

Estefanía Laviano Martínez

Asociación de la Concentración sérica de la vitamina D con las infecciones nosocomiales en pacientes de Cirugía Hepatobiliopancreática

Departamento
Cirugía, Obstetricia y Ginecología

Director/es
Dr. Alejandro Serrablo Requejo
Dr. Antonio Rezusta López

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ASOCIACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA
DE LA VITAMINA D CON LAS INFECCIONES
NOSOCOMIALES EN PACIENTES DE CIRUGÍA
HEPATOBILIOPANCREÁTICA

Autor

Estefanía Laviano Martínez

Director/es

Dr. Alejandro Serrablo Requejo
Dr. Antonio Rezusta López

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Cirugía, Obstetricia y Ginecología

2020

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA,
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**



TESIS DOCTORAL

**“ASOCIACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA
DE VITAMINA D CON LAS INFECCIONES
NOSOCOMIALES EN PACIENTES DE CIRUGÍA
HEPATOBILIOPANCREÁTICA”**

ESTEFANIA LAVIANO MARTINEZ

DIRECTORES: ALEJANDRO SERRABLO REQUEJO

ANTONIO REZUSTA LÓPEZ

El Dr. D. Alejandro Serrablo Requejo, Jefe de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

CERTIFICA:

Que el presente trabajo titulado, “Asociación de la Concentración Sérica de Vitamina D con las Infecciones Nosocomiales en los pacientes de Cirugía Hepatobiliopancreática” de Doña Estefania Laviano Martínez, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo con todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza a treinta de marzo de dos mil veinte.

Fdo. Prof. Dr.D. Alejandro Serrablo Requejo

Director de Tesis Doctoral

El Dr. D. Antonio Rezusta López, Jefe de Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Profesor Asociado del Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte de la Universidad de Zaragoza.

CERTIFICA:

Que el presente trabajo titulado, “Asociación de la Concentración Sérica de Vitamina D con las Infecciones Nosocomiales en los pacientes de Cirugía Hepatobiliopancreática” de Doña Estefanía Laviano Martínez, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo con todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza a treinta de marzo de dos mil veinte.

Fdo. Prof. Dr. D. Antonio Rezusta López

Director de Tesis Doctoral

A mi abuelo Juan,

A mis padres, Enrique y Ana María

Y a Javier por su apoyo incondicional

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todos los pacientes que han participado en esta Tesis Doctoral porque sin su colaboración altruista en la misma, no habría sido posible. Sin duda, ellos son la piedra angular de nuestro trabajo y por ellos debemos esforzarnos para ser cada día mejores profesionales.

Al Dr. D. Alejandro Serrablo Requejo, director de esta Tesis Doctoral, por su ayuda y paciencia durante la realización del estudio. Por llamarme la atención, cuando ciertamente me lo merecía y darme ánimos cuando las revistas parecían no tener interés en mi trabajo. Gracias también por intentar inculcarme la necesidad de usar la cabeza en el quirófano y no dejarme llevar por el corazón y las prisas.

Al Dr. D. Antonio Rezusta López, director de esta Tesis Doctoral, por guiarme en la realización del estudio con ilusión y ganas, pero sobre todo por inculcarme la ambición por el trabajo bien hecho observando a los mejores. Trabajar con alguien fuera del ámbito quirúrgico, ha supuesto para mí una experiencia enriquecedora de la cual he aprendido mucho.

A la Dra. D. Yolanda Gilaberte Calzada, colaboradora de esta Tesis Doctoral, por guiarme en el planteamiento del estudio, corregir mis manuscritos con ilusión y ganas, y animarme cuando las publicaciones no llegaban.

A la Dra. D. Pilar Calmarza Calmarza, colaboradora de esta Tesis Doctoral, por mostrarme su trabajo en un ámbito tan desconocido para los cirujanos como son las pruebas de laboratorio. Sin sus conocimientos y apoyo en la corrección del manuscrito, este trabajo no habría sido posible.

A todo el equipo de cirujanos de la Sección de Cirugía Hepatobiliar del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, porque sin su profesionalidad y dedicación no habría sido posible la realización de este trabajo.

A todo el personal del Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, por formarme como médico especialista en Cirugía General durante estos 5 años.

Al Dr. D. José María Miguelena Bobadilla, por tratar de inculcarme la vocación investigadora desde mis inicios como residente y por su paciencia y dedicación en la dirección de mis primeros trabajos de investigación.

Al Dr. D. Sef Saudi Moro, por su ayuda e impagable consejo durante la consecución de esta Tesis Doctoral. Gran persona y excelente cirujano, del cual he aprendido mucho.

A todo el equipo de enfermería, tanto de hospitalización como del bloque quirúrgico, del servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Miguel Servet, por su ayuda en la extracción de muestras y en la recogida de datos para el estudio. Su trabajo y esfuerzo, pocas veces reconocido, son el motor de nuestro servicio.

A mis compañeros residentes de cirugía, por acompañarme durante todos estos años, sobretodo en estos últimos meses en los cuales la incertidumbre del final de la residencia me ha superado a veces. Gracias sobre todo a María y a Teresa, por ayudarme en la recogida de pacientes, porque sin vosotras no hubiera podido completar el estudio durante mis ausencias del hospital.

A los tutores de residentes, Sonia, Toño y Ernesto, por guiarme durante el periodo de residencia con cariño y dedicación.

