidemiología de las cepas de *K. pneumoniae* portadoras de AmpC. Un estudio publicado en el año 2004 reportó que 8,5% de las cepas estudiadas y recolectadas de 70 sitios de 25 estados de los EE. UU poseían plásmidos que codificaban β lactamasas tipo AmpC.³⁰ No conocemos datos publicados en nuestro país.

En las enterobacterias la resistencia a los carbapenemos puede presentarse por tres mecanismos. En primer término, la hiperproducción de AmpC en asociación con la pérdida de porinas de la membrana externa puede producir resistencia a los carbapenemos.^{31,32} El segundo mecanismo corresponde a cambios en la afinidad de las "enzimas blanco" (proteínas a las cuales se unen las penicilinas) para los carbapenemos. La producción de una β lactamasa que sea capaz de hidrolizar los carbapenemos es el tercer mecanismo. En el caso de *K. pneumoniae* se describieron los primeros casos de resistencia mediante la producción de metalobetalactamasas (MLBs) en países del lejano oriente como Japón, Taiwan y Singapur.^{4,33,34} Estas enzimas (tipo IMP, VIM, SMP y GIM), dependientes del zinc para su actividad y clasificadas en el grupo B de Ambler, no son inhibidas por el ácido clavulánico, tazobactam o sulbactam, son susceptibles al quelante EDTA y capaces de degradar virtualmente a todos los β lactámicos, con excepción del aztreonam, y se encuentran más frecuentemente en *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Es importante señalar que las cepas encontradas en los países enunciados portaban una MLB tipo IMP. En el año 2003 se reportan los primeros casos de *K. pneumoniae* portadoras de MBLs en tres hospitales de Atenas (Grecia), pero esta vez del tipo VIM-1³⁵ y posteriormente en distintas regiones de dicho país.³⁶ En el año 2004 se reporta en un hospital italiano una cepa de *K. pneumoniae* portadora de la MLB tipo VIM-4,³⁷ así como en varios aislamientos en un hospital en Melbourne, Australia.³⁸ Un segundo grupo de β lactamasas inhibidoras de carbapenemos se describe en el este de los EUA (Carolina del Norte) en el año 2001, pero esta vez

del grupo A de Ambler, aislada en una cepa de *K. pneumoniae*, que le confería resistencia a las penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemos, la cual se denominó como KPC-1.³⁹ Posteriormente, en un estudio cuyo objetivo era detectar la presencia β lactamasas y determinar su tipo en cepas de *K. pneumoniae* en 24 hospitales de EE. UU, se describe en la ciudad de Baltimore (Maryland) una nueva carbapenemasa, y se le da el nombre de KPC-2.^{40, 41} En el año 2008 Yigit et al. corrigen su primer reporte de KPC-1 e informan que esta enzima y la KPC-2 son la misma.⁴²

En el año 2004 se confirman en varios hospitales de la ciudad de New York los primeros brotes de infecciones producidas por *K. pneumoniae* portadoras de KPC-2 y KPC-3 relacionadas con instituciones dedicadas al cuidado de pacientes.^{43, 44} En el año 2005 se reporta la primera cepa de *K. pneumoniae* KPC-2 positiva en Europa, en un hospital de Paris (Francia), señalando que el paciente se había sometido a una nefrostomía bilateral en un hospital de New York dos meses antes y por lo tanto se pudo tratar de una transferencia intercontinental.⁴⁵ Fuimos los primeros en Latinoamérica y el tercer país en el mundo en reportar *K. pneumoniae* portador de KPC-2, mediante la descripción de dos cepas que fueron cultivadas en sendos hospitales universitarios de la ciudad de Medellín, sin que tuvieran relación alguna con los EE. UU.⁴⁶ Los siguientes casos publicados se presentaron en China e Israel, siendo este último país el primero en reportar casos de aislamientos con KPC-3 por fuera de EE. UU.^{47, 48} En el año 2008 se presentó un brote por *K. pneumoniae* portador de KPC-3 en el hospital en donde laboraba uno de los autores del presente artículo (López, JA), sensible únicamente a gentamicina, tigeciclina y colistina, e infectando a 32 pacientes, 20 de los cuales fallecieron, y colonizando a 52; el caso índice era procedente de Israel, y al efectuar las pruebas correspondientes se encontró que la cepa era idéntica a uno de los clones circulantes existentes en hospitales de Israel (En publicación). En Colombia, de acuerdo con los datos de GREBO, GERMEN y los estudios de resistencia realizados por el CIDEIM (datos no publicados), ya existen cepas de *K. pneumoniae* resistentes a los carbapenemos circulando en otras ciudades y hospitales del país. Dos problemas importantes con este tipo de bacterias y mecanismo de resistencia son la coexistencia de otros transposones y plásmidos que codifican mecanismos de resistencia para otros antibióticos y la posible transmisión de los elementos genéticos que codifican las KPC a otras

enterobacterias, e inclusive, a bacilos gramnegativos no fermentadores como ya lo hemos documentado.⁴⁹

Pruebas para la detección de la resistencia antimicrobiana y su interpretación

La prueba estándar de oro para el estudio de la resistencia microbiana es la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) por la técnica de dilución en caldo o en agar, pero debido a que su realización es poco práctica en la rutina diaria del laboratorio de microbiología se ha recurrido a otras técnicas, como la prueba de difusión con disco y los métodos de microdilución en caldo, empleados en los sistemas de identificación y estudio de sensibilidad microbiana y representados en nuestro país principalmente por las marcas comerciales: Vitek (bioMérieux), Phoenix (Becton Dickinson) y MicroScan (Dade Behring). Existe la posibilidad de estudiar la CIM por la técnica denominada E test, pero también es poco utilizada en la mayoría de nuestros laboratorios por sus altos costos. Ninguna de las técnicas mencionadas es 100% sensible y/o específica, y por lo tanto corresponde a los microbiólogos que realizan las técnicas y a los médicos que reciben los resultados interpretar de la mejor manera los resultados obtenidos.

Como en nuestro país no existe un ente nacional responsable de establecer o recomendar los estándares que deben seguir los laboratorios, la mayoría nos ceñimos a lo establecido por el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), entidad que cumple con esta función en los EE. UU, por lo cual la mayor parte de lo expuesto a continuación se basa en el documento publicado por esta entidad en materia de estudio de sensibilidad antimicrobiana.⁵⁰ Como ya se mencionó, *K. pneumoniae* es resistente en la gran mayoría de los casos a ampicilina, por lo tanto, cuando el método utilizado reporte como sensible a la cepa identificada como tal, este resultado se debe confirmar por otro método, corroborando a la vez la identificación de la bacteria cultivada. El CLSI recomienda estudiar la sensibilidad en *K. pneumoniae* a por lo menos dos cefalosporinas de amplio espectro (ceftriaxona o cefotaxime, ceftazidima, cefpodoxime) o al aztreonam, como prueba de tamización para detectar la presencia de BLEE. En el caso de emplearse la prueba de difusión con disco, un halo de inhibición ≤ 17 mm para cefpodoxime, ≤ 22 mm para ceftazidime, ≤ 27 mm para aztreonam o cefotaxime, y ≤ 25 mm para ceftriaxona, determina la necesidad de

confirmar la presencia de una BLEE por medio de una prueba confirmatoria que consiste en ensayar la cepa sospechosa con los discos de ceftazidime y cefotaxime solos y en combinación con ácido clavulánico. Un incremento ≥ 5 mm en el diámetro de inhibición en cualquiera de los antimicrobianos examinados en combinación vs su zona de inhibición cuando se examina sólo confirma la presencia de BLEE (ejemplo: diámetro zona inhibición cefotaxime = 15 mm; diámetro zona inhibición cefotaxime-ácido clavulánico = 25 mm). Los paneles y tarjetas comerciales que realizan el estudio por microdilución en caldo traen incorporada la prueba confirmatoria, la cual se debe realizar en caso de que la cepa presente una CIM al cefpodixime $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ ó $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ para ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxime o aztreonam. Una disminución ≥ 3 diluciones en la CIM en cualquiera de los antimicrobianos examinados en combinación vs su CIM cuando se examina sólo confirma la presencia de BLEE (ejemplo: CIM cefotaxime = $8 \mu\text{g/mL}$; CIM cefotaxime-ácido clavulánico = $1 \mu\text{g/mL}$).

En caso de confirmarse la presencia de BLEE la cepa debe reportarse como resistente a todas las penicilinas y cefalosporinas y al aztreonam.⁵⁰ No existe un ensayo aprobado por el CLSI para confirmar la presencia de una β lactamasa tipo AmpC, como sería el caso de una cepa resistente a las cefalosporinas de amplio espectro, resistente además a las cefamixinas (cefoxitin y/o cefotetan) e inhibidores de β lactamasas, y con una prueba confirmatoria para BLEE negativa. En el año 2009 el CLSI aprobó los procedimientos de tamización y confirmación para determinar la presencia de una carbapenemasa en enterobacterias. No es necesario realizar la prueba confirmatoria cuando el método empleado para el estudio de sensibilidad de la bacteria la reporta como resistente o con sensibilidad intermedia a todos los carbapenemos ensayados, ya que en estos casos se considera que la bacteria posee una carbapenemasa como mecanismo de resistencia. Se debe tener presente que el ertapenem y el meropenem son los más sensibles, pero al mismo tiempo los menos específicos para detectar la presencia de una carbapenemasa. Una "prueba de tamización positiva" es aquella en la cual la cepa estudiada presenta un halo de inhibición al ertapenem entre 19-21 mm y/o al meropenem entre 16-21 mm, o una CIM al ertapenem de $2 \mu\text{g/mL}$, o al meropenem o imipenem de $4 \mu\text{g/mL}$, o cuando presenta resistencia a una o más de las cefalosporinas de tercera generación. Cuando esto ocurre se debe confirmar la presencia de una carbapenemasa,

por medio de una prueba confirmatoria denominada "test de Hodge modificado".⁵⁰ Cuando la prueba es positiva pero la cepa es sensible a un carbapenemo se debe reportar la CIM del carbapenemo pero sin la interpretación, con el siguiente comentario: "Este aislamiento demuestra producción de carbapenemasa. La eficacia clínica de los carbapenemos no ha sido establecida para tratar infecciones causadas por enterobacterias que sean sensibles a los carbapenemos pero demuestran producción de carbapenemasa *in vitro*".⁵⁰ Si la prueba es negativa, se deben interpretar los halos de inhibición y las CIM de acuerdo con los parámetros establecidos por el CLSI. Es importante aclarar que la sensibilidad y especificidad del test de Hodge modificado exceden al 90% y que esta prueba no es específica para algún tipo de carbapenemasa.⁵⁰

CONCLUSIONES

Por su frecuencia y por los mecanismos patogénicos y de resistencia antimicrobiana que puede presentar, *K. pneumoniae* se ha considerado como una bacteria de gran importancia en la etiología de infecciones asociadas a instituciones hospitalarias o adquiridas en la comunidad, por lo cual es indispensable que el clínico conozca el comportamiento de este microorganismo en la entidad en la cual presta sus servicios y esté en la capacidad de interpretar de manera crítica los resultados de las pruebas de sensibilidad, para poder solicitar al laboratorio de microbiología los resultados de las pruebas de tamización y confirmatorias correspondientes, y en consecuencia, seleccionar y administrar el tratamiento antibiótico adecuado para los pacientes a su cuidado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher H, Scheld M, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: A call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46:155-164.
2. Knothe H, Shah P, Kremery V, Anatal M, Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. Infection 1983; 11: 315-317.
3. Kliebe C, Nies B, Meyer J, Tolxdorff-Neutzling RM, Wiedemann B. Evolution of plasmid-coded resistance

to broad-spectrum cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 1985; 28: 302-307.

4. Senda K, Arakawa Y, Cichiyama S, Nakashima K, Ito H, Ohsuka S, et al. PCR detection of metallo- β -lactamase gene (*blaIMP*) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum β -lactams. J Clin Microbiol 1996; 34: 2909-2013.
5. Simoons-Smit A, Verweij-van Vught A, McLaren D. The role of K antigens as virulence factors in *Klebsiella*. J Clin Microbiol 1986; 21: 133-137.
6. Williams P, Lambert P, Brown M, Jones R. The role of the O and K antigens in determining the resistance of *Klebsiella aerogenes* to serum killing and phagocytosis. J Gen Microbiol 1983; 129: 2181-2191.
7. Williams P, Tomas J. The pathogenicity of *Klebsiella pneumoniae*. Rev Med Microbiol 1990; 1: 196-204.
8. Simoons-Smit A, Verweij-van Vught A, MacLaren D. Virulence of *Klebsiella* strains in experimentally induced skin lesions in the mouse. J Med Microbiol 1984; 17: 67-77.
9. Old D, Tavendale A, Senior B. A comparative study of the type-3 fimbriae of *Klebsiella* species. J Med Microbiol 1985; 20: 203-214.
10. Przondo-Hessek A, Pulverer G. Hemagglutinins of *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca*. Zentbl Bakteriol Mikrobiol Hyg Ser 1983; 255: 472-478.
11. Iwahi T, Abe Y, Nakao M, Imada A, Tsuchiya K. Role of type 1 fimbriae in the pathogenesis of ascending urinary tract infection induced by *Escherichia coli*. Infect Immun 1983; 39: 1307-1315.
12. Virkola R, Westerlund B, Holthöfer H, Parkkinen J, Kekomäki M, Korhonen T. Binding characteristics of *Escherichia coli* adhesins in human urinary bladder. Infect Immun 1988; 56: 2615-2622.
13. Ayars H, Altman L, Fretwell M. Effect of decreased salivation and pH on the adherence of *Klebsiella* species to human buccal epithelial cells. Infect Immun 1982; 38: 179-182.
14. Hornick B, Allen B, Horn M, Clegg S. Adherence to respiratory epithelia by recombinant *Escherichia coli* expressing *Klebsiella pneumoniae* type 3 fimbrial gene products. Infect Immun 1992; 60: 1577-1588.
15. Tarkkanen A, Virkola R, Clegg S, Korhonen T. Binding of the type 3 fimbriae of *Klebsiella pneumoniae* to human endothelial and urinary bladder cells. Infect Immun 1997; 65: 1546-1549.
16. Merino S, Camprubí S, Albertý S, Benedí VJ, Tomás JM. Mechanisms of *Klebsiella pneumoniae* resistance to complement-mediated killing. Infect Immun 1992; 60: 2529-2535.
17. Podschun R, Fischer A, Ullmann U. Siderophore production of *Klebsiella species* isolated from different sources. Zentbl Bakteriol Mikrobiol Hyg Ser 1992; 276: 481-486.
18. López JA, Robledo J. Enterobacterias y otros bacilos gramnegativos. Microbiología de las Infecciones Humanas. Medellín: Fondo Editorial CIB; 2007; 130-167.
19. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 589-603.
20. Grupo para el estudio de la resistencia a antibióticos de Medellín. Medellín; 2009. *Klebsiella pneumoniae*. Disponible en <http://www.grupogermen.org/pdf/frecuencia.pdf>. Consultada el 28 de agosto de 2009.
21. Leal A, Eslava-Schmalbach J, Álvarez C, Buitrago G, Méndez M, Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá (Grebo). Canales endémicos y marcadores de resistencia bacteriana en instituciones de tercer nivel de Bogotá, Colombia. Rev Salud Pública 2006; 8: 59-70.
22. Bradford PA. Extended-spectrum beta lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 933-951.
23. Michael AP, Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum β -lactamases. Clin Infect Dis 2006; 42: 153-163.
24. Mitchell JS, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 1257-1262.
25. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 657-686.
26. Villegas MV, Correa A, Pérez F, Miranda MC, Zuluaga T, Quinn JP, et al. Prevalence and characterization of extended-spectrum-lactamases in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from Colombian hospitals. Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 49: 217-222.