A mis padres, Enrique y Ana María, por su inestimable apoyo y aliento en la realización de este trabajo. Gracias por soportar mis ausencias durante mis rotaciones externas, guardias e interminables jornadas redactando este manuscrito porque sin vuestro amor incondicional no habría sido capaz de concluirlo.

A mis amigas y compañeras de la Facultad de Medicina de Zaragoza, que hoy son grandes profesionales, Isabel, Cristina, Rebeca, Uxua, Ana y Daniel, por tener siempre tiempo para un café y unas risas. Gracias por vuestros consejos y sabias lecciones de vida.

A mi amiga Cristina, por haber estado ahí siempre durante tantos años.

A Javier, por estar siempre a mi lado y no dejar nunca de creer en mí. Gracias por tu apoyo y cariño en este momento tan difícil de mi vida.

INDICE

CAPITULO 1.-INTRODUCCIÓN	1
1.1.VITAMINA D	3
1.1.1. Historia	4
1.1.2. Estructura y Metabolismo	4
1.1.3. Sistemas de medida	11
1.1.4. Niveles óptimos	14
1.1.4.1. Concentración sérica de vitamina D en la población española	15
1.1.5. Requerimientos de vitamina D	19
1.1.6. Hipovitaminosis D	20
1.1.6.1. Consecuencias esqueléticas	20
1.1.6.2. Consecuencias extraesqueléticas	20
1.1.7. Vitamina D como inmunomoduladora	22
1.1.8. Vitamina D e infecciones	25
1.2. INFECCIONES NOSOCOMIALES EN CIRUGÍA DIGESTIVA. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y MICROBIOLOGÍA	27
1.2.1. Microbiología de las infecciones nosocomiales en cirugía	27
1.2.2. Resistencias antibióticas en cirugía	29
1.2.3. Infección de sitio quirúrgico	33
1.2.3.1. Índices más utilizados para valorar la infección de sitio quirúrgico	39
1.2.3.2. Infección de sitio quirúrgico en Cirugía Hepatobiliopancreática	42
1.2.3.3. Microbiología de la infección se sitio quirúrgico y resistencias antibióticas	43
1.2.3.4. Informe de vigilancia de la infección de sitio quirúrgico en Cirugía Hepatobiliar del Hospital Miguel Servet de Zaragoza del año 2018 elaborado por el Servicio de Medicina Preventiva	46
1.2.4. Infección del tracto urinario nosocomial	54
1.2.4.1 Microbiología de la infección del tracto urinario y resistencias antibióticas	55
1.2.5. Neumonía nosocomial	58
1.2.5.1. Microbiología de la neumonía nosocomial y resistencias antibióticas	61
1.2.6. Bacteriemia asociada a catéter	62
1.2.6.1. Microbiología de la bacteriemia asociada a catéter y resistencias antibióticas	69

1.3. INFECCIONES NOSOCOMIALES EN CIRUGÍA DIGESTIVA Y VITAMINA D 71

CAPITULO 2.-OBJETIVOS 77

CAPITULO 3.-MATERIAL Y MÉTODO 83

3.1. MATERIAL 85

3.1.1. Población a estudio	85
3.1.2. Ámbito geográfico	86
3.1.3. Duración del estudio	87
3.1.4. Material Humano	87
3.1.5. Recogida de datos	87

3.2. METODOLOGÍA 88

3.2.1. Metodología Clínica	88
3.2.1.1. Estudio preoperatorio	88
3.2.1.2. Técnica quirúrgica	89
3.2.1.3. Seguimiento postoperatorio	91
3.2.2. Metodología Estadística	95
3.2.2.1. Parámetros analizados. Codificación de datos	95
3.2.2.2. Protocolo estadístico	96
3.2.2.3. Programa estadístico	102
3.2.2.4. Estudio estadístico	102
3.2.2.4.1. Estadística descriptiva	103
3.2.2.4.1.1. Variables cuantitativas	103
3.2.2.4.1.2. Variables cualitativas	103
3.2.2.4.2. Estadística inferencial	104
3.2.3. Metodología Informática	105
3.2.3.1. Hardware	105
3.2.3.2. Software	105
3.2.3.2.1. Texto	105
3.2.3.2.2. Estadística	105
3.2.3.2.3. Gráficos	105

CAPITULO 4.-RESULTADOS 109

4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA 111

4.1.1. Datos de filiación y comorbilidad	111
4.1.2. Datos de vitamina D.	112
4.1.3. Datos de diagnóstico y tratamiento	113
4.1.4. Datos de procedimiento.	114