27. Grupo para el control de la resistencia bacteriana en Bogotá. Bogotá; 2009. Datos de resistencia. Disponible en: http://www.grebo.org/Boletin_2008.pdf consultada el 27 de agosto de 2009.
28. Bauernfeind A, Chong Y, Schweighart S. Extended broad-spectrum- β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* including resistance to cephamycins. *Infection* 1989; 17: 316-321.
29. Papanicolaou GA, Medeiros AA, Jacoby GA. Novel plasmid mediated β -lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxyimino- and β -methoxy β -lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2200-2209.
30. Alvarez M, Tran JH, Chow N, Jacoby GA. Epidemiology of conjugative plasmid-mediated AmpC β -lactamases in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 533-537.
31. Bradford PA, Urban C, Mariano N, Projan SJ, Rahal JJ, Bush K. Imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC β -lactamase, and the loss of an outer membrane protein. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 563-569.
32. Cao VT, Arlet G, Ericsson BM, Tammelin A, Courvalin P, Lambert T. Emergence of imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* owing to combination of plasmid-mediated CMY-4 and permeability alteration. *J Antimicrob Chemother* 2004; 6: 895-900.
33. Jing-Jou Y, Ko WC, Tsai SH, Wu HM, Wu JJ. Outbreak of infection with multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying blaIMP-8 in a University Medical Center in Taiwan. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4433-4439.
34. Koh H, Babini GS, Woodford N, Sng LH, Hall LM, Livermore DM. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Singapore producing IMP-1 β -lactamase and lacking an outer membrane protein. *Lancet* 1999; 353: 2162.
35. Giakkoupi P, Xanthaki A, Kanelopoulou M, Vlahaki A, Miriagou V, Kontou S, et al. VIM-1 metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Greek hospitals. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3893-3896.
36. Ikonomidis A, Tokatlidou D, Kristo I, Sofianou D, Tsakris A, Mantzana P, et al. Outbreaks in distinct regions due to a single *Klebsiella pneumoniae* clone carrying a blaVIM-1 metallo- β -lactamase gene. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5344-5347.
37. Luzzaro F, Docquier JD, Colillon C, Endimiani A, Lombardi G, Amicosante G, et al. Emergence in *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter cloacae* clinical isolates of the VIM-4 metallo- β -lactamase encoded by a conjugative plasmid. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 648-650.
38. Peleg AY, Franklin C, Bell JM, Spelman DW. Dissemination of the metallo- β -lactamase gene blaIMP-4 among gram-negative pathogens in a clinical setting in Australia. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1549-1556.
39. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1151-1161.
40. Moland ES, Black JA, Ourada J, Reisbig MD, Hanson ND, Thomson KS. Occurrence of newer β -lactamases in *Klebsiella pneumoniae* isolates from 24 U.S. hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3837-3842.
41. Moland ES, Hanson ND, Herrera VL, Black JA, Lockhart TJ, Hossain A, et al. Plasmid-mediated, carbapenem-hydrolysing β -lactamase, KPC-2, in *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 711-714.
42. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Author's correction - Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 809-812.
43. Bradford PA, Bratu S, Urban C, Visalli M, Mariano N, Landman D, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 β -lactamases in New York City. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 55-60.
44. Woodford N, Tierno PM, Young K, Tysall L, Palepou MF, Ward E, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamase, KPC-3, in a New York medical center. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4793-4799.
45. Naas T, Nordmann P, Vedel G, Poyart C. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing β -lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4423-4423.

46. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Suarez CJ, Lopez JA, Vallejo M, et al. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2880-2882.
47. Wei ZQ, Du XX, Yu YS, Shen P, Chen YG, Li LJ. Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 763-765.
48. Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3026-3029.
49. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Kattan JN, Lopez JA, Quinn JP, et al. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1553-1555.
50. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 19th Informational Supplement. CLSI document M100-S19. Wayne, PA: CLSI, 20; 2009.



Artículos

Serie IntraMed "Control de infecciones 2011" | 27 ABR 11

La importancia del lavado de manos

Los microorganismos multirresistentes acechan a médicos y pacientes. Un acto tan simple como la correcta higiene de manos puede evitar miles de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud.



Autor/a: Dres. Dr. Guillermo Lossa, Dra. Marcela Lossa

En cualquier momento dado, más de 1,4 millones de personas en todo el mundo están sufriendo una infección contraída en el hospital.

Cada uno de nosotros puede influir en pequeña medida para lograr una mejora considerable.



“Es preciso el esfuerzo de todos”



Dr. Guillermo Lossa

Especialista en Neumonología, Tisiología y Administración Hospitalaria

Especialista Consultor en Infectología

Master en Microbiología Clínica y Sanitaria de la Universidad de Sevilla

España

Académico correspondiente a la Academia Nacional de Farmacia y bioquímica

Director a/c del Instituto Nacional de Epidemiología “Dr. Juan H Jara”

Director del Programa Nacional de Epidemiología y Control de Infecciones

Hospitalarias

Director del Programa VIHDA.



Dra. Marcela Lossa

Médica UNLP

Residente de Ciencias Microbiológicas, Hospital F.J. Muñiz, CABA

Cursando el Curso de Especialista en Enfermedades Infecciosas - UBA

¿Qué son las Infecciones Hospitalarias (IH) ?

Las Infecciones Hospitalarias (infecciones nosocomiales o infecciones intrahospitalarias) constituyen una afección endemo-epidémica de los establecimientos de salud, controlable pero difícilmente erradicable.

Las IH existen desde que existen los hospitales y se producen en todos los centros de salud del mundo, independientemente de la complejidad, desarrollo y nivel socio-económico cultural.

Las IH pueden afectar a las personas que concurren a los establecimientos de salud, siendo distintas del motivo por el cual asisten inicialmente.

Los principales afectados por las IH son los pacientes (a través de las técnicas de diagnóstico y tratamiento) y el personal de salud (accidentes laborales) .

Las IH existen en todos los centros de salud del mundo, afectando desde un 3% hasta un 17 % de las personas que requieren internación.

Las IH provocan una extensión en la duración de la internación de los pacientes, ocasionando gastos extras por infectado para el hospital.

Las IH causan una morbilidad que oscila entre el 5 y 15% de los pacientes hospitalizados, con un peso de la mortalidad hospitalaria cercana al 1% como causa directa, un 4 a 5% como contribuyente.

En Estados Unidos ocurren aprox. 2.000.000 de infecciones hospitalarias anuales. Involucran del 5 a 10% de los pacientes hospitalizados, provocan 90.000 muertes y de 4,5 a 7 billones de dólares de costo.

Las Infecciones Hospitalarias son, en definitiva, un problema sumamente preocupante para los hospitales. Significan un alto costo social y económico y una disminución de posibilidades de uso de camas para otras patologías.

Es fundamental la vigilancia, prevención y control estandarizada y sistematizada de las IH para mejorar la calidad de la atención médica y disminuir la morbimortalidad por IH.

Introducción

Las **Carbapenemasas** son enzimas de la familia de las Betalactamasas que, al ser producidas por las bacterias, confieren resistencia clínicamente significativa a antibióticos carbapenémicos (Imipenem, Meropenem, Doripenem, Ertapenem).

Estas enzimas se dividen en diferentes clases, pero existen 2 tipos principales, las Metalobetalactamasas (Clase B de Ambler) que predominan en Bacilos Gram negativos no fermentadores como *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., etc; y las **Serinocarbapenemasas** (Clase A de Ambler) que predominan en Enterobacterias.

Las Serinocarbapenemasas son comparables a las Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE), pero se diferencian de estas últimas en que su espectro se extiende a los carbapenemes, afectando a la totalidad de los antibióticos de la familia de los Betalactámicos.

Dentro de este grupo de enzimas la que más ha llamado la atención en los últimos tiempos es la denominada **KPC** producida fundamentalmente por ***Klebsiella pneumoniae***, aunque también puede hallarse en otras Enterobacterias.

Desde el año 2001 se han detectado en forma creciente en bacterias del género *Klebsiella* y posteriormente se han descrito en *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp, *Pseudomona aeruginosa*, *P putida*, *Acinetobacter* spp., entre otras.

La detección de bacterias productoras de KPC tiene gran importancia, tanto en la elección del esquema de tratamiento antibiótico adecuado, como en la implementación de medidas de control de infecciones ya que poseen gran capacidad de diseminación debido a que son codificadas por plásmidos (elementos móviles y transmisibles entre bacterias del mismo o distinto género).

En Argentina los primeros hallazgos confirmados fueron en el año **2006** en la Ciudad Autónoma de Bs. As y se encuentra en franco aumento desde entonces, habiendo hecho eclosión como causante de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud en el año 2010, en diferentes establecimientos de la ciudad y del país.

Esto seguirá en aumento si no se toman urgentes medidas para su prevención y control por lo que se sugieren las siguientes

recomendaciones:

Recomendaciones a los profesionales de la salud:

El CDC y el “Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) recomienda una serie de estrategias para el control de las Enterobacterias resistentes a los carbapenemes o productoras de carbapenemasas en pacientes internados en centros de salud para agudos. Deberán implementarse las ***precauciones de contacto y las guías del CLSI*** para la detección de la producción de carbapenemasas.

En áreas donde las Enterobacterias Resistentes a los Carbapenemes (CRE) no son endémicas, se recomienda:

- La revisión microbiológica de los registros de los últimos 6-12 meses para determinar si hubo aislamiento de CRE.
- Si hubo aislamiento, realizar estudios de prevalencia de cultivos de vigilancia en áreas de alto riesgo (UCI).
- Realizar cultivos de vigilancia de pacientes con relación epidemiológica con personas portadoras de CRE.

En áreas endémicas para CRE deben intensificarse las estrategias para evitar una mayor diseminación y brotes secundarios.

Los pacientes colonizados con CRE no identificado, sirven como reservorio para la ocurrencia de epidemias asociadas al cuidado de la salud.

A las recomendaciones del CDC se sugiere agregar que:

Frente a un brote, el hospital debe estar capacitado para controlarlo intensificando las prácticas de intervención sobre la infección, realizando cohortes de los pacientes, cultivos de vigilancia semanales (hisopado rectal) hasta que no se identifiquen nuevos casos.

Los pacientes que por alguna razón son dados de alta o derivados a otras instituciones estando colonizados o sospechándose su colonización deben llevar consigo un resumen de historia clínica en que se ponga de manifiesto la necesidad de efectuar controles y aislamiento hasta tanto se constate su situación y se pueda actuar en consecuencia. Esta es una

práctica sumamente importante para disminuir el riesgo de diseminación en diferentes instituciones del país.

La clave de una vigilancia activa es identificar a los portadores no detectados de Enterobacterias Resistentes a Carbapenem (CRE).

Asimismo se considera menester evaluar la posibilidad de identificar portadores entre el personal de salud que asiste a pacientes en instituciones con brotes a fin de evitar la diseminación del mismo por intermedio de dicho personal. Sobre todo en nuestro país donde los profesionales de la salud tienen varios trabajos y deambulan por distintas instituciones.

Se considera imperioso trabajar en pro de la prevención y control desde los comités de infecciones, de todas las instituciones e intercambiar experiencias entre los mismos así como mantener una comunicación fluida entre los profesionales de las distintas instituciones para minimizar el riesgo de diseminación.

Al respecto es fundamental insistir en la recomendación sobre **lavado de manos**, uso correcto de ropa y uniformes, aislamiento de contacto, así como cumplir con las buenas prácticas de diagnóstico y tratamiento; considerándose fundamental la tolerancia o al incumplimiento de las mismas.

Respecto a los laboratorios de microbiología se sugiere seguir las **guías del CLSI** y las **Recomendaciones del Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología (INEI – ANLIS)**

Recordatorio

Aislamiento de contacto

Se utiliza fundamentalmente para prevención de enfermedades infecciosas que se propagan por contacto directo. (Gangrena gaseosa, herpes simple diseminado, heridas abiertas, quemaduras de menos del 25%, piodermas, etc.).

- Es aconsejable la habitación individual (lavabo propio)
- Señalización del aislamiento.
- Si los pacientes están contaminados por el mismo microorganismo,

pueden compartir habitación.

- Restricción de visitas.
- Lavado de manos y respetar los 5 momentos en higiene de mano con solución alcohólica.
- Según el tipo de lesión que presente el paciente, las personas que entren en contacto con él vestirán : bata, mascarilla y guantes. Todo este material estará situado dentro de la habitación.
- Nunca tocar con las manos heridas o lesiones.
- Retirarse toda la ropa antes de salir de la habitación y depositarla en los contenedores.
- Excepción: los pacientes que posean grandes quemaduras o heridas infectadas por *Staphylococcus aureus* o estreptococos grupo A, que no estén tapadas, deberán estar en aislamiento estricto.



Bibliografía:

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement (June 2010 Update). CLSI document M100-S20-U (ISBN 1-56238-729-4). Clinical and Laboratory Standards Institute, Pennsylvania USA, 2010.
2. Corso A; Pasteran F. Novedades 2010. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Servicio Antimicrobianos. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS "Dr. C. G. Malbrán", 2010
3. Nordmann P; Cuzon G; Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infectious Diseases* 2009, 9:228-36.
4. Deshpande LM; Rhomberg PR; et al. Emergence of serine carbapenemases (KPC and SME) among clinical strains of Enterobacteriaceae isolated in the United States Medical Centers: Report from the MYSTIC Program (1999–2005). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 56 (2006): 367-372.
5. Rasheed JK; Biddle JW; et al. Detection of the *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Type 2 Carbapenem-Hydrolyzing enzyme in Clinical Isolates of *Citrobacter freundii* and *K. oxytoca* carrying a common plasmid. *Journal of Clinical*

Microbiology 2008, 46 (6): 2066-2069.

6. Pasteran F; Mendez T; et al. Sensitive Screening Tests for Suspected Class A Carbapenemase Production in Species of Enterobacteriaceae. Journal of Clinical Microbiology 2009, 47 (6): 1631-1639.

7. Overturf GD. Carbapenemases. A Brief Review for Pediatric Infectious Disease Specialists. The Pediatric Infectious Disease Journal 2010, 29 (1): 68-70.

8. Hirsch EB; Tam VH. Detection and Treatment options for Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2010. (doi:10.1093/jac/dkq108).

9. Miriagou V; Cornaglia G, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. Clinical Microbiology and Infection 2010, 16: 112-122.

10. Ben-David D; Maor Y; et al. Potential Role of Active Surveillance in the Control of a Hospital-Wide Outbreak of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infection. Infection Control and Hospital Epidemiology 2010, 31 (6): 620-626.