4.1.5. Datos de estancia y resultados	115
4.1.6. Datos de infección	116
4.1.6.1. Datos de cultivos clasificados por grupo diagnóstico	116
4.1.6.2. Datos de cultivo clasificados por tipo de infección	119
4.1.7. Datos de sensibilidades y resistencias	122
4.1.7.1. Betalactámicos	122
4.1.7.2. Aminoglucósidos y sulfamidas	124
4.1.7.3. Macrólidos,	125
4.1.7.4. Tetraciclinas y oxazolindionas	126
4.1.7.5. Nitroimidazoles, lincosamidas, quinolonas	127
4.1.7.6. Cefalosporinas	128
4.1.7.7. Polimixinas, fosfonatos	130
4.1.7.8. Lipopéptidos y glucopéptidos	131
4.2. ESTADISTICA INFERENCIAL	134
4.2.1. Análisis univariante	134
4.2.1.1. Características agrupadas por la presencia de infección nosocomial	134
4.2.1.1.1. Datos de filiación y Datos de comorbilidad	134
4.2.1.1.2. Datos de vitamina D	136
4.2.1.1.3. Datos de diagnóstico y tratamiento	137
4.2.1.1.4. Datos de procedimiento	138
4.2.1.1.5. Datos de estancia y resultados.	140
4.2.1.2. Características agrupadas por la presencia de infección de sitio quirúrgico	141
4.2.1.2.1. Datos de filiación y Datos de comorbilidad	141
4.2.1.2.2. Datos de vitamina D	143
4.2.1.2.3. Datos de diagnóstico y tratamiento	144
4.2.1.2.4. Datos de procedimiento	145
4.2.1.2.5. Datos de estancia y resultados	147
4.2.1.3. Características agrupadas por resultados hospitalarios	148
4.2.1.3.1. Datos de filiación y Datos de comorbilidad	148
4.2.1.3.2. Datos de vitamina D	150
4.2.1.3.3. Datos de diagnóstico y tratamiento	151
4.2.1.3.4. Datos de procedimiento	152
4.2.1.4. Características agrupadas por terciles de vitamina D	154
4.2.1.4.1. Datos de filiación y comorbilidad	154
4.2.1.4.2. Datos de diagnóstico	155
4.2.1.4.3. Datos de tratamiento	156
4.2.1.4.4. Datos de procedimiento	157
4.2.1.4.5. Datos de estancia y resultados	158
4.2.1.5. Patógenos aislados agrupados por terciles de vitamina D	161
4.2.1.5.1. Patógenos aislados en el grupo Hígado y vías biliares	161

4.2.1.5.2. Patógenos aislados en el grupo de Páncreas	162
4.2.1.5.3. Patógenos aislados en el grupo de Vesícula	163
4.2.1.5.4. Patógenos aislados en el grupo de Duodeno	164
4.2.1.6. Análisis univariante de infección nosocomial	165
4.2.1.7. Análisis de resultados hospitalarios según la concentración sérica de vitamina D	168
4.2.1.8. Gráfico de resultados hospitalarios en función de la concentración sérica de vitamina D	169
4.2.1.9. Gráfico de resultados hospitalarios por terciles de vitamina D	170
4.2.2. Análisis multivariante	171
4.2.2.1. Análisis multivariante del riesgo de infección nosocomial en función de los terciles de vitamina D	171
4.2.2.1.1. Modelo ajustado por sexo y edad	171
4.2.2.1.2. Modelo ajustado por sexo, edad, categoría de ASA e ingreso en UCI	172
4.2.2.1.3. Modelo ajustado por sexo, edad, categoría ASA, Charlson y tipo de cirugía (urgente/programada).	172
CAPITULO 5.-DISCUSIÓN	175
5.1. SOBRE EL MATERIAL Y MÉTODO	177
5.2. SOBRE LOS RESULTADOS	182
5.2.1. Infecciones nosocomiales registradas y su Microbiología.	182
5.2.2. Datos de sensibilidades y resistencias por grupo antibiótico	187
5.2.3. Relación entre la concentración sérica de vitamina D, las infecciones nosocomiales y los patógenos aislados	189
CAPITULO 6.-CONCLUSIONES	197
CAPITULO 7.-BIBLIOGRAFÍA	203

ABREVIATURAS

AMPS	Antimicrobial Peptides
ASA	American Society of Anesthesiologists
BLEA	Betalactamasas de espectro ampliado
BRCV	Bacteriemia Relacionada con Catéter Vascular
CMIA	Chemiluminescence Immunoassay
DBP	Vitamin D Binding Protein
DIV	Dispositivo Intravascular
DT	Desviación Típica
EPINE	Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
HPL	High Performance Liquid Chromatography
IC	Intervalo de confianza
IMC	Indice de Masa Corporal
IN	Infección nosocomial
IRC	Insuficiencia renal crónica
ISQ	Infección de Sitio Quirúrgico
KISS	Krakenhaus Infections Surveillance System
LC-MS-MS	Liquid Chromatography tandem-mass Spectrometry
Me	Mediana
N	Número de pacientes/ Tamaño de la muestra
NHS	National Health System
NIST	National Institute of Standards and Technology
PTH	Parathyroid hormone

PXR	Pregnane X receptor
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor κ B
RANK-L	Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand
RI	Rango Intercuartílico
RIA	Radio Inmunoanálisis
SARM	Staphylococcus aureus Resistente a la Meticilina
SENIC	Study of the Efficacy of the Nosocomial Infection Control
Spp.	Especies
UI	Unidades Internacionales
URL	Unidades Relativas Luminosas
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UVB	Ultraviolet Radiation B
VDR	Vitamin D Receptor
VICNISS	Victorian Infection Control Surveillance System
X	Media
XDR	Extremadamente resistentes