11. Guidance for Control of Infections with Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Acute Care Facilities. MMWR 2009, 58 (10): 256-260. Disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5810a4.htm>

12. Penadés Antolín, RA. Cortés Gómez, MJ. Girbés Calvo, A, Servicio de Urgencias. Hospital de La Ribera. Comité de Docencia. www.abcmedicus.com ; enfermeriaourense.galeon.com

13. World Alliance for Patient Safety. Global Patient Safety Challenge 2005-2006. Clean Care is Safer Care. Geneva: World Health Organization. 2005.

14. Debas HT, H Gosselin H, Mc Cord C. Thind A Surgey in Jameson DT, et al. Disease Control Priorities in Developing Countries, Second edition Washington DC: World Bank/Oxford University Press. 2006.

15. Donalson L. Will health care pass the orange – white test. The Lancet 2005. Oct 30, 164 (9555): 1567-1568.

16. World Health Organization. World Alliance for Patient Safety,

Contenidos relacionados

Los editores le recomiendan continuar con las siguientes lecturas:

- Alerta de los CDC por infecciones hospitalarias por *Candida auris*
- El uso de alcohol en las manos
- Infecciones hospitalarias: la muerte más silenciosa

- ▶ **Mortalidad intrahospitalaria disminuye ante mejor atención en UTI**
- ▶ **El Norovirus y las infecciones en los hospitales americanos**
- ▶ **Alerta epidemiológica: carbapenemasas de tipo New Delhi**
- ▶ **Infecciones en las enfermedades críticas**
- ▶ **Control del Staphylococcus aureus resistente a la meticilina en unidades de terapia intensiva**
- ▶ **¿Hay microbios peligrosos en la ropa del personal sanitario?**
- ▶ **Enfermeras en riesgo de exposición accidental a quimioterápicos**
- ▶ **Sistema informático para reducir infecciones hospitalarias**
- ▶ **Las infecciones hospitalarias afectan a 1 de cada 10 internados**
- ▶ **Serie IntraMed: "Control de infecciones"**
- ▶ **Medidas prácticas para el control de infecciones hospitalarias**
- ▶ **Manejo de las infecciones por Staphylococcus Aureus resistente a la meticilina (SARM)**
- ▶ **El uso de alcohol en las manos**



<http://www.intramed.net/contenidoover.asp?contenidoID=69279>

Investigación del Gen KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemasas)

- 21 ENERO, 2013
- LABORATORIOS BIOQUIMICOS

Los antibióticos β -lactámicos **carbapenems** son comúnmente usados para tratar infecciones causadas por enterobacterias multirresistentes. Las **carbapenemasas** (β -lactamasas que hidrolizan carbapenem) son las principales enzimas involucradas en la neutralización de los carbapenems. Las **enzimas KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemasas)** confieren **resistencia a todos los agentes β -lactámicos incluyendo, penicilinas, cefalosporinas, monobactams y carbapenems.**

Se llamaron KPC por haber sido identificadas fundamentalmente en *K. pneumoniae*, aunque fueron reportadas, también en un número creciente y diverso de especies bacterianas, como *Klebsiella oxytoca*, *Serratia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Citrobacter freundii* y *Pseudomonas aeruginosa* (1). Las enzimas KPC **se encuentran normalmente en elementos genéticos móviles** que facilitan la transferencia entre plásmidos y a través de distintas especies bacterianas. Las **resistencias asociadas que acarrearán estos plásmidos producen cepas con resistencia a la mayoría de las familias de antibióticos**, lo que **deja muy pocas alternativas de tratamiento**. Como consecuencia, es un problema extremadamente serio el tratamiento de pacientes infectados con estos organismos multirresistentes. El **surgimiento de KPC** resulta un desafío terapéutico importante y ha sido **asociada a mayor mortalidad y estadía hospitalaria e incremento de los costos**. Inicialmente, las cepas resistentes a carbapenems habían sido aisladas principalmente en las unidades de cuidados intensivos, pero desafortunadamente se han extendido a todas las salas de los hospitales posiblemente entrando en contacto con la población no hospitalizada, con la subsecuente adquisición peligrosa por la comunidad. Desde el 2001 se describe la aparición de KPC en varios lugares del mundo con un comportamiento endémico y epidémico. **En Argentina, los primeros hallazgos de KPC se produjeron a fines del año 2006 en K. pneumoniae y Citrobacter freundii** (2). Sin embargo, **a partir de agosto de 2009 se produjo un incremento de seis veces en el número de aislamientos de KPC** (3). Para limitar la diseminación de estas cepas epidémicas dentro del ámbito hospitalario, el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) propone la detección temprana de portadores gastrointestinales por un método de vigilancia activa y la implementación de medidas de control de infecciones. Estas medidas incluyen el aislamiento de contacto de los pacientes infectados o colonizados, la intensificación del lavado de manos y el establecimiento de protocolos de limpieza, entre otras (4). **Las medidas de control para restringir los casos son fundamentales**. La identificación temprana de cepas productoras de carbapenemasas se está tornando primordial para la prevención de una diseminación posterior de la resistencia. Mediante una **PCR en tiempo real con sonda Taqman** se amplifica un fragmento presente en **todas las isoenzimas KPC** (5) permitiendo una **detección rápida, sensible y altamente específica de cepas bacterianas expresando este gen**.

Determinación disponible en Cibic:

Código	Nombre Prestación	Método	Tipo de muestra	Días de proceso	Tiempo de entrega de resultado en días hábiles
2470	Investigación del gen KPC (K. pneumoniae carbapenemasas)	Reacción en cadena de la Polimerasa en tiempo real (Real Time PCR)	Colonia bacteriana en medio sólido	Lunes a Viernes	4

Para conocer las condiciones del paciente, de almacenamiento y de envío de la muestra y otros datos sobre las prácticas consulte al manual de prestaciones.

Bibliografía

1- Ritcher S. et. al. 2012. Ultra-rapid detection of blaKPC1/2-12 by real-time PCR from perirectal and nasal swabs. J Clin Microbiol. Publisher ahead of print.

- 2- Pasterán F, Otaegui L, Guerriero L, Radice G, Maggiora R, Rapoport M, Faccone D, Di Martino A, Galas M. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1178-80
- 3- Gomez S, Pasterán F, Faccone D, Tijet N, Rapoport M, Lucero C, Lastovetska O, Albornoz E, Galas M, KPC group, Melano R, Corso A, Petroni A. Clonal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* ST258 harbouring KPC-2 in Argentina. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1520-4
- 4- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 256-60.
- 5- Cole J et. al. 2009. Development and evaluation of real-time PCR assay for detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase genes. *J Clin Microbiol* 47(2) 322-326.

Para mayor información o consultas:

Sección: Biología Molecular

Dra. Mariana Useglio. Tel: 0341-4499444. Interno: 241

Dra. Mariela Sciara. Tel: 0341-4499444. Interno: 225

<http://www.cibic.com.ar/institucional/>

RESEARCH ARTICLE

Intra-Abdominal Candidiasis: The Importance of Early Source Control and Antifungal Treatment

Pascalis Vergidis^{1*}, Cornelius J. Clancy^{1,2}, Ryan K. Shields¹, Seo Young Park³, Brett N. Wildfeuer¹, Richard L. Simmons⁴, M. Hong Nguyen¹

1 Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, United States of America, **2** VA Pittsburgh Healthcare System, Pittsburgh, PA, United States of America, **3** Department of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, United States of America, **4** Department of Surgery, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, United States of America

* [vergisp@upmc.edu](mailto:vergdisp@upmc.edu)



OPEN ACCESS

Citation: Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK, Park SY, Wildfeuer BN, Simmons RL, et al. (2016) Intra-Abdominal Candidiasis: The Importance of Early Source Control and Antifungal Treatment. PLoS ONE 11(4): e0153247. doi:10.1371/journal.pone.0153247

Editor: David R. Andes, University of Wisconsin Medical School, UNITED STATES

Received: January 15, 2016

Accepted: March 27, 2016

Published: April 28, 2016

Copyright: This is an open access article, free of all copyright, and may be freely reproduced, distributed, transmitted, modified, built upon, or otherwise used by anyone for any lawful purpose. The work is made available under the [Creative Commons CC0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) public domain dedication.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: The study was supported, in part, by award R21AI107290 (M.H.N.) from the National Institutes of Health (NIH). P.V. is supported by the National Center for Advancing Translational Sciences of the NIH under Award Number KL2TR000146. R.K.S is supported by the NIH under award number K08AI114883. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Abstract

Intra-abdominal candidiasis (IAC) is poorly understood compared to candidemia. We described the clinical characteristics, microbiology, treatment and outcomes of IAC, and identified risk factors for mortality. We performed a retrospective study of adults diagnosed with IAC at our center in 2012–2013. Risk factors for mortality were evaluated using multi-variable logistic regression. We identified 163 patients with IAC, compared to 161 with candidemia. Types of IAC were intra-abdominal abscesses (55%), secondary peritonitis (33%), primary peritonitis (5%), infected pancreatic necrosis (5%), and cholecystitis/choolangitis (3%). Eighty-three percent and 66% of secondary peritonitis and abscesses, respectively, stemmed from gastrointestinal (GI) tract sources. *C. albicans* (56%) and *C. glabrata* (24%) were the most common species. Bacterial co-infections and candidemia occurred in 67% and 6% of patients, respectively. Seventy-two percent of patients underwent an early source control intervention (within 5 days) and 72% received early antifungal treatment. 100-day mortality was 28%, and highest with primary (88%) or secondary (40%) peritonitis. Younger age, abscesses and early source control were independent predictors of survival. Younger age, abscesses and early antifungal treatment were independently associated with survival for IAC stemming from GI tract sources. Infectious diseases (ID) consultations were obtained in only 48% of patients. Consulted patients were significantly more likely to receive antifungal treatment. IAC is a common disease associated with heterogeneous manifestations, which result in poor outcomes. All patients should undergo source control interventions and receive antifungal treatment promptly. It is important for the ID community to become more engaged in treating IAC.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Introduction

Invasive *Candida* infections are the most common non-mucosal fungal diseases among hospitalized patients in the developed world. Invasive candidiasis comprises candidemia and deep-seated candidiasis [1, 2]. Intra-abdominal candidiasis (IAC) is the most common type of deep-seated candidiasis, but remains poorly understood compared to candidemia [3]. Epidemiologic reports, antifungal treatment trials and diagnostic studies of invasive candidiasis have focused largely on candidemia [4]. Research on IAC is limited by the disease's clinical heterogeneity, a lack of standardized disease definitions, and difficulties in establishing diagnoses [3, 5, 6].

IAC encompasses a range of disease manifestations, which occur in patients with various underlying conditions and risk factors involving the gastrointestinal (GI) tract and digestive system [6, 7]. The clinical significance of *Candida* in cultures of samples from intra-abdominal sites is controversial, as mixed infections with bacteria are frequent and the settings in which antifungal treatment is beneficial are not established conclusively [6, 8]. Clearly, *Candida* contributes to poor outcomes in some patients with intra-abdominal infections [7, 9]. However, other patients do well following source control and antibacterial treatment, without receiving antifungal agents.

Clinical studies of IAC and the development of well-formulated guidelines for its management are recognized as pressing priorities [3]. The objectives of this study were to determine the incidence of IAC compared to candidemia, define clinical characteristics and microbiology of the disease based on types and anatomic sources of infection, describe treatment and outcomes with particular attention to identifying risk factors for mortality, and assess the involvement of infectious diseases (ID) physicians in patient care.

Methods

Study design and definitions

We performed a retrospective study of adults diagnosed with IAC at the University of Pittsburgh Medical Center-Presbyterian University Hospital (UPMC-PUH) from January 1, 2012 through December 31, 2013. UPMC-PUH is a flagship academic, acute care, adult, medical-surgical referral, organ transplant and level 1 trauma center. The hospital has 586 acute medical-surgical and 156 ICU beds. Pediatric, obstetrical and gynecological patients, and most oncology patients are cared for at sister UPMC hospitals. The study was approved by the University of Pittsburgh Institutional Review Board. Informed consent was not given by participants for their clinical records to be reviewed. Patient information was anonymized and de-identified prior to the analysis.

Subjects were identified by reviewing microbiologic cultures that yielded *Candida* from intra-abdominal sources. IAC was defined in patients with clinical evidence of intra-abdominal infection and isolation of *Candida* in a sample collected from an intra-abdominal site collected under sterile conditions, in accordance with recently proposed criteria [3, 7]. We excluded patients whose samples were collected from drains that were in place >24 hours. We included only the initial episode of infection for each patient. The number of cases of IAC and candidemia included patients with the respective disease alone and patients who had both diseases. Our classification of IAC based on types and anatomic sources of infection is summarized in Table 1.

The primary end-point was 100-day mortality, which was selected because complications of IAC may occur several weeks after diagnosis. Recurrent IAC was defined as culture-proven *Candida* infection occurring after an apparent resolution of clinical or radiographic findings of an initial *Candida* infection. Persistent IAC was defined as infection continuing for ≥ 48 hours

Table 1. Classification of types of intra-abdominal candidiasis (IAC).

IAC classification*	Definition
Primary peritonitis	Peritoneal inflammation** associated with recovery of <i>Candida</i> spp., occurring in the absence of an apparent breach of the GI tract or a pathologic process in a visceral organ.
Secondary peritonitis stemming from a GI tract source	Peritoneal <i>Candida</i> infection resulting from a pathologic process or breach of the GI tract (stomach, small bowel or colon), such as perforation, surgical leak or trauma.
Intra-abdominal abscess stemming from a GI tract source	Localized collection of <i>Candida</i> and pus that is walled-off from healthy tissue, resulting from a pathologic process or breach of the GI tract. Collections may be identified by imaging studies*** or intra-operatively.
Secondary peritonitis stemming from a hepatobiliary or pancreatic source	Peritoneal <i>Candida</i> infection resulting from a pathologic process of the liver, gallbladder, biliary or hepatic ducts, or pancreas.
Intra-abdominal abscess stemming from a hepatobiliary or pancreatic source	Abscess (as defined above) resulting from a pathologic process of the liver, gallbladder, biliary or hepatic ducts, or pancreas. Infected bilomas, pancreatic pseudocysts or other (peri)pancreatic collections are categorized as abscesses.
Infected pancreatic necrosis	<i>Candida</i> infection of non-vitalized pancreatic tissue resulting from chronic pancreatitis.
Cholecystitis, cholangitis	<i>Candida</i> infection of the gallbladder or biliary tract.

* In the classification scheme, sources of peritonitis and abscesses are divided into: a) gastrointestinal (GI) tract (stomach and intestines), and b) hepatobiliary system (liver, gallbladder, and associated ducts) or pancreas.

** Peritoneal inflammation was defined by neutrophil counts $>250/\text{mm}^3$.

*** A majority of patients in this study received computed tomography scans.

doi:10.1371/journal.pone.0153247.t001

after appropriate source control and active antifungal treatment, for which *Candida* was re-isolated on culture from an intra-abdominal sample. Appropriate source control was defined as adequate drainage of infected material and surgical correction of the underlying pathology (e.g. perforation or leak). Active treatment was defined by use of an appropriately dosed antifungal against an infection that: 1) was caused by an isolate that was susceptible to the agent *in vitro* (if testing was performed); 2) was caused by a *Candida* species that is not intrinsically resistant to the agent; and 3) occurred in a patient who was not previously exposed to the agent. Community- and hospital-acquired IAC and septic shock were defined by standard criteria [10, 11]. We defined an intervention as early if performed within 5 days of collecting the first culture-positive sample for *Candida*. We used 5 days as a cut-off to allow adequate time for the organism to grow in culture, and for patient care to be coordinated by the healthcare team.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to summarize the cohort. Associations between categorical variables were analyzed using Pearson's chi-square test or two-tailed Fisher's exact test, as appropriate. Logistic regression was used to evaluate risk factors for mortality. Odds ratios with 95% confidence intervals were determined for each risk factor. Factors associated with mortality at the 0.1 significance level in univariate analysis were entered in the full multivariable model using a backward stepwise approach. Survival functions were estimated using the Kaplan-Meier method. STATA/SE software, version 13.1 (StataCorp, College Station, Texas) was used for statistical analysis.

Results

Clinical characteristics of IAC

In 2012–2013, 34,402 patients were admitted to UPMC-PUH. We identified 163 and 161 patients with IAC and candidemia, respectively (rates: 4.7 per 1,000 admissions). Overall, 25% (40/163) of patients with IAC were immunocompromised, and 53% (87/163) had abdominal surgery in the preceding 12 months (Table 2); 18% (30/163) presented in septic shock. The most common types of IAC were intra-abdominal abscesses (55%, 89/163) and secondary peritonitis (33%, 53/163), followed by primary peritonitis (5%, 8/163), infected pancreatic necrosis (5%, 8/163), and cholecystitis/choolangitis (3%, 5/163). Eighty-three percent (44/53) and 66%

Table 2. Clinical characteristics, treatment and outcomes of patients with intra-abdominal candidiasis (IAC).

Parameter	All (n = 163)	Primary peritonitis (n = 8)	Secondary peritonitis, GI tract source (n = 44)	Abscess, GI tract source (n = 59)	Secondary peritonitis, hepatobiliary/pancreatic source (n = 9)	Abscess, hepatobiliary/pancreatic source (n = 30)	Infected pancreatic necrosis (n = 8)	Cholecystitis, cholangitis (n = 5)	P value
Age , median (range)	59 (21–90)	57 (40–78)	63 (23–90)	61 (23–84)	57 (32–65)	59 (21–88)	45 (26–74)	49 (41–85)	0.69
Male gender	89 (55)	6 (75)	22 (50)	25 (42)	7 (78)	18 (60)	7 (88)	4 (80)	0.06
Race ¹									
White	134/150 (89)	5/6 (83)	34/38 (89)	48/56 (86)	9/9 (100)	27/29 (93)	6/7 (86)	5/5 (100)	
Black	13/150 (9)	1/6 (17)	4/38 (11)	6/56 (11)	0/8	1/29 (3)	1/7 (14)	0/5	0.89
Immunocompromised ²	40 (25)	2 (25)	11 (25)	12 (20)	7 (78)	8 (27)	0	0	0.01
Solid organ transplant	20 (12)	2 (25)	4 (9)	3 (5)	7 (78)	4 (13)	0	0	<0.001
Obesity (BMI>30)	51 (31)	3 (38)	11 (25)	18 (31)	2 (22)	13 (43)	2 (25)	2 (40)	0.72
Surgery in the preceding 12 months	87 (53)	1 (13)	19 (43)	42 (71)	7 (78)	14 (47)	1 (13)	3 (60)	<0.001
Healthcare-associated IAC	133 (82)	8 (100)	32 (73)	49 (83)	9 (100)	23 (77)	7 (88)	5 (100)	0.33
Septic shock	30 (18)	4 (50)	9 (20)	8 (14)	3 (33)	2 (7)	3 (38)	1 (20)	0.03
Bacterial co-infection	110 (67)	1 (13)	27 (61)	46 (78)	6 (67)	22 (73)	6 (75)	2 (40)	0.007
<i>C. glabrata</i> infection	43 (26)	1 (13)	17 (39)	13 (22)	2 (22)	7 (23)	1 (13)	2 (40)	0.44
Candidemia ³	8/125 (6)	0/6	1/32 (3)	2/44 (5)	2/9 (22)	2/24 (8)	1/7 (14)	0/3	0.34
Type of source control									
Surgical	96 (59)	2 (25)	40 (91)	29 (49)	6 (67)	11 (37)	7 (88)	1 (20)	<0.001
Percutaneous	59 (36)	0 ⁴	4 (9)	30 (51)	3 (33)	18 (60)	1 (13)	3 (60)	<0.001
Transgastric	2 (1)	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (20)	0.04
Antibacterial treatment	161 (99)	8 (100)	43 (98)	58 (98)	9 (100)	30 (100)	8 (100)	5 (100)	1.00
Antifungal treatment within 5 days	117 (72)	7 (88)	33 (75)	37 (64)	9 (100)	23 (77)	7 (88)	2 (40)	0.15
Recurrence/persistence	11 (7)	0	2 (5)	6 (10)	2 (22)	1 (3)	0	0	0.44
100-day mortality	46 (28)	7 (88)	15 (34)	11 (19)	6 (67)	4 (13)	2 (25)	1 (20)	<0.001

Data are presented as absolute numbers (percentages), unless otherwise indicated.

¹ Race was not available for all patients

² Immunocompromised conditions: solid organ transplant (12%, 20/163), corticosteroid treatment (7%, 11/163), cancer chemotherapy (4%, 7/163), TNF- α blocker treatment (1%, 2/163)

³ Organisms recovered from blood: *C. albicans* (4), *C. glabrata* (2), *C. parapsilosis* (1), *C. krusei* (1)

⁴ Patients with primary peritonitis in the setting of liver cirrhosis underwent diagnostic, rather than therapeutic paracentesis

Abbreviations: GI, gastrointestinal; IAC, intra-abdominal candidiasis

doi:10.1371/journal.pone.0153247.t002

Table 3. Comparison of clinical characteristics between patients with secondary peritonitis and intra-abdominal abscess.

Parameter	Secondary Peritonitis (n = 53)	Abscess (n = 89)	P value
Age in years, median (range)	60 (23–90)	59 (21–88)	0.95
Male sex	29 (55)	43 (48)	0.46
Immunocompromised	18 (34)	20 (23)	0.14
Site of origin ¹			
Gastric/Duodenum	10 (19)	16 (18)	0.89
Jejunum/Ileum	19 (36)	12 (14)	0.002
Colon	15 (28)	31 (35)	0.42
Liver/Gallbladder	6 (11)	12 (14)	0.71
Pancreas	3 (6)	17 (19)	0.03
Prior intra-abdominal surgery	26 (49)	56 (63)	0.11
Healthcare-associated IAC	41 (77)	72 (81)	0.61
Septic shock	12 (23)	10 (11)	0.07
Perforation ²	29 (55)	42 (47)	0.39
Bacterial co-infection	33 (62)	68 (76)	0.07
<i>C. glabrata</i> infection	19 (36)	20 (23)	0.08
Candidemia	3/4 (7)	4 (6)	1.00
Recurrence/Persistence	4 (8)	7 (8)	1.00
100-day mortality	21 (40)	15 (17)	0.003

Data are presented in absolute numbers (percentages), unless otherwise indicated.

¹Site of origin in one female patient with intra-abdominal abscess was the genital tract.

²Rates of *Candida* infection by site of perforation during the study period were: stomach (39%, 12/31), duodenum (22%, 8/37), jejunum/ileum (25%, 17/69), colon (19%, 32/172), and appendix (4%, 2/50).

doi:10.1371/journal.pone.0153247.t003

(59/89) of secondary peritonitis and abscesses, respectively, stemmed from gastrointestinal (GI) tract sources (Table 2). Clinical characteristics of secondary peritonitis and abscesses are compared in Table 3.

Microbiology

A total of 180 *Candida* isolates were recovered (*C. albicans* 57%, *C. glabrata* 25%, *C. parapsilosis* 10%, *C. tropicalis* 5%, *C. krusei* 3%, *C. rugosa* 0.6% and *C. utilis* 0.6%). Infection with two *Candida* species occurred in 10% (17/163) of patients. Antifungal susceptibility testing was requested on 13% (23/180) of isolates (*C. albicans* 5, *C. glabrata* 13, *C. parapsilosis* 3, *C. krusei* 1, *C. rugosa* 1). All *C. glabrata* were susceptible dose-dependent to fluconazole (MIC range, 8–32 µg/ml); 38% (5/13) of isolates were recovered from patients with azole exposure in the preceding 3 months. Seventy-seven percent (10/13) and 23% (3/13) of *C. glabrata* were caspofungin-susceptible and -intermediate (MIC, 0.25 µg/ml), respectively. The latter isolates were associated with prior drug exposure. Non-*C. glabrata* isolates were azole- and echinocandin-susceptible.

Bacterial co-infection was present in 67% (110/163) of patients (S1 Table. Bacteria isolated in cases of co-infection). Enterococci were most common (29%, 47/163), followed by *Escherichia coli* (19%, 31/163) and *Klebsiella* spp. (15%, 24/163). *Candida* mono-infection was more likely during primary peritonitis (88%, 7/8) and cholecystitis/cholangitis (80%, 4/5) than other types of IAC (28%, 42/150; $p = 0.001$).

C. glabrata was significantly more likely to cause IAC among patients who had two or more prior abdominal surgeries within the previous year (47%, 14/30 vs. 22%, 29/133; $p = 0.007$),

and to be involved in co-infections with multi-drug resistant (MDR) Gram-negative bacteria (extended-spectrum beta lactamase-producing or carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*) (14%, 6/43 vs. 2%, 2/120; $p = 0.005$). There were no differences in *Candida* spp. or rates of bacterial co-infection for healthcare-associated vs. community-acquired IAC, anatomic source, or presence of septic shock. There were trends toward more *C. glabrata* infections and bacterial co-infections during secondary peritonitis than in abscesses ($p = 0.08$ and 0.07 , respectively).

At least one set of blood cultures was collected from 125 patients within 10 days of the diagnosis of IAC. The rate of candidemia was 6% (8/125). Twenty-four percent (30/125) of patients with IAC had concomitant bacteremia.

Treatment and outcomes

Overall, 96% (157/163) of patients underwent at least one source control intervention (drainage and/or repair of an anatomical defect) to treat IAC. Early interventions (within 5 days of collecting the first culture-positive sample for *Candida*) were performed in 72% (118/163) of patients. Surgical intervention was undertaken in 59% (96/163), percutaneous drainage in 36% (59/163), and transgastric drainage in 1% (2/163). Reoperation was performed in 21% (20/96) of patients who underwent a surgical procedure, at median 9 days following the initial intervention (Interquartile range, IQR, 3–15 days). Secondary peritonitis was significantly more likely to be treated with abdominal surgery than were abscesses (87%, 45/52 vs. 45%, 40/89; $p < 0.001$). Abscesses were more likely to undergo percutaneous drainage (53%, 48/90 vs. 13%, 7/52; $p < 0.001$).

Ninety-nine percent (161/163) and 77% (125/163) of patients received antibacterial and antifungal therapy, respectively; 72% (117/163) received antifungal therapy within 5 days. Median duration of antifungal treatment was 14 days (range, 1–88 days). Early antifungal treatment was more likely among patients with healthcare-associated (75%, 100/133) than community-associated IAC (57%, 17/30; $p = 0.05$). Fifty-eight percent (94/163) of patients were treated with a single antifungal agent, including fluconazole (50%, 82/163), caspofungin (7%, 11/163) or voriconazole (0.6%, 1/163). Nineteen percent (31/163) of patients were treated with multiple agents; 29 patients received different agents sequentially, and 2 organ transplant patients received combination therapy with voriconazole and caspofungin due to concern for concomitant invasive aspergillosis.

Median length of hospital stay was 14 days after diagnosis of IAC (IQR, 7–26 days). Recurrent or persistent IAC occurred in 7% (11/163) of patients (S2 Table. Clinical characteristics of patients with culture-proven recurrent or persistent intra-abdominal candidiasis), 36% (4/11) of whom did not receive antifungal treatment initially. *C. glabrata* was the causative agent in 64% (7/11) of recurrent or persistent cases. The overall 100-day mortality rate was 28% (46/163), and highest among patients with primary peritonitis (88%, 7/8) and secondary peritonitis due to hepatobiliary/pancreatic (75%, 6/8) or GI tract sources (34%, 15/44) (Table 1, Fig 1). The 30-day mortality rate was 20% (32/163).

Younger age, the presence of an abscess and early source control were independently associated with survival among all patients with IAC (Table 4). There were no significant differences in mortality among patients with *Candida* mono-infection or bacterial co-infection, or among those with or without candidemia. Since IAC most commonly manifested as secondary peritonitis or abscesses that stemmed from GI tract sources, we also investigated factors associated with outcomes in this group (Table 5). Younger age, presence of an abscess and early antifungal therapy were independently associated with survival.

ID consultation was obtained in 48% (79/163) of patients. Median time to initial consultation was 2 days from the collection of the first sample that was culture-positive for *Candida*

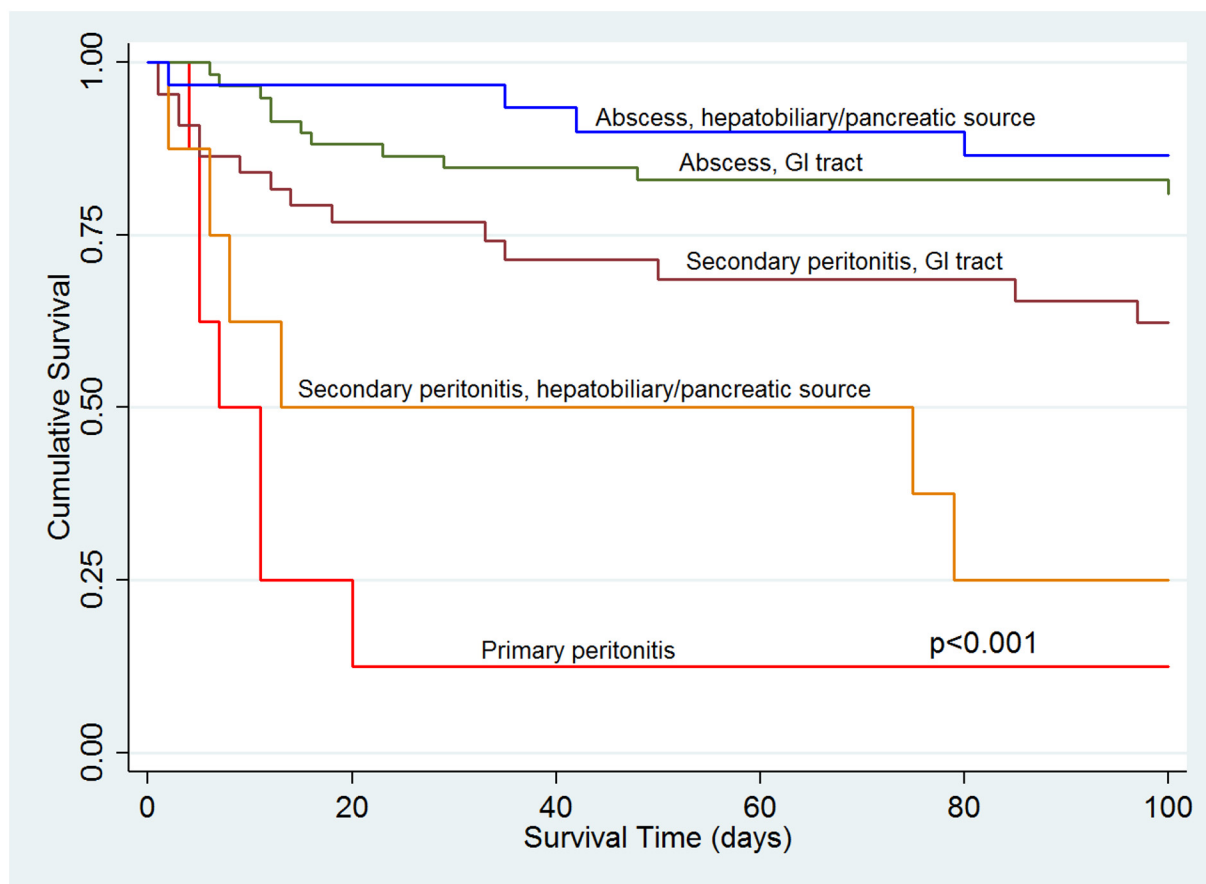


Fig 1. Survival analysis by type of intra-abdominal candidiasis.

doi:10.1371/journal.pone.0153247.g001

(IQR, -2 to +6 days). Consulted patients were more likely to receive antifungal treatment (82%, 65/79 vs. 60%, 50/84; $p = 0.002$). Forty-eight percent (35/79) of ID consults resulted in initiation of antifungal therapy.