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

1.TABLAS	Página
Tabla 1: Contenido de vitamina D según fuentes naturales	7
Tabla 2: Comparación de métodos de detección de vitamina D	13
Tabla 3: Estatus de vitamina D, evaluado como niveles de 25 hidroxivitamina D en la población española	18
Tabla 4: Clasificación de la infección de sitio quirúrgico	34
Tabla 5: Clasificación de Altemeier de los procedimientos quirúrgicos según el <i>National Research Council</i>	35
Tabla 6: Factores de riesgo de desarrollo de infecciones de sitio quirúrgico	36
Tabla 7: Escala de NNIS	41
Tabla 8: Características de los pacientes del grupo "Cirugía Hepatobiliar"	47
Tabla 9: Características de las intervenciones del grupo "Cirugía Hepatobiliar"	48
Tabla 10: Etiología de las infecciones de sitio quirúrgico del grupo "Cirugía Hepatobiliar"	49
Tabla 11: Comparación de las tasa de infección de sitio quirúrgico del grupo "Cirugía Hepatobiliar" con los estándares americanos.	50
Tabla 12: Evolución de las tasas de infección de sitio quirúrgico del grupo "Cirugía Hepatobiliar"	50
Tabla 13: Características de los pacientes del grupo "Colecistectomía"	51
Tabla 14: Características de las intervenciones del grupo	51

“Colecistectomía”

Tabla 15: Etiología de las infecciones de sitio quirúrgico del grupo “Colecistectomía”	52
Tabla 16: Comparación de las tasa de infección de sitio quirúrgico del grupo “Colecistectomía” con los estándares americanos	53
Tabla 17: Evolución de las tasas de infección de sitio quirúrgico del grupo “Colecistectomía”	53
Tabla 18: Factores de riesgo para desarrollar bacteriemia asociada al uso de catéteres intravasculares.	64
Tabla 19: Prevención de las infecciones relacionadas con la infusión durante la NPT y asociadas con la monitorización hemodinámica.	68
Tabla 20: Potenciales efectos de la vitamina D sobre las infecciones nosocomiales.	72
Tabla 21: Protocolo de profilaxis antibiótica en Cirugía General y Digestiva del Hospital Miguel Servet de Zaragoza	91
Tabla 22: Datos de filiación y de comorbilidad de la muestra.	111
Tabla 23: Datos de vitamina D de la muestra.	112
Tabla 24: Datos de diagnóstico, tratamiento y procedimiento de la muestra	113
Tabla 25: Datos procedimiento de la muestra	114
Tabla 26: Datos de estancia y resultados de la muestra	115
Tabla 27: Datos de cultivos clasificados por grupo diagnóstico	116
Tabla 28: Datos de cultivos clasificados por grupo diagnóstico(continuación)	117

Tabla 29: Datos de cultivos clasificados por tipo de infección	119
Tabla 30: Datos de cultivos clasificados por tipo de infección (continuación)	120
Tabla 31: Datos de sensibilidades y resistencias a betalactámicos	122
Tabla 32: Datos de sensibilidades y resistencias a betalactámicos (continuación)	123
Tabla 33: Datos de sensibilidades y resistencias a aminoglucósidos y sulfamidas	124
Tabla 34: Datos de sensibilidades y resistencias a macrólidos	125
Tabla 35: Datos de sensibilidades y resistencias a tetraciclinas y oxazolindionas	126
Tabla 36: Datos de sensibilidades y resistencias a nitroimidazoles, lincosamidas y quinolonas	127
Tabla 37: Datos de sensibilidades y resistencias a cefalosporinas.	128
Tabla 38: Datos de sensibilidades y resistencias a cefalosporinas (continuación)	129
Tabla 39: Datos de sensibilidades y resistencias a polimixinas, fosfonatos	130
Tabla 40: Datos de sensibilidades y resistencias a lipopéptidos y gluco péptidos	131
Tabla 41: Datos de filiación y comorbilidad agrupados por la presencia de infección nosocomial	134
Tabla 42: Datos de vitamina D agrupados por la presencia de infección nosocomial	136
Tabla 43: Datos de diagnóstico y tratamiento agrupados por la presencia de infección nosocomial	137

Tabla 44: Datos de procedimiento agrupados por la presencia de infección nosocomial	138
Tabla 45: Datos de estancia y resultados agrupados por la presencia de infección nosocomial	140
Tabla 46: Datos de filiación y comorbilidad agrupados por la presencia de infección de sitio quirúrgico	141
Tabla 47: Datos de vitamina D agrupados por la presencia de infección de sitio quirúrgico	143
Tabla 48: Datos de diagnóstico y tratamiento agrupados por la presencia de infección de sitio quirúrgico	144
Tabla 49: Datos de procedimiento agrupados por la presencia de infección de sitio quirúrgico.	145
Tabla 50: Datos de estancia y resultados agrupados por la presencia de infección de sitio quirúrgico.	147
Tabla 51: Datos de filiación y comorbilidad agrupados por resultados hospitalarios.	148
Tabla 52: Datos de vitamina D agrupados por resultados hospitalarios.	150
Tabla 53: Datos de diagnóstico y tratamiento agrupados por resultados hospitalarios.	151
Tabla 54: Datos de procedimiento agrupados por resultados hospitalarios.	152
Tabla 55: Datos de filiación y comorbilidad agrupados por terciles de vitamina D.	154
Tabla 56: Datos de diagnóstico agrupados por terciles de vitamina D.	155
Tabla 57: Datos de tratamiento agrupados por terciles de vitamina D.	156