Discussion

Our study is notable for several important findings, beginning with the observation that IAC was at least as common as candidemia at our center. We demonstrate that IAC encompasses complex and highly heterogeneous types of infection, which were associated with 100-day mortality rates that ranged from 13% to 88%. Aggressive management was crucial for improved outcomes, as source control interventions and antifungal treatment within 5 days were independently associated with survival among the entire cohort and large subgroups of patients, respectively. Early antifungal treatment occurred in 72% of patients. In contrast, 99% of patients received antibiotic treatment, often in the absence of positive bacterial cultures. Taken together, our findings indicate that IAC is a disease associated with poor outcomes, and for which ID physicians often are not involved in patient care.

The heterogeneity of IAC poses a formidable hurdle to research. We developed a classification scheme based on the types and anatomic sources of infection, which is more precise than previous efforts to categorize IAC and correlates with patient outcomes [3, 12]. In this scheme, IAC manifests as primary peritonitis, secondary peritonitis, intra-abdominal abscesses, biliary

Table 4. Predictors of 100-day mortality for all subjects with IAC.

Parameter	Non-survivors* (n = 46)	Survivors (n = 117)	Univariate OR (95% CI)	Univariate P value	Multivariate OR (95% CI)	Multivariate P value
Age, median (interquartile range)	64 (57–77)	58 (46–67)	1.04 (1.01–1.06)	0.002	1.06 (1.03–1.09)	<0.001
Male sex	29 (63)	60 (51)	1.62 (0.80–3.26)	0.18		
Solid organ transplant	9 (20)	11 (9)	2.34 (0.90–6.10)	0.08	3.04 (0.98–9.43)	0.054
Obesity (BMI >30)	15 (33)	36 (31)	1.09 (0.52–2.26)	0.82		
Healthcare-associated disease	39 (85)	94 (80)	1.36 (0.54–3.44)	0.51		
APACHE II score, mean (range)	17 (7–29)	15 (3–29)	1.04 (0.96–1.12)	0.32		
Septic shock	15 (33)	15 (13)	3.29 (1.45–7.48)	0.004
Perforation	20 (43)	51 (44)	1.00 (0.50–1.98)	0.99		
Presence of abscess	15 (33)	74 (63)	0.28 (0.14–0.58)	0.001	0.25 (0.11–0.57)	0.001
Bacterial co-infection	26 (57)	84 (72)	0.51 (0.25–1.04)	0.06
<i>C. glabrata</i> infection	11 (24)	32 (27)	0.83 (0.38–1.84)	0.65		
Candidemia	3/36 (8)	5/89 (6)	1.53 (0.35–6.76)	0.57		
Surgical intervention	26 (57)	70 (60)	0.87 (0.44–1.74)	0.70		
Surgical intervention (within 5d)	19 (41)	58 (50)	0.51 (0.23–1.14)	0.34		
Source control intervention (within 5d)	25 (54)	93 (79)	0.38 (0.18–0.76)	0.002	0.23 (0.11–0.57)	0.001
Antifungal treatment (within 5d)	31 (67)	86 (74)	0.74 (0.36–1.56)	0.44		
Infectious disease consultation	21 (46)	58 (50)	0.85 (0.43–1.69)	0.65		

Data are presented in absolute numbers (percentages), unless otherwise indicated. Variables in ellipsis were removed from the multivariable analysis using backward elimination.

*Cause of death: sepsis (20), multi-organ failure (4), heart failure/cardiac event (4), respiratory failure (4), liver failure (2), hemorrhage/ischemia (2), hospice (7), unknown (3)

Abbreviation: OR, odds ratio.

doi:10.1371/journal.pone.0153247.t004

infections, or infected pancreatic necrosis. Secondary peritonitis and abscesses, which account for a significant majority of IAC, are subdivided into infections that stem from either GI tract or hepatobiliary/pancreatic sources. Previous descriptions of IAC often used the term “secondary peritonitis” loosely to refer to both peritonitis and abscesses [3, 5, 13].

Abscesses, regardless of source, were associated with a relative low mortality rate (17%), whereas primary peritonitis and secondary peritonitis due to hepatobiliary/pancreatic or GI tract sources carried the highest mortality (88%, 75% and 34%, respectively). Patients with primary or secondary peritonitis were significantly more likely than patients with abscesses to have septic shock, a predictor of mortality in several studies [7, 9, 14, 15]. The combined mortality rate of 47% (28/60) for *Candida* peritonitis fell within the 25%–75% range reported previously [9, 15–21]. Our overall 100-day and 30-day mortality rates of 28% and 20%, respectively, were similar to the 27% rate at 30-days in a retrospective, multi-center study of IAC [7].

The finding that early source control was a crucial determinant of survival is consistent with previous data [7]. At the same time, our experience highlights the challenges in achieving timely and definitive source control. Twenty-five percent (39/157) of interventions occurred > 5 days after diagnosis, with delays often due to the severity of disease,

Table 5. Predictors of 100-day mortality for subjects with IAC stemming from GI tract sources.

Parameter	Non-survivors (n = 26)	Survivors (n = 77)	Univariate OR (95% CI)	Univariate P value	Multivariate OR (95% CI)	Multivariate P value
Age, median (interquartile range)	68 (58–77)	58 (46–68)	1.04 (1.01–1.08)	0.01	1.04 (1.01–1.08)	0.018
Male	15 (58)	32 (42)	1.92 (0.78–4.72)	0.16		
Solid organ transplant	3 (12)	4 (5)	2.38 (0.50–11.43)	0.28		
Obesity (BMI >30)	11 (42)	18 (23)	21.84 (0.67–5.02)	0.07
Healthcare-associated disease	20 (77)	61 (79)	0.87 (0.30–2.54)	0.81		
APACHEII score	17 (7–27)	16 (5–29)	1.04 (0.94–1.14)	0.47		
Septic shock	6 (23)	11 (14)	1.8 (0.59–5.48)	0.30		
Perforation	19 (73)	51 (66)	1.38 (0.52–3.71)	0.52		
Presence of abscess	11 (42)	48 (62)	0.44 (0.18–1.09)	0.08	0.36 (0.13–0.96)	0.042
Bacterial co-infection	16 (62)	57 (74)	0.56 (0.22–1.44)	0.23		
<i>C. glabrata</i> infection	7 (27)	23 (30)	0.86 (0.32–2.34)	0.78		
Candidemia	0/19	3/57 (5)		0.57		
Surgical intervention	19 (73)	50 (65)	1.47 (0.55–3.92)	0.45		
Surgical intervention (within 5d)	15 (58)	42 (55)	1.55 (0.63–3.81)	0.78		
Source control intervention (within 5d)	17 (65)	63 (82)	0.49 (0.20–1.22)	0.09
Antifungal treatment (within 5d)	13 (50)	56 (73)	0.38 (0.15–0.94)	0.04	0.36 (0.13–0.96)	0.042
Infectious disease consultation	6 (23)	28 (36)	0.53 (0.19–1.46)	0.22		

Data are presented in absolute numbers (percentages), unless otherwise indicated. Variables in ellipsis were removed from the multivariate analysis using backward elimination.

Abbreviation: OR, odds ratio.

doi:10.1371/journal.pone.0153247.t005

complications of prior surgeries and/or lack of distinct foci of infection. Twenty-one percent of patients who were treated surgically required an additional intervention; 7% of patients were documented by rigorous criteria to have recurrent or persistent *Candida* infections. The superior survival we observed with abscesses likely reflects a greater likelihood of complete extirpation than with less well-localized infections. Not surprisingly, abscesses were significantly more likely than secondary peritonitis to be treated with percutaneous drainage, rather than surgical interventions.

The role of antifungal agents in the treatment of IAC is controversial [6–9, 18, 20, 22–25], and practice guidelines are conflicting [12, 26, 27]. Moreover, there is ongoing debate about the clinical significance of *Candida* recovered from intra-abdominal sites [8]. Therefore, it is notable that our data and those from a recent study establish the value of timely antifungal treatment in important subgroups of patients with IAC [7]. Mortality for *Candida* mono-infection and *Candida*-bacterial co-infections was comparable in each study, indicating that *Candida* spp. are significant pathogens within the abdominal cavity rather than innocent bystanders [8]. While it is clear that some patients with IAC do well without antifungal treatment, our findings suggest that clinicians are unable to accurately identify these patients. In many regards, the management of IAC at present resembles that of candidemia in the pre-fluconazole era, when *ad hoc* decisions were made about initiating antifungal treatment [28]. After it became apparent that clinicians were unable to accurately select those candidemic patients who required

treatment, practice guidelines were changed to endorse an antifungal agent for all positive blood cultures [27, 28]. Likewise, we advocate immediate antifungal treatment for all patients with intra-abdominal infections in which *Candida* spp. are recovered from surgical samples or freshly-placed drains. Current data are insufficient to recommend a preferred agent for treatment of IAC. Several studies of candidemia suggest that time to initiation of treatment may be a more important determinant of outcome than choice of a specific antifungal [29–31]. In this regard, blood-based non-culture tests like β -D-glucan and polymerase chain reaction assays, used judiciously, may advance the management of IAC by diagnosing patients earlier than cultures of intra-abdominal specimens [1, 2, 32].

Carefully-coordinated, multi-disciplinary patient care is essential to improving outcomes for IAC [3, 6]. A recent editorial calls for interactions between intensivists, surgeons and radiologists, recognizes a need for standardized antimicrobial stewardship and source control protocols, but does not mention a role for ID practitioners [6]. In this light, the low rate of ID consultation in our study is perhaps not surprising. Most studies of IAC appear in critical care or surgical literature, while ID practice and studies on systemic candidiasis have focused largely on candidemia. In fact, blood cultures were positive for *Candida* in only 6% of our cases, a finding consistent with 0–32% rates in previous studies [15, 18–20, 32, 33]. We demonstrated an impact of ID involvement, as antifungal treatment was significantly more likely among patients who received a consultation. ID physicians were responsible for initiating an antifungal agent in 48% (35/79) of consults. Consultation was not associated with improved survival, but we cannot exclude biases in obtaining consults for more difficult cases.

Our finding that 67% of IAC were mixed infections is consistent with reports that bacteria, in particular enteric pathogens like *Enterococcus* and *Enterobacteriaceae*, are recovered with *Candida* in most cases [7, 15]. As in other studies, *C. albicans* was the most common species [7, 9, 15, 16, 34]. *C. glabrata*, the second most common species, was notable for significant associations with multiple prior abdominal surgeries and MDR Gram-negative bacterial co-infection. *C. glabrata* candidemia also has been linked to GI tract and biliary sources [35]. Interestingly, 10% of *Candida* isolates were *C. parapsilosis*, a species long associated with exogenous sources such as intravenous catheters. Emerging microbiome data now indicate that *C. parapsilosis* constitutes part of the GI flora in some patients [36].

We recently reported that IAC, in particular cases due to *C. glabrata*, was a hidden reservoir for emergence of echinocandin resistance [37]. Along these lines, it is notable that antifungal susceptibility testing was requested on only 30% of *C. glabrata* and 13% of all *Candida* isolates. One hundred percent and 23% of *C. glabrata* tested had reduced susceptibility to fluconazole and caspofungin, respectively. Other centers have reported lower rates of non-susceptibility during IAC [7], which may reflect differences in patient populations and/or antifungal usage. Our past and current data suggest that susceptibility testing should be performed routinely among patients with IAC who have remote or ongoing antifungal exposure [37].

It is important to acknowledge that our results were shaped by practices and populations at UPMC-PUH. For example, we care for many patients undergoing high-risk GI surgery and organ transplantation, but few pediatric, obstetrical-gynecological or oncology patients. Experience at other centers may differ, which highlights the importance of understanding patient populations, epidemiology, clinical manifestations and outcomes locally. It is also possible that we missed cases in which intra-abdominal infections were not drained or samples were not cultured. Likewise, the rates of IAC and recurrent or persistent infections were certainly underestimated due to the rigorous definitions used in this study. Our ability to draw conclusions about certain IAC types (such as primary peritonitis, infected pancreatic necrosis and cholecystitis/cholangitis) was limited by the small number of cases. Thus, care in interpreting comparisons between IAC subgroups is warranted. Lastly, our study design precluded us from

identifying risk factors for IAC, describing rates of disease among patients with various predisposing conditions, accurately determining the start date of infections, or assessing the efficacy of pre-emptive antifungal treatment among high-risk patients.

Further studies of IAC are needed to corroborate and expand upon our findings. Recent papers demonstrate that multicenter studies of deep-seated candidiasis are feasible, even among complex surgical patients [6, 7, 38]. Given the heterogeneity of IAC, studies should focus on well-defined subgroups of patients that share disease manifestations or predisposing conditions [6]. In this regard, our classification scheme (or variations) may be useful. At the same time, there is need for more research on the pathogenesis of IAC. Recently-developed mouse models of IAC demonstrated that *C. albicans* and *C. glabrata* gene expression and pathogenic mechanisms differed from those of hematogenous candidiasis [39, 40]. Animal models and other experimental systems are also powerful tools for studying diagnostics, antifungal treatment and emergence of resistance, in the absence of clinical trial data [3]. Finally, ID specialists have important roles to play in the management of IAC by guiding antifungal treatment, interpreting antifungal susceptibility patterns, integrating non-culture diagnostic tests into patient care, and designing stewardship protocols and research studies. It is incumbent upon the ID community to become more actively engaged in patient care and research into the disease.

Supporting Information

S1 Table. Bacteria isolated in cases of co-infection.

(DOCX)

S2 Table. Clinical characteristics of patients with culture-proven recurrent or persistent intra-abdominal candidiasis.

(DOCX)

Acknowledgments

This study was presented in part at the 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) in Washington, DC, September 5–9, 2014, and IDWeek in San Diego, CA, October 26–30, 2015.

Author Contributions

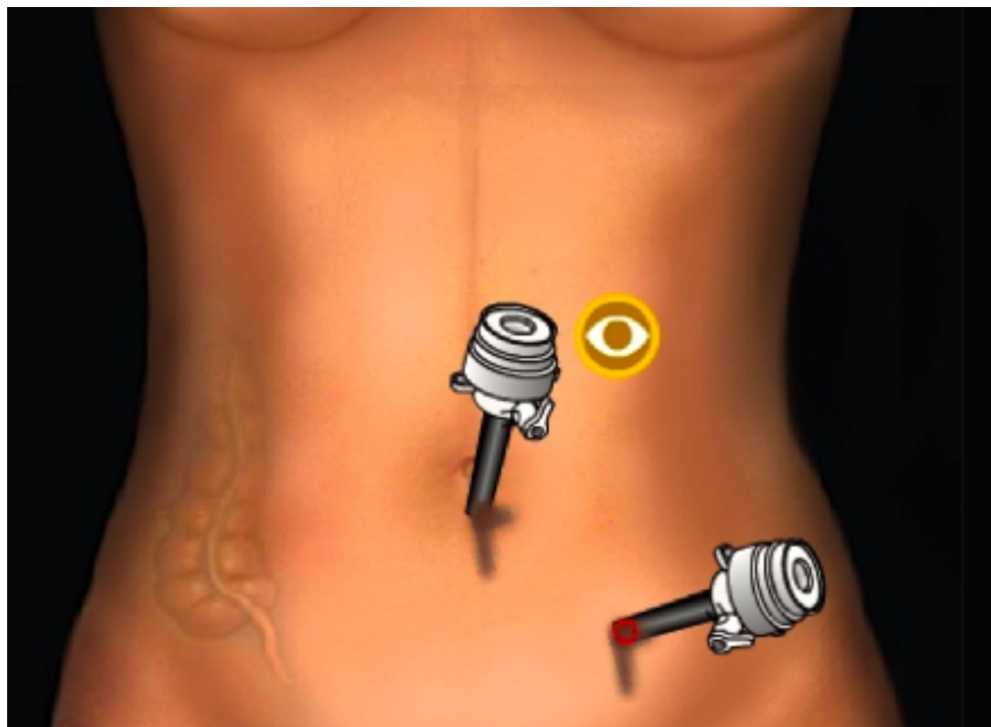
Conceived and designed the experiments: PV CJC MHN. Analyzed the data: PV CJC RKS SYP MHN. Wrote the paper: PV CJC RKS SYP BNW RLS MHN.

References

1. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(9):1284–92. doi: [10.1093/cid/cit006](https://doi.org/10.1093/cid/cit006) PMID: [23315320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23315320/).
2. Clancy CJ, Nguyen MH. Undiagnosed invasive candidiasis: incorporating non-culture diagnostics into rational prophylactic and preemptive antifungal strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12(7):731–4. doi: [10.1586/14787210.2014.919853](https://doi.org/10.1586/14787210.2014.919853) PMID: [24850393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24850393/).
3. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med*. 2013; 39(12):2092–106. doi: [10.1007/s00134-013-3109-3](https://doi.org/10.1007/s00134-013-3109-3) PMID: [24105327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24105327/).
4. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015; 373(15):1445–56. doi: [10.1056/NEJMra1315399](https://doi.org/10.1056/NEJMra1315399) PMID: [26444731](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26444731/).

5. Blot SI, Vandewoude KH, De Waele JJ. *Candida* peritonitis. *Curr Opin Crit Care*. 2007; 13(2):195–9. PMID: [17327742](#).
6. Montravers P, Leroy O, Eckmann C. Intra-abdominal candidiasis: it's still a long way to get unquestionable data. *Intensive Care Med*. 2015; 41(9):1682–4. doi: [10.1007/s00134-015-3894-y](#) PMID: [26088912](#).
7. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Scarparo C, Antonelli M, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*. 2015. doi: [10.1007/s00134-015-3866-2](#) PMID: [26077063](#).
8. Rex JH. *Candida* in the peritoneum: passenger or pathogen? *Crit Care Med*. 2006; 34(3):902–3. PMID: [16505676](#).
9. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Critical Care Medicine*. 2006; 34(3):646–52. WOS:000235587100009. PMID: [16505648](#).
10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39(2):165–228. doi: [10.1007/s00134-012-2769-8](#) PMID: [23361625](#).
11. Blot S, De Waele JJ, Vogelaers D. Essentials for selecting antimicrobial therapy for intra-abdominal infections. *Drugs*. 2012; 72(6):e17–32. doi: [10.2165/11599800-000000000-00000](#) PMID: [22480338](#); PubMed Central PMCID: PMC3585770.
12. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(8):997–1005. doi: [10.1086/378702](#) PMID: [14523762](#).
13. Lamme B, Mahler CW, van Ruler O, Gouma DJ, Reitsma JB, Boormeester MA. Clinical predictors of ongoing infection in secondary peritonitis: systematic review. *World J Surg*. 2006; 30(12):2170–81. doi: [10.1007/s00268-005-0333-1](#) PMID: [17102920](#).
14. McLauchlan GJ, Anderson ID, Grant IS, Fearon KC. Outcome of patients with abdominal sepsis treated in an intensive care unit. *Br J Surg*. 1995; 82(4):524–9. PMID: [7613902](#).
15. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse JP, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg*. 2002; 137(12):1341–6. PMID: [12470095](#).
16. Sandven P, Qvist H, Skovlund E, Giercksky KE, Group N, the Norwegian Yeast Study G. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med*. 2002; 30(3):541–7. PMID: [11990912](#).
17. Alden SM, Frank E, Flancbaum L. Abdominal candidiasis in surgical patients. *Am Surg*. 1989; 55(1):45–9. PMID: [2913908](#).
18. Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet*. 1989; 2(8677):1437–40. PMID: [2574368](#).
19. Bayer AS, Blumenkrantz MJ, Montgomerie JZ, Galpin JE, Coburn JW, Guze LB. *Candida* peritonitis. Report of 22 cases and review of the English literature. *Am J Med*. 1976; 61(6):832–40. PMID: [1008070](#).
20. Solomkin JS, Flohr AB, Quie PG, Simmons RL. The role of *Candida* in intraperitoneal infections. *Surgery*. 1980; 88(4):524–30. PMID: [7423375](#).
21. Kujath P, Lerch K. Secondary mycosis in surgery: treatment with fluconazole. *Infection*. 1989; 17(2):111–7. PMID: [2541084](#).
22. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. 1999; 27(6):1066–72. PMID: [10397206](#).
23. Mean M, Marchetti O, Calandra T. Bench-to-bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit. *Crit Care*. 2008; 12(1):204. doi: [10.1186/cc6212](#) PMID: [18279532](#); PubMed Central PMCID: PMC2374590.
24. Knitsch W, Vincent JL, Utzolino S, Francois B, Dinya T, Dimopoulos G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pre-emptive antifungal therapy for the prevention of invasive candidiasis following gastrointestinal surgery for intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis*. 2015. doi: [10.1093/cid/civ707](#) PMID: [26270686](#).
25. Lee SC, Fung CP, Chen HY, Li CT, Jwo SC, Hung YB, et al. *Candida* peritonitis due to peptic ulcer perforation: incidence rate, risk factors, prognosis and susceptibility to fluconazole and amphotericin B. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002; 44(1):23–7. PMID: [12376027](#).

26. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 Suppl 7:19–37. doi: [10.1111/1469-0691.12039](https://doi.org/10.1111/1469-0691.12039) PMID: [23137135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23137135/).
27. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2015. doi: [10.1093/cid/civ933](https://doi.org/10.1093/cid/civ933) PMID: [26679628](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26679628/).
28. Edwards JE Jr., Bodey GP, Bowden RA, Buchner T, de Pauw BE, Filler SG, et al. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. Clin Infect Dis. 1997; 25(1):43–59. PMID: [9243032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9243032/).
29. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49(9):3640–5. doi: [10.1128/AAC.49.9.3640-3645.2005](https://doi.org/10.1128/AAC.49.9.3640-3645.2005) PMID: [16127033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16127033/); PubMed Central PMCID: PMC1195428.
30. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. Clin Infect Dis. 2006; 43(1):25–31. doi: [10.1086/504810](https://doi.org/10.1086/504810) PMID: [16758414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16758414/).
31. Clancy CJ, Nguyen MH. The end of an era in defining the optimal treatment of invasive candidiasis. Clin Infect Dis. 2012; 54(8):1123–5. doi: [10.1093/cid/cis023](https://doi.org/10.1093/cid/cis023) PMID: [22412062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22412062/).
32. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, Salomoni MA, Hao B, Press EG, et al. Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction, beta-D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. Clin Infect Dis. 2012; 54(9):1240–8. doi: [10.1093/cid/cis200](https://doi.org/10.1093/cid/cis200) PMID: [22431804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22431804/).
33. Tissot F, Lamoth F, Hauser PM, Orasch C, Fluckiger U, Siegemund M, et al. β -Glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188(9):1100–9. doi: [10.1164/rccm.201211-2069OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201211-2069OC) PMID: [23782027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23782027/).
34. Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O, AmarCand study group. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. Clin Microbiol Infect. 2011; 17(7):1061–7. doi: [10.1111/j.1469-0691.2010.03360.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03360.x) PMID: [20825438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20825438/).
35. Nguyen MH, Peacock JE Jr., Morris AJ, Tanner DC, Nguyen ML, Snyderman DR, et al. The changing face of candidemia: emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. Am J Med. 1996; 100(6):617–23. PMID: [8678081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8678081/).
36. Heisel T, Podgorski H, Staley CM, Knights D, Sadowsky MJ, Gale CA. Complementary amplicon-based genomic approaches for the study of fungal communities in humans. PLoS One. 2015; 10(2): e0116705. doi: [10.1371/journal.pone.0116705](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116705) PMID: [25706290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25706290/); PubMed Central PMCID: PMC4338280.
37. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Clancy CJ. Abdominal candidiasis is a hidden reservoir of echinocandin resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58(12):7601–5. doi: [10.1128/AAC.04134-14](https://doi.org/10.1128/AAC.04134-14) PMID: [25288081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25288081/); PubMed Central PMCID: PMC4249510.
38. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). Crit Care Med. 2009; 37(5):1612–8. PMID: [19325476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19325476/).
39. Cheng S, Clancy CJ, Xu W, Schneider F, Hao B, Mitchell AP, et al. Profiling of *Candida albicans* gene expression during intra-abdominal candidiasis identifies biologic processes involved in pathogenesis. J Infect Dis. 2013; 208(9):1529–37. doi: [10.1093/infdis/jit335](https://doi.org/10.1093/infdis/jit335) PMID: [24006479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24006479/); PubMed Central PMCID: PMC3789567.
40. Cheng S, Clancy CJ, Hartman DJ, Hao B, Nguyen MH. *Candida glabrata* intra-abdominal candidiasis is characterized by persistence within the peritoneal cavity and abscesses. Infect Immun. 2014; 82(7):3015–22. doi: [10.1128/IAI.00062-14](https://doi.org/10.1128/IAI.00062-14) PMID: [24799629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24799629/); PubMed Central PMCID: PMC4097615.



CIRUGÍA GENERAL

Apendilap (Apendicectomía Laparoscópica)

by Residente CRG - 3.YEARS.AGO - 2 MINUTE READ

APENDILAP (Apendicectomi...



La apendicitis aguda es el proceso inflamatorio del apéndice cecal y constituye la entidad quirúrgica más frecuentemente atendida por el cirujano general en los servicios de emergencias, siendo el 1 % del total de las operaciones abdominales.

Preparación Preoperatoria.

Una vez que se determina el diagnóstico de la apendicitis aguda y se toma la decisión de explorar al paciente, es imperativo hidratar al paciente de forma adecuada con líquidos intravenosos. Se debe administrar antibióticos por vía intravenosa.

En los pacientes jóvenes, los estudios de gabinete son mínimos cuando el cuadro clínico es muy sospechoso de apendicitis.

Si la masa es palpable en el cuadrante inferior derecho, la tomografía computarizada de abdomen y de pelvis puede ser valiosa para evaluar la presencia de absceso apendicular o bien un tumor maligno que se origina desde el ciego, el apéndice o el intestino delgado.

POSTS POPULARES



Apendilap (Apendicectomía Laparoscópica)

Expertos aseguran que laparoscopia es la técnica de elección en cirugía ginecológica



Cirugía general es la especialidad que más peso pierde en el MIR 2018



Cirujanos practican con Cadáveres que sangran y respiran sus técnicas quirúrgicas



Que nos ofrece el Manual CTO de Cirugía de Pared Abdominal Compleja?



Monitorización intraoperatoria del Nervio Laringeo Recurrente



Robert Liston el cirujano mas rápido del siglo XIX



Cirujano Graba sus Iniciales en el Hígado de 2 pacientes



Un guante y cinco gases en el útero de una mujer

Recomendaciones del Sociedad Venezolana de Cirugía Plástica para escoger a un cirujano plástico

Dependiendo de la experiencia del radiólogo, a menudo un ultrasonido puede ser utilizado para la visualización del apéndice engrosado.

>

La Posición: El paciente esta en la posición supina, los brazos envueltos a los lados. El cirujano se coloca en el lado izquierdo del paciente con el camarografo y la instrumentista del lado opuesto.

>

El Equipo Requerido:

>

1) Telescopio o lente de 5 mm o 10 mm

>

2) Cámara de 1 o 3 chips

>

3) Insuflador de flujo alto

>

4) Tanque de CO2,

>

5) Monitor de alta resolución

>

6) Videograbadora

>

7) Electrocauterio para bipolar y monopolar

>

La anestesia: La Anestesia que se usa es General Endotraqueal. Las precauciones especiales, son una buena relajación para permitir el neumoperitoneo, vigilar posibles arritmias cardiacas por el empleo de CO2, y la medición constante de la eliminación de CO2 con capnografo.

>

Los instrumentos:

1 Aguja de Verres

1 Trocar de 5 mm

2 Trocar de 5 a 12 mm

1 Endoclinch de 5 mm

1 Grasper atraumatico "nariz de delfin" de 5 mm

1 Grapadora Endo GIA I ó II multidisparo (Regular y Vascular), puede sustituirse por endoloop

1 Instrumento Endo Catch ó Babcock

1 Cánula de irrigación y aspiración de 5 mm

1 Gancho para cauterio monopolar

1 Pinza cauterio bipolar

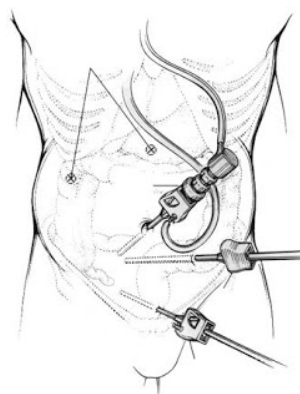
Establecimiento de Neumoperitoneo.

La insuflación intra-abdominal de CO2 es establecida en la forma habitual a través del puerto peri umbilical de 10mm. El paciente se coloca en la posición de Trendelenburg para mejorar la visualización de la pelvis y el abdomen inferior.

Por norma se realiza de examen de diagnóstico laparoscópico de toda la cavidad abdominal.

Dos puertos adicionales

Estos dos puertos están colocados, un puerto de 10-mm en la zona suprapúbica y un puerto de 5 mm en el cuadrante inferior izquierdo. Ambos están dirigidos hacia el apéndice.