Tabla 58: Datos de procedimiento agrupados por terciles de vitamina D.	157
Tabla 59: Datos de estancia y resultados agrupados por terciles de vitamina D.	158
Tabla 60: Patógenos aislados en el grupo de Hígado y vitamina D agrupados por terciles de vitamina D.	161
Tabla 61: Patógenos aislados en el grupo de Páncreas agrupados por terciles de vitamina D.	162
Tabla 62: Patógenos aislados en el grupo de Vesícula agrupados por terciles de vitamina D.	163
Tabla 63: Patógenos aislados en el grupo Duodeno agrupados por terciles de vitamina D.	164
Tabla 64: Análisis univariante de infección nosocomial.	165
Tabla 65: Análisis univariante de infección nosocomial (continuación).	166
Tabla 66: Análisis de resultados hospitalarios en función de la concentración sérica de vitamina D.	168
Tabla 67: Análisis multivariante del riesgo de infección nosocomial en función de los terciles de vitamina D ajustado por sexo y edad.	171
Tabla 68: Análisis multivariante del riesgo de infección nosocomial en función de los terciles de vitamina D ajustado por sexo, edad, categoría de ASA e ingreso en UCI.	172
Tabla 69: Análisis multivariante del riesgo de infección nosocomial en función de los terciles de vitamina D ajustado por sexo, edad, categoría de ASA, Charlson y tipo de cirugía	172

2. FIGURAS**Página**

Figura 1: Estructura de la vitamina D o colecalciferol y su sistema numérico	5
Figura 2: Activación metabólica de la vitamina D ₂ , a su forma activa 1,25(OH) ₂ D ₂	6
Figura 3: Diagrama de representación de las funciones de la vitamina D y la PTH en caso de hipocalcemia para prevenir la tetania y aportar minerales al hueso	8
Figura 4: Representación esquemática del receptor VDR y su regulación génica	10
Figura 5: Diagrama diagnóstico de neumonía nosocomial	59
Figura 6: Diagrama de flujo de la muestra de pacientes	86
Figura 7: Gráfico de resultados hospitalarios en función de la concentración sérica de vitamina D.	169
Figura 8: Gráfico de resultados hospitalarios por terciles de vitamina D	170

1. INTRODUCCIÓN

La Cirugía Hepatobiliopancreática es una disciplina en constante cambio y sus indicaciones y técnicas se encuentran en continua evolución.

Hasta hace poco más de 20 años, las principales indicaciones de la cirugía hepática se reducían al quiste hidatídico y a la hipertensión portal, además de los traumatismos. Las metástasis hepáticas, una cirugía que se realiza actualmente de forma diaria, se consideraban una evidencia de que la enfermedad se hallaba diseminada y fuera del alcance de la cirugía¹.

Hoy en día, gracias a los avances anestésicos y de las técnicas de control vascular, se pueden llevar a cabo resecciones hepáticas de gran complejidad con una morbimortalidad muy baja, aumentando la sobrevida de los pacientes².

Sin embargo, estos avances no habrían sido posibles de no existir grupos multidisciplinarios, con comités específicos donde se discuten los tratamientos que se deben aplicar a los pacientes de forma individualizada³.

Los avances acontecidos en los últimos años en trasplante y en cirugía laparoscópica, han convertido la Cirugía Hepatobiliar en una cirugía altamente especializada considerándose incluso subespecialidades dentro de la misma.

Por otro lado, la Cirugía Hepatobiliopancreática ha sufrido importantes cambios, entre los que la vía de abordaje ha sido uno de los más relevantes con el auge de la laparoscopia, junto con los avances en los tratamientos oncológicos y los modernos métodos diagnósticos disponibles en los últimos años¹.

Pese a ello, actualmente, seguimos enfrentándonos a antiguos problemas como son las infecciones nosocomiales que suponen cada año un gasto de millones de euros y asocian elevadas tasas de morbimortalidad⁴.

Son numerosas las iniciativas que buscan una reducción en las tasas de infección nosocomial, tanto nacionales como es el caso del “Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España”; como internacionales como el *National Nosocomial Infection Surveillance*⁵.

Sin embargo, en Cirugía General y Digestiva, las infecciones nosocomiales siguen siendo el principal problema al que se enfrentan nuestros pacientes. Por ello, en los últimos años han aparecido distintas iniciativas cuyo objetivo es prehabilitar a nuestros enfermos para mejorar sus condiciones basales de cara al procedimiento quirúrgico, con el fin de disminuir su susceptibilidad ante las infecciones nosocomiales entre otros objetivos.

En este contexto, se encuadra nuestro estudio cuyo objetivo es estudiar la influencia de la vitamina D, altamente implicada en el sistema inmune, en las infecciones nosocomiales sufridas por los pacientes de Cirugía Hepatobiliopancreática.

1.1. VITAMINA D

1.1.1. HISTORIA

El descubrimiento de la vitamina D y la eliminación del raquitismo han sido dos de los mayores logros de la medicina^{6,7}.

Fue descubierta en 1913 por McCollum y Davis, a partir de los trabajos realizados en perros con raquitismo a los cuales se les administraba aceite de hígado de bacalao para curar esta enfermedad, que en un principio, se atribuía a un déficit de vitamina A. Estos investigadores, eliminaron la vitamina A del aceite de hígado de bacalao, demostrando que los perros con raquitismo seguían curándose y descubriendo así la vitamina D^{7,8}.

Posteriormente, Huldshinsky y Chick demostraron de forma independiente que el raquitismo en los niños podía curarse mediante la exposición solar o la luz ultravioleta artificial^{7,9}.

La estructura de la vitamina D₂ fue descubierta en 1931 por Askew et al, y la estructura de la vitamina D₃ fue descrita mediante modelos sintéticos en 1936^{10,11}.

Sin embargo, no fue hasta 1940 cuando se describieron sus funciones, especialmente aquellas relacionadas con la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo⁷.

Las investigaciones llevadas a cabo en la segunda mitad del siglo XX, demostraron que la vitamina D era más una prohormona que una vitamina⁷.

1.1.2. ESTRUCTURA Y METABOLISMO DE LA VITAMINA D

Más del 90% de la vitamina D de nuestro organismo proviene de la transformación del 7-dehidro- colesterol en provitamina D₃ y posteriormente en vitamina D₃ por la acción de la radiación ultravioleta B del sol sobre la piel. El resto se obtiene mediante absorción intestinal a partir de los alimentos, tanto de origen animal (colecalfiferol) como de origen vegetal (ergocalciferol); y de suplementos^{7,12}.

La vitamina D, es una vitamina liposoluble, que incluye una familia de sustancias químicas con actividad similar. Sin embargo, al hablar de vitamina D de forma genérica nos referimos tanto a la vitamina D3 (colecalfiferol) como a la vitamina D2 (ergocalciferol), la primera fisiológica en el ser humano, y la segunda obtenida por la irradiación UV del ergosterol contenido en levaduras^{7,12}.

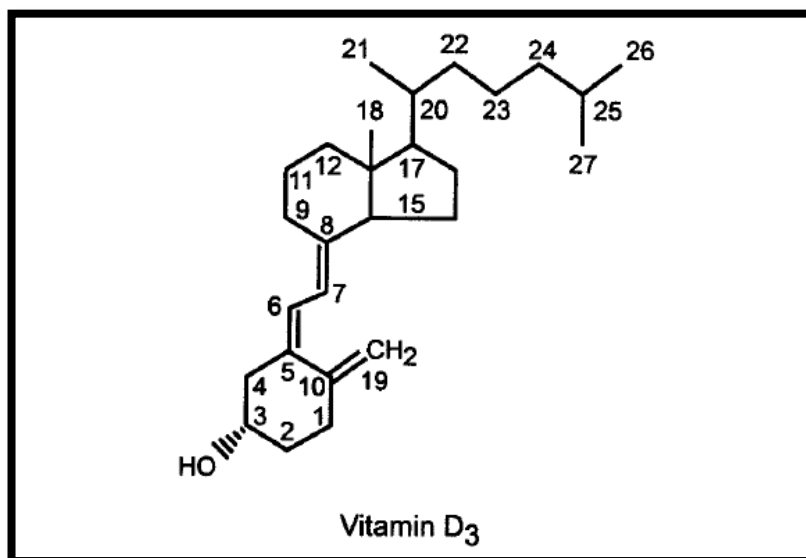


Figura 1: Estructura de la vitamina D₃, o colecalfiferol, y su sistema numérico. Obtenido de: DeLuca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D1-4. *Am J Clin Nutr.* 2005;80:1689S–96S.

La vitamina D₃ (Figura 1) por sí misma es biológicamente inerte, lo que explica la existencia de defectos genéticos que conducen al raquitismo pese al consumo de cantidades normales de vitamina D⁷.

Fue en 1967, cuando se describió por primera vez el concepto de vitamina D₃ activa, en 1969 se aisló e identificó en el laboratorio la 25(OH)D₃; forma aún inerte, y finalmente, en 1971 se sintetizó la 1 α , 25-dihidroxitamina D₃, la que actualmente conocemos como forma activa de la vitamina D (Figura 2)^{7,13,14}.

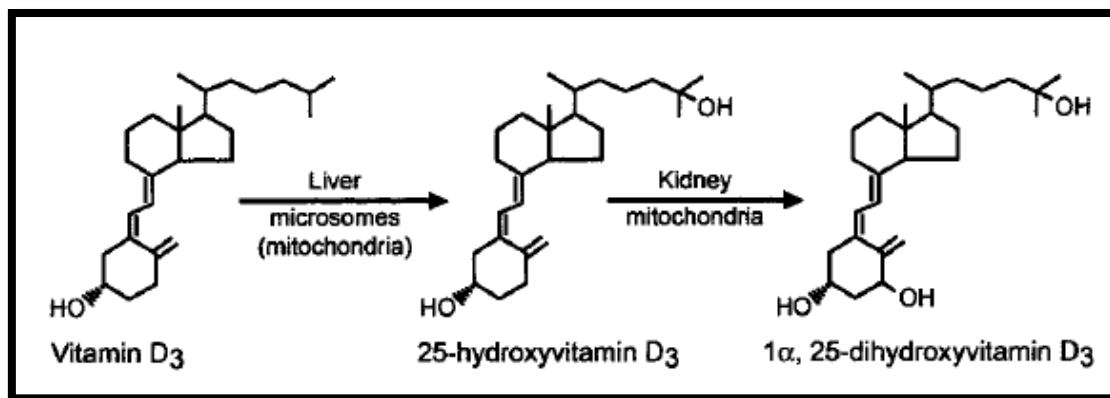


Figura 2: Activación metabólica de la vitamina D₃ a su forma hormonal activa 1,25 (OH)₂D₃. Obtenido de: DeLuca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D1-4. Am J Clin Nutr. 2005;80:1689S-96S.