Técnica Quirúrgica

Con una técnica de dos manos, el cirujano expone el apéndice con el uso de una pinza atraumática.

RECIENTE



CIRUJANOS PRACTICAN CON CADÁVERES QUE SANGRAN Y RESPIRAN SUS TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

Cadáveres donados voluntariamente a la ciencia a los que se ha incorporado una...

Mar - 03 - 2018 | 0 Comentarios | Más



CIRUGÍA GENERAL ES LA ESPECIALIDAD QUE MÁS PESO PIERDE EN EL MIR 2018

El examen MIR 2018 deja muchos análisis a sus espaldas 24...

Feb - 12 - 2018 | 0 Comentarios | Más



UN GUANTE Y CINCO GASAS EN EL ÚTERO DE UNA MUJER

Una mujer demandó a un cirujano, debido a que durante la cesaria, el...

Feb - 03 - 2018 | 1 Comentarios | Más

SUGERENCIAS COMENTARIOS CONTACTO

Nombre

Correo electrónico *

Mensaje *

Enviar

ETIQUETAS

> Cirugía Bariátrica
> Cirugía Cardiovascular
> Cirugía General
> Cirugía Maxilofacial
> Cirugía Plástica
> Laparoscópica
> Noticias
> Oftalmología
> Otorrinolaringología
> Técnica Quirúrgica
> Urología

FEED SUBSCRIBETE

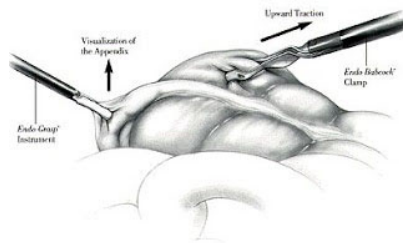
Enter your email address to subscribe to this blog and receive notifications of new posts by email.

Email address...

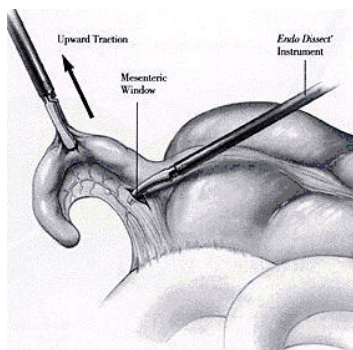
SUBMIT

PAGES

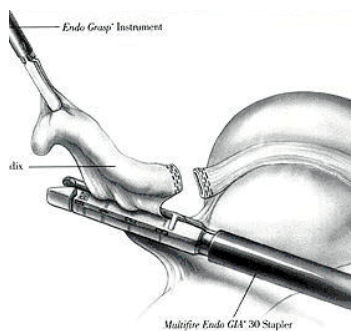
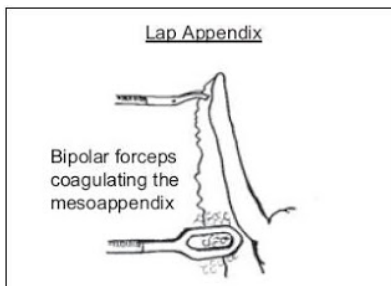
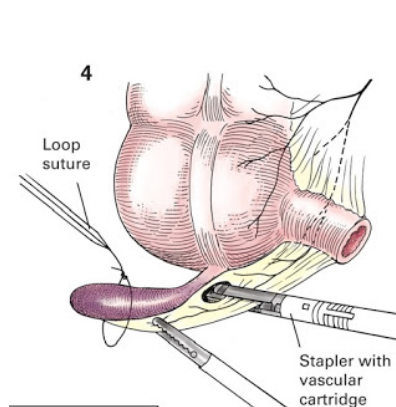
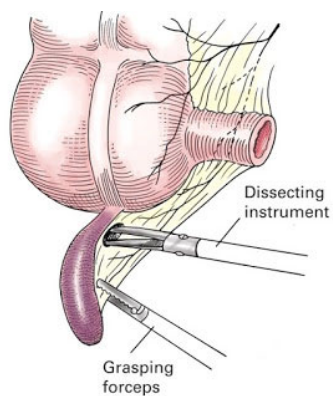
[Página Principal](#)



Una vez localizado, la punta del apéndice se toma con una pinza atraumática y se la levanta, hacia la pared abdominal.

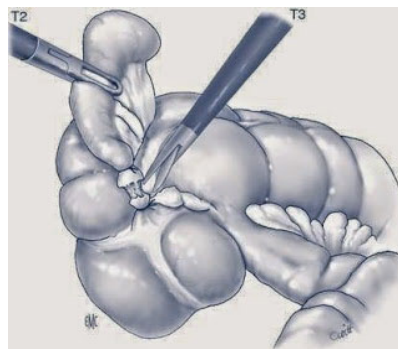
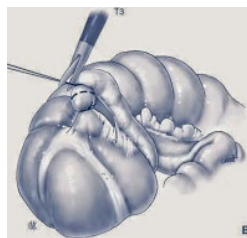
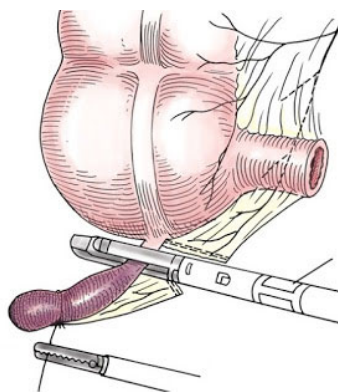


El meso apéndice se diseca cerca de la base del apéndice con una pinza curva y se liga, se engrapa o se corta con bisturí armónico.

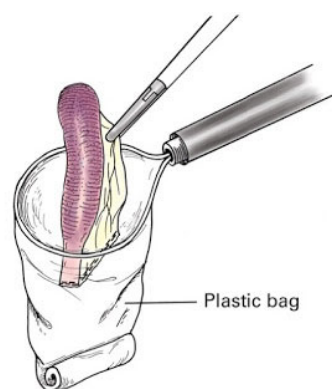


La base del apéndice se libera cuidadosamente de cualquier tejido adiposo que lo rodee y se seccionado en su base

con engrapadora, corte y endolup o ligadura transfixiva endocorporal.



El apéndice extirpado se coloca dentro de una bolsa de extracción.



El cuadrante inferior derecho se riega con solución salina para eliminar cualquier material contaminado.

Si se encuentra alguna dificultad durante la disección, el procedimiento debe ser convertido a una apendicetomía abierta.

Tags : Cirugía General Laparoscópica Técnica Quirúrgica

SHARE THIS

Share it

Tweet

Share it

Share it

Pin it

YOU MIGHT ALSO LIKE

Apendilap (Apendicectomia Laparoscopica)[< Previous](#)[Next >](#)

You are viewing Last Post

Expertos aseguran que laparoscopia es la técnica de elección en cirugía ginecológica

1 Comentario:

**Lucas Ferraz**

13 de septiembre de 2018, 12:51

Amel, exatamente o que procurava sobre [cirugía laparoscopica](#), obrigada[Responder](#)

Escribe un comentario...

**Comentar como:**

Jeronimo (Google)

[Cerrar sesión](#)[Publicar](#)[Vista previa](#)☐ [Notificarme](#)**COMPARTE****ETIQUETAS**

- > [Cirugía Bariatica](#)
- > [Cirugía Cardiovascular](#)
- > [Cirugía General](#)
- > [Cirugía Maxilofacial](#)
- > [Cirugía Plástica](#)
- > [Laparoscópica](#)
- > [Noticias](#)
- > [Oftalmología](#)
- > [Otorrinolaringología](#)
- > [Técnica Quirúrgica](#)
- > [Urología](#)

POPULAR POSTS**Apendilap (Apendicectomia Laparoscopica)****Expertos aseguran que laparoscopia es la técnica de elección en cirugía ginecológica****Robert Liston el cirujano mas rápido del siglo XIX****Que nos ofrece el Manual CTO de Cirugia de Pared Abdominal Compleja?**

CASO PROBLEMA

Perforación espontánea de víscera hueca en paciente inmunosuprimido

Liz Nicole Toapanta-Yanchapaxi,* Sofía Órnelas-Arroyo,* María del Carmen Manzano-Robleda,*
Jorge García-Méndez,* Eduardo Sánchez-Cortés,* Fredy Chablé-Montero,** Gonzalo Torres-Villalobos***

RESUMEN

Introducción. En los pacientes con dolor abdominal y un estado de inmunosupresión cabe la posibilidad de la presencia de una perforación de víscera hueca, en cuyo caso se deben considerar varias causas como citomegalovirus, *Cryptosporidium* o linfomas. **Caso clínico.** Hombre de 60 años. Sin hábitos tóxicos (cigarrillo o licor) y con transfusión de paquetes globulares en 2008. Antecedentes patológicos personales: esplenectomía por púrpura trombocitopénica idiopática. Diagnóstico de virus de inmunodeficiencia humana, en tratamiento. Hipotiroidismo. Acudió con un cuadro de dolor abdominal súbito de 6 h de evolución. Al examen físico: hipotenso, deshidratado, con cuadro sugestivo de perforación de víscera hueca; se realizó tomografía de abdomen. Se realizó laparotomía exploradora (LAPE) y se identificó un sitio de perforación doble a nivel de íleon a 30 cm de la válvula ileocecal, por lo que se realizó resección y anastomosis latero-lateral terminal. En informe de patología se documentó Citomegalovirus e *Histoplasma capsulatum*, por lo que recibió tratamiento con ganciclovir y anfotericina B al igual que cobertura antimicrobiana con linezolid y meropenem. Durante su evolución hospitalaria se documentó la presencia de histoplasmosis pulmonar. **Discusión.** La perforación intestinal por Citomegalovirus ocurre en pacientes con menos de 50 cel/microL CD4. Representa 4% de todas las infecciones gastrointestinales asociadas a este microorganismo. Mientras que la perforación del intestino delgado por *Histoplasma capsulatum* es poco frecuente. Cuando se presenta, hasta 40% de pacientes debutan con úlcera como lesión primaria. La perforación intestinal causada por ambos microorganismos es excepcional.

Palabras clave. Citomegalovirus. *Histoplasma capsulatum*. Perforación no traumática.

ABSTRACT

Introduction. In patients with abdominal pain and immunocompromise, if a visceral perforation is suspected, causes such as Cytomegalovirus, *Cryptosporidium* or lymphomas should be considered. **Clinical case.** Male 60 years. No toxic habits (cigarette or liquor), with a transfusion of packed red blood cells in 2008. Personal medical history: splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. Human immunodeficiency virus diagnosed and currently under treatment. Also with hypothyroidism. He was admitted with sudden abdominal pain of 6 h. Physical examination: hypotensive, dehydrated with suggestive signs of viscera perforation, so an abdomen tomography was performed. LAPE was performed and a double perforation site was identified at 30cm ileum ileocecal valve, a resection and an anastomosis terminal-terminal was performed. The pathology report documented Cytomegalovirus and *Histoplasma capsulatum*, he received treatment with amphotericin B and ganciclovir and antimicrobial coverage with linezolid and meropenem. During his hospital stay, the presence of pulmonary histoplasmosis was documented. **Discussion.** Intestinal perforation due to Cytomegalovirus occurs in patients with CD4 less than 50cel/microL. It represents only 4% of all the gastrointestinal infections associated with this organism. Small bowel perforation by *Histoplasma capsulatum* is rare, when it develops, up to 40% of patients present ulcer as a primary lesion. Intestinal perforation caused by both organisms is exceptional.

Key words. Cytomegalovirus. *Histoplasma capsulatum*. Non traumatic perforation.

INTRODUCCIÓN

Las perforaciones de intestino delgado no traumáticas son consideradas un reto clínico debido a su baja prevalencia y a su curso clínico variable que dificulta un diag-

nóstico oportuno. Se ha considerado a la fiebre tifoidea y a la tuberculosis como causas comunes de este tipo de perforaciones en los países en desarrollo;^{1,2} sin embargo, la microbiología puede cambiar en pacientes inmunosuprimidos por diversas etiologías.

* Gastroenterología, ** Unidad de Patología, *** Unidad de Cirugía, Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia:

Dra. Liz Nicole Toapanta Yanchapaxi

Residente de Gastroenterología, Departamento de Gastroenterología, Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra, Núm. 150. Col. Toriello Guerra, C.P. 14050. Deleg. Tlalpan. México, D.F. Tel.: (+52 55) 5424-7200. Ext. 3502.

Correo electrónico: lt1083@hotmail.com

Se considera que en los pacientes infectados con VIH hasta 50% presentarán síntomas gastrointestinales y casi todos van a desarrollar complicaciones;^{3,4} sin embargo, debido a su curso variable es importante considerar a patógenos poco frecuentes que van a variar según el número de células CD4, sea Citomegalovirus (CMV),³ *Mycobacterium avium*,⁵ *Mycobacterium tuberculosis*,¹ *Cryptosporidium*, entre otros. Hasta el momento se han descrito las perforaciones en intestino delgado asociadas a CMV o a linfomas, pero aquellas asociadas a *Histoplasma capsulatum* o al conjunto son esporádicas.⁶

La importancia del diagnóstico es la posibilidad de iniciar tratamiento antiviral oportuno y la de disminuir la morbilidad asociada a esta enfermedad, especialmente en zonas no endémicas.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 60 años, nació en Michoacán y residente en México, D.F. Sin hábitos tóxicos (cigarrillo o licor) y con transfusión de paquetes globulares en 2008.

Antecedentes patológicos personales: esplenectomía por púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), VIH con diagnóstico en 2008, en tratamiento a base de kaletra (liponavir 200/ritonavir 50 mg), kivexa (abacavir 600/ Lamivudina 300 mg) y tenofovir 300 mg. Además, con azitromicina como profilaxis. En marzo 2011 con resultado positivo para *Blastocystis hominis* en estudio coprológico, y diagnóstico de hipotiroidismo profundo en tratamiento con levotiroxina.

Inició padecimiento con un cuadro de dolor abdominal súbito de 6 h de evolución, cólico, difuso, incapacitante, intensidad 10/10, sin atenuante o exacerbantes, sin irradiación. No toleraba la vía oral. Al examen físico: hipotenso, deshidratado, sin adenopatías, sin soplos ni frottes; auscultación pulmonar normal. Abdomen plano, con hiperestesia e hiperbaralgia. Dolor a la palpación superficial, media y profunda en fosa iliaca derecha. No visceromegalias. Rebote (+). Ruidos hidroaéreos (RHA) ausentes. Con datos de irritación peritoneal.

Exámenes iniciales: neutrofilia sin leucocitosis, linfopenia, elevación de creatinina. Examen general de orina (EGO) no infeccioso, tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen: con neumoperitoneo abundante, una colección subfrénica izquierda, engrosamiento mural de asas de íleon. Carga viral: 1,356,307 copias y CD4 de 4%.

Se diagnosticó perforación de víscera hueca, por lo que se realizó laparotomía exploratoria (LAPE) y resección de íleo terminal con anastomosis latero-lateral, con reporte histopatológico (Figura 1) de ileítis aguda ulcera-

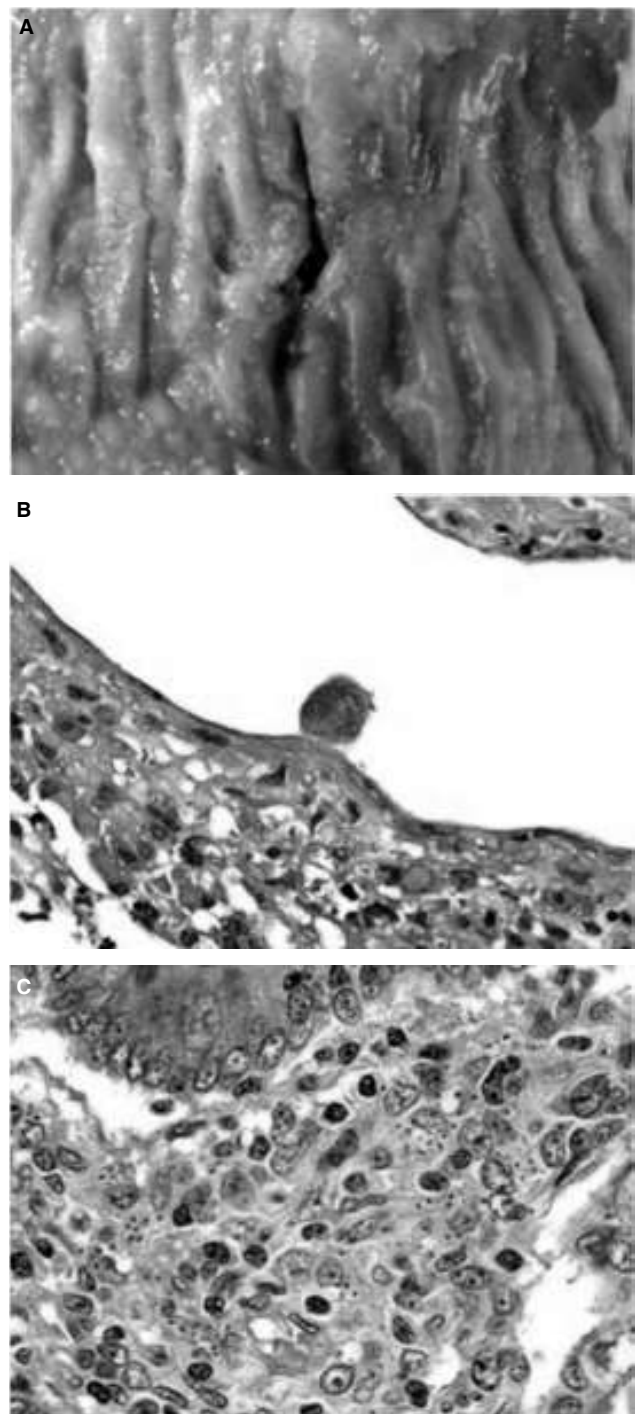


Figura 1. A. Segmento de íleon. Perforación lineal con bordes eritematosos. B. Patología. Célula endotelial con inclusión nuclear característica de citomegalovirus. C. Patología. Reacción del ácido periódico de Schiff (PAS) con evidencia de histoplasma intracelular.

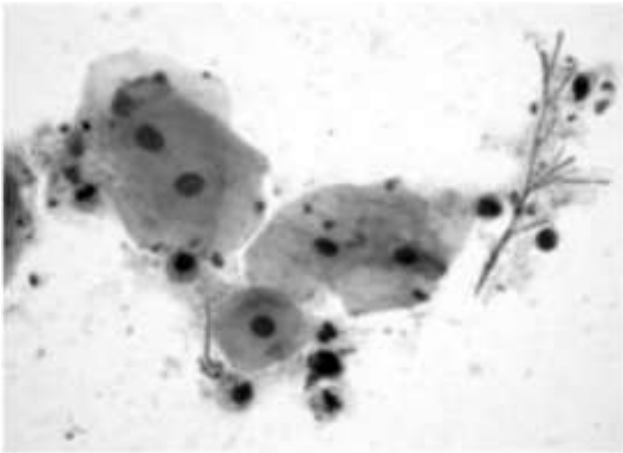


Figura 2. Patología. Hifas y levaduras de histoplasma en citología de esputo.

da y perforada por CMV e *Histoplasma capsulatum* asociada con peritonitis supurativa secundaria, por lo que recibió tratamiento con ganciclovir y anfotericina B, al igual que cobertura antimicrobiana con linezolid y meropenem. Durante su evolución hospitalaria se documentó presencia de histoplasmosis pulmonar (Figura 2).

Evaluación del caso problema

1. En los pacientes con dolor abdominal y antecedente de VIH-SIDA, ¿cuáles son los microorganismos de los que se debe sospechar?:

- a) Citomegalovirus.
- b) *Cryptosporidium*.
- c) *Mycobacterium avium*.
- d) *Mycobacterium tuberculosis*.
- e) Todos los anteriores

Respuesta: e.

El diagnóstico diferencial del dolor abdominal en pacientes con VIH se debe relacionar con las infecciones oportunistas (CMV, *Mycobacterium avium*), en el contexto de un paciente con inmunodeficiencia. Hay ciertos desórdenes específicos de los que se deberá sospechar con base en el número de células CD4. En general, las bacterias y neoplasias son más comunes en pacientes con valores de CD4 preservados, mientras que pacientes con CMV, histoplasmosis, *Mycobacterium avium*, protozoos, se deben sospechar ya con menos de 200 CD4.^{3,5,7}

2. ¿Qué características pueden producir en endoscopia las infecciones virales en pacientes con VIH y enfermedad gastrointestinal?

- a) Hiperemia, ulceración, pseudopólipos inflamatorios.
- b) Mucosa normal o atrófica.
- c) Eritema, vesículas, erosiones, ulceraciones.
- d) Masas mucosas o submucosas.
- e) Parches cremosos en mucosa, ulceración.

Respuesta: c.

Las características endoscópicas de una colitis viral en pacientes infectados con VIH son muy variables. En la evaluación se puede apreciar mucosa normal, lesiones características de infección viral (inclusiones nucleares, ulceraciones severas como en el caso de CMV).⁸ En el caso de CMV se puede apreciar colitis sola (edema y hemorragia subepitelial), una colitis con ulceración o úlceras discretas o agregadas que van de 5 mm a 2 cm, rodeadas de mucosa sana.⁴

3. ¿Qué características histopatológicas se pueden evidenciar en muestras de tejidos con sospecha de infección viral, en pacientes con VIH y enfermedad gastrointestinal?

- a) Efectos citopáticos virales, infiltrado inflamatorio, vasculitis necrotizante.
- b) Degeneración de mucosa epitelial, pérdida de microvellosidades intestinales, atipia citológica, fisuras epiteliales, infiltrado inflamatorio.
- c) Atrofia de mucosas, infiltrado inflamatorio, eosinofilia, histiocitosis en lámina propia.
- d) Necrosis de células, pseudomembranas, hifas penetrantes.

Respuesta: a.

Se pueden apreciar inclusiones virales en las células epiteliales, en las capas profundas de la pared intestinal y se requieren varias biopsias para su identificación. En ocasiones se puede apreciar vasculitis necrotizante e incluso trombosis endoluminal. Se pueden confirmar las inclusiones celulares por FISH o PCR.⁸ Entre los nuevos métodos de detección se ha sugerido el uso de PCR en muestras de heces cuando no es posible el diagnóstico por biopsia.⁹

4. ¿Qué opción se prefiere para el tratamiento de colitis por CMV asociada a SIDA?

- a) Ganciclovir 5 mg/kg dos veces al día.
- b) Foscarnet 90 mg/kg dos veces al día.
- c) Opciones a y b.
- d) Ninguna de las anteriores.

Respuesta: a.

El tratamiento de la enfermedad asociada a CMV requiere una terapia de inducción por tres a seis semanas, se puede utilizar ganciclovir (5 mg/kg dos veces al día) o foscarnet (90 mg/kg dos veces al día), pese a que las dos drogas parecen ser igual de potentes, se debería considerar ganciclovir como de primera línea debido al costo, inconveniencia y toxicidad renal asociada a foscarnet. En caso de que no sea tolerado se puede alternar la terapia.^{4,10}

5. Las siguientes son formas de contagio de *Histoplasma capsulatum*, excepto:

- a) Inhalación de guano.
- b) Uso de drogas intravenosas.
- c) Contacto de conjuntivas con tierra contaminada.
- d) Ingesta de agua contaminada.
- e) Excursiones a cuevas templadas.

Respuesta: b.

La infección ocurre casi exclusivamente por inhalación de conidias, aunque en ocasiones raras se ha documentado infección transcutánea o conjuntival. Incluso se ha reportado la infección gastrointestinal primaria por ingerir agua contaminada.^{5,11}

6. La histoplasmosis diseminada, ¿con qué valores de CD4 mm³ se puede encontrar?

- a) < 100 CD4.
- b) > 500 CD4.
- c) > 300 CD4.
- d) < 200 CD4.
- e) 50 CD4.

Respuesta: d.

La histoplasmosis diseminada se encuentra con frecuencia en pacientes con valores de CD4 < 200 células/mm³. Se considera que es una enfermedad definidora de SIDA.¹²

7. ¿Cuál es el porcentaje de afectación gastrointestinal en histoplasmosis diseminada?

- a) 10%.
- b) 20%.
- c) 50%.
- d) 70%.
- e) No se afecta.

Respuesta: d.

La afectación gastrointestinal y hepática es común en la histoplasmosis diseminada. Se considera que de 70 a 90% de pacientes tienen afectación gastrointestinal cuando se ha documentado histoplasmosis diseminada. El hígado se ha visto involucrado hasta en 90%.¹¹

8. La mayoría de úlceras por histoplasma se localizan en intestino delgado. ¿Por qué se produce esta asociación?

- a) Existe una afinidad por el sistema reticuloendotelial (incluye a las células de Kupffer y a los macrófagos en tejidos).
- b) Las placas de Peyer y los agregados linfoides son sitios de alta afinidad para el histoplasma.
- c) Las úlceras son más frecuentes en colon.
- d) Hay un defecto en la inmunidad celular que puede afectar a íleon.
- e) Ninguna de las anteriores.

Respuesta: b.

La diseminación al tracto gastrointestinal y al hígado se produce por el sistema reticuloendotelial, que incluye a las células de Kupffer en el hígado y a los macrófagos en los tejidos. Es esta afinidad por el sistema reticuloendotelial, lo que explica probablemente por qué las úlceras y los nódulos característicos de histoplasmosis se localizan en el íleon (se asocia con placas de Peyer y con la red de linfáticos).^{11,13}

9. ¿Cuáles son las formas clínico-patológicas de histoplasmosis intestinal?

- a) Infiltración de macrófagos en la lámina propia con histoplasma.
- b) Pseudopólipos.
- c) Necrosis tisular y ulceración.

- d) Inflamación localizada y estrechamiento de la luz intestinal.
- e) Todas las anteriores.

Respuesta: e.

Se reconocen cuatro formas clínico-patológicas de la histoplasmosis intestinal. La primera, subclínica, se caracteriza por la presencia de infiltración de macrófagos en la lámina propia con *Histoplasma capsulatum*. En la segunda se evidencian pequeños pseudopólipos causados por la agregación de los macrófagos. La tercera se asocia a necrosis tisular y ulceración, y la cuarta se presenta con inflamación localizada y estrechamiento de la luz intestinal.^{5,11,14}

10. En relación con el tratamiento en fase de mantenimiento para histoplasmosis gastrointestinal, ¿qué fármaco se recomienda?

- a) Rifampicina.
- b) Anfotericina B.
- c) Itraconazole.
- d) Fluconazole.
- e) Voriconazole.

Respuesta: c.

La terapia antifúngica sistémica se considera el pilar de tratamiento. Al momento se considera que una terapia de inducción con anfotericina B, en los casos de enfermedad severa, es superior a itraconazole. Se considera que itraconazole puede ser usado en casos leves y hay que recordar que ayuda a prevenir las recaídas. En caso de terapia de mantenimiento se prefiere el uso de itraconazole a anfotericina B, por la facilidad de administración y la menor cantidad de efectos adversos; sin embargo, se debe tomar en cuenta las posibles interacciones con otras drogas. Fluconazole es menos efectivo que itraconazole para prevenir recaídas. En relación con voriconazole no se ha establecido la efectividad de su uso.^{5,8,15-17}

ABREVIATURAS

- CMV: Citomegalovirus.
- EGO: examen general de orina.
- FISH: fluorescence *in situ* hybridization.
- PAS: periodic acid-schiff.

- PCR: polymerase chain reaction.
- PTI: púrpura trombocitopénica idiopática.
- RHA: ruidos hidroaéreos.
- TAC: tomografía axial computarizada.
- VIH: virus de la inmunodeficiencia adquirida.

REFERENCIAS

1. Garzona R, et al. Úlceras colónicas por TB e histoplasmosis en un paciente portador de VIH/SIDA. *Acta Medica Costarricense* 2001; 43: 138-40.
2. Eid HO, Hefny AF, Joshi S, Abu-zidan FM. Non-traumatic perforation of the small bowel. *African Health Sciences* 2008; 36-9.
3. Silva RC, Benati FJ, Pena GP, Santos N. Molecular characterization of viruses associated with gastrointestinal infection in HIV-positive patients. *Braz J Infect Dis* 2010; 14: 549-52.
4. Bhaijee F, Subramony C, Tang S-jiang, Pepper DJ. Human Immunodeficiency Virus-Associated Gastrointestinal Disease: Common Endoscopic Biopsy Diagnoses. *Patholog Res Int* 2011; 2011: 247923.
5. Kahi CJ, Wheat LJ, Allen SD, Sarosi GA. Gastrointestinal histoplasmosis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 220-31.
6. Rodríguez de Moraes L. Histoplasmosis como causa de perforación intestinal en una paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes* XXV(209).
7. Parente F, Cernuschi M, et al. Severe abdominal pain in patients with AIDS: frequency, clinical aspects, cause, and outcome. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 511.
8. Wheat J, Hafner R, Wulfsohn M, et al. Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 118: 610-6.
9. Michel D, Marre E, Hampl W, Roczkos J, Müller S, Hertenstein B, Kern P, et al. Intestinal cytomegalovirus disease in immunocompromised patients may be ruled out by search for cytomegalovirus DNA in stool samples. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 3064-7.
10. Andrei G, et al. Drug targets in cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets* 2009; 9: 201-22.
11. Lamps LW, Molina CP, West AB, Haggitt RC, Scott MA. The pathologic spectrum of gastrointestinal and hepatic histoplasmosis. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 64-72.
12. Alva E, Vásquez J, Frisancho O, Yoza M, Yábar A. Colonic histoplasmosis as a diagnostic manifestation of AIDS. *Rev Gastroenterol Peru* 2010; 30: 163-6.
13. Spivak H, Schlasinger MH, Tabanda-Lichauco R, et al. Small bowel obstruction from gastrointestinal histoplasmosis in acquired immune deficiency syndrome. *Am Surg* 1996; 62: 369-72.
14. Scher DP, Giambini CCD. Histoplasmosis intestinal. *Rev Cir Infantil* 2005; 155-7.
15. Suh KN, Anekthananon T, Mariuz PR. Gastrointestinal histoplasmosis in patients with AIDS: case report and review. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 483-91.
16. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1995; 98: 336-42.
17. Wheat LJ. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas. *Mycoses* 2006; 49: 274-82.