En este momento, se conocen más de 33 metabolitos de la vitamina D₃. Los dos más importantes (Figura 2) son la 24,25-dihidroxyvitamina D₃ y el 1α,24(R)25-trihidroxyvitamina D₃, producido por la enzima CYP24 o citocromo P450⁷.

Los pulsos de vitamina D activa, inducen su propia destrucción mediante la enzima 24-hidroxilasa, siendo excretada en forma de ácido calcitroico. Esta enzima y su regulación tienen implicaciones importantes en la concentración sérica de vitamina D₃ hormonalmente activa^{7,15}.

La vitamina D tradicionalmente ha estado ligada al metabolismo fosfo cálcico y a la mineralización ósea, pero sus funciones van más allá. Actualmente, se ha demostrado que está implicada en procesos tan diversos como el cáncer, las enfermedades infecciosas y cardiovasculares. También actúa en la regulación de más de 200 genes humanos implicados en la proliferación, diferenciación, apoptosis y angiogénesis; y tiene importantes funciones como moduladora del sistema inmune^{12,16-18}.

En la dieta (Tabla 1), es absorbida con la fracción de los quilomicrones o sintetizada en la piel y posteriormente también sus metabolitos, circulando unida a una proteína transportadora (DBP). En el hígado sufre una hidroxilación por acción de la 25-hidroxilasa para formar el calcifediol o calcidiol (25-hidroxi-colecalciferol, 25-hidroxyvitamina D, 25(OH)D) (Figura 2). El calcifediol tiene una concentración elevada y una vida media larga, de dos o tres semanas, por lo que se emplea para evaluar el estado corporal de vitamina D, y constituye el sustrato idóneo para la formación de calcitriol, metabolito hormonalmente activo del sistema endocrino de la vitamina D¹².

Tabla 1: Contenido de vitamina D según fuentes naturales. (IU=25ng)

Aceite de hígado de bacalao	~400–1,000 IU/cucharadita de vitamina D3
Salmón salvaje fresco	~600–1,000 IU/3.5 oz vitamina D3
Salmón fresco de piscifactoría	~100–250 IU/3.5 oz vitamina D3, vitamina D2
Salmón en lata	~300–600 IU/3.5 oz vitamina D3
Sardinias en lata	~300 IU/3.5 oz vitamina D3
Caballa en lata	~250 IU/3.5 oz vitamina D3
Atún en lata	236 IU/3.5 oz vitamina D3
Setas Shiitake frescas	~100 IU/3.5 oz vitamina D2
Setas Shiitake secas	~1,600 IU/3.5 oz vitamina D2
Yema de huevo	~20 IU/yema vitamina D3 o D2
Holick F. <i>N Engl J Med</i> 2007; 357:266–281	

Tabla 1: Contenido de vitamina D según fuentes naturales. (IU=25ng) . Obtenido de: *Busturia MA. Vitamina D: Visión desde el laboratorio. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2012;3:39–45.*

En la epidermis, la irradiación ultravioleta B (UVB), de longitud de onda entre 290 y 315 nm, convierte el 7-dehidrocolesterol mediante una reacción fotoquímica en previtamina D₃, que se convierte rápidamente en vitamina D₃. Una irradiación UVB excesiva no produce intoxicación por vitamina D, porque las pre-vitaminas D₃ y vitamina D₃ sintetizadas en exceso se degradan en la piel, a metabolitos biológicamente inactivos^{19,20}.

El complejo formado por el calcifediol y su proteína transportadora, [25(OH)D]-DBP, se une a la megalina (proteína localizada en la membrana plasmática de las células tubulares renales), que lo introduce en la célula. En ésta, la 25(OH)D es liberada y dirigida a la mitocondria, donde, por la acción de la 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilasa es transformada en 1,25(OH)₂D, la cual tiene como función endocrina principal mantener la homeostasis del calcio. Este equilibrio, a su vez, es primordial para que diversas funciones metabólicas sean llevadas a cabo con normalidad, para que la transmisión muscular sea adecuada y para que la mineralización ósea se produzca correctamente. Su función calciotropa la realiza actuando sobre las células intestinales, paratiroides, óseas y renales (Figura 3)^{7,12}.

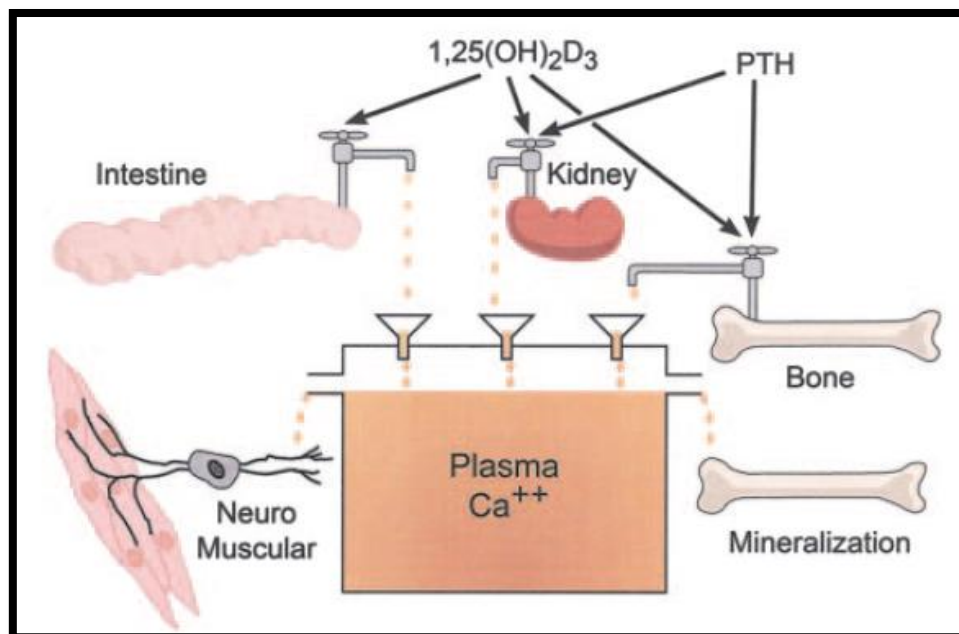


Figura 3: Diagrama de representación de las funciones de la vitamina D y la PTH en caso de hipocalcemia para prevenir la tetania y aportar minerales al hueso. Obtenido de: DeLuca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D1-4. Am J Clin Nutr. 2005;80:1689S-96S.

En el intestino, la acción de la vitamina D es fundamental para la absorción del calcio por vía transcelular saturable, especialmente cuando procede de los alimentos o de compuestos poco ionizables. Cuando se produce deficiencia en vitamina D, la absorción de calcio disminuye un 15% (y hasta un 60% la de fósforo), disminuyendo así el calcio sérico ionizado. Este descenso es detectado por los sensores de calcio de las glándulas paratiroides, las cuales responden con un aumento de la secreción de hormona paratiroidea (PTH) cuya función es mantener los niveles séricos de calcio adecuados, para lo cual actúa en el riñón, tal y como veremos más adelante, y en el hueso, donde estimula la resorción ósea. Esto último lo realiza aumentando en los osteoblastos la expresión de RANKL, que se une al receptor RANK de la membrana plasmática de los precursores monocitarios de los osteoclastos, induciendo su maduración. Los osteoclastos maduros se unen entonces a la superficie ósea para iniciar su acción resorptiva al liberar sobre ella ácido clorhídrico y colagenasa. El calcio y el fósforo liberados en este proceso pasan a la circulación, y de esta manera aumentan los niveles séricos^{7,12}.

En el riñón, la PTH reabsorbe el calcio filtrado (tanto en el túbulo distal como en el proximal) y disminuye la reabsorción de fósforo, dando lugar a fosfatemia y, por tanto, hipofosfatemia. Ambos (PTH e hipofosfatemia) estimulan a su vez potentemente la producción renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. El calcio y el fósforo son imprescindibles para que se produzca una mineralización correcta. Cuando es inadecuado el aporte de calcio al organismo, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ayuda a mantener la homeostasis del calcio, actuando sobre los receptores para la vitamina D (VDR, vitamin D receptor) de los osteoblastos en los que induce de modo semejante a la PTH, la formación de RANKL^{7,12}.

Además de estas acciones endocrinas que podríamos denominar “tradicionales” o “clásicas” que regulan la homeostasis calcio-fósforo y ósea, el sistema endocrino de la

vitamina D tiene otras funciones autoparacrinas en todo el organismo. La mayoría de tejidos y células, normales o neoplásicas, como músculo, corazón, cerebro, vasos sanguíneos, mama, colon, próstata, páncreas, piel y sistema inmune entre otros poseen VDR y enzimas activadoras de 25(OH)D como la 1-hidroxilasa, no regulados por la PTH en estas localizaciones, para sintetizar 1,25(OH)₂D, y, como sucede en el riñón, enzimas inactivadoras como la 24 hidroxilasa, que cataboliza tanto la 25(OH)D como la 1,25(OH)₂D para formar, respectivamente, 24,25(OH)₂D y 1,24,25(OH)₂D, y acabar formando ácido calcitroico, soluble en agua, e inactivo biológicamente^{7,12}.

La 1,25(OH)₂D se une a su receptor VDR de alta afinidad, y regula la transcripción de aproximadamente un 3% del genoma humano. Interviene en la regulación del crecimiento y maduración celular, inhibe la producción de renina e incrementa la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma, modulando la función de linfocitos B y T activados y macrófagos entre otras acciones, lo que le confiere importantes implicaciones para la salud^{7,12}.

El VDR es un receptor esteroide de tipo 2, muy relacionado con el receptor del ácido retinoico y el de las hormonas tiroideas. Posee un dominio de unión al ADN: el dominio C, un dominio de unión al ligando: el dominio-E y un dominio activador: el dominio F. Se trata de un receptor único que media todas las funciones de la vitamina D y es distinto al de otras especies, como por ejemplo en las ratas cuyo receptor posee 451 aminoácidos y el de los pollos, que posee 423; mientras que el humano posee 427^{7,12}.

Este receptor, actúa sobre los elementos de respuesta de vitamina D (VDREs), que son secuencias de 6 nucleótidos separadas por 3 bases inespecíficas, localizadas en el brazo 3' del gen diana (Figura 4)^{7,12,19}.

La mayor parte de las células del sistema inmune, incluyendo macrófagos, linfocitos B y T, y neutrófilos, presentan receptores de vitamina D (VDR). Además, está implicada en la inmunidad innata modulando la producción de péptidos antimicrobianos (AMPS) y citoquina^{12,20-23}.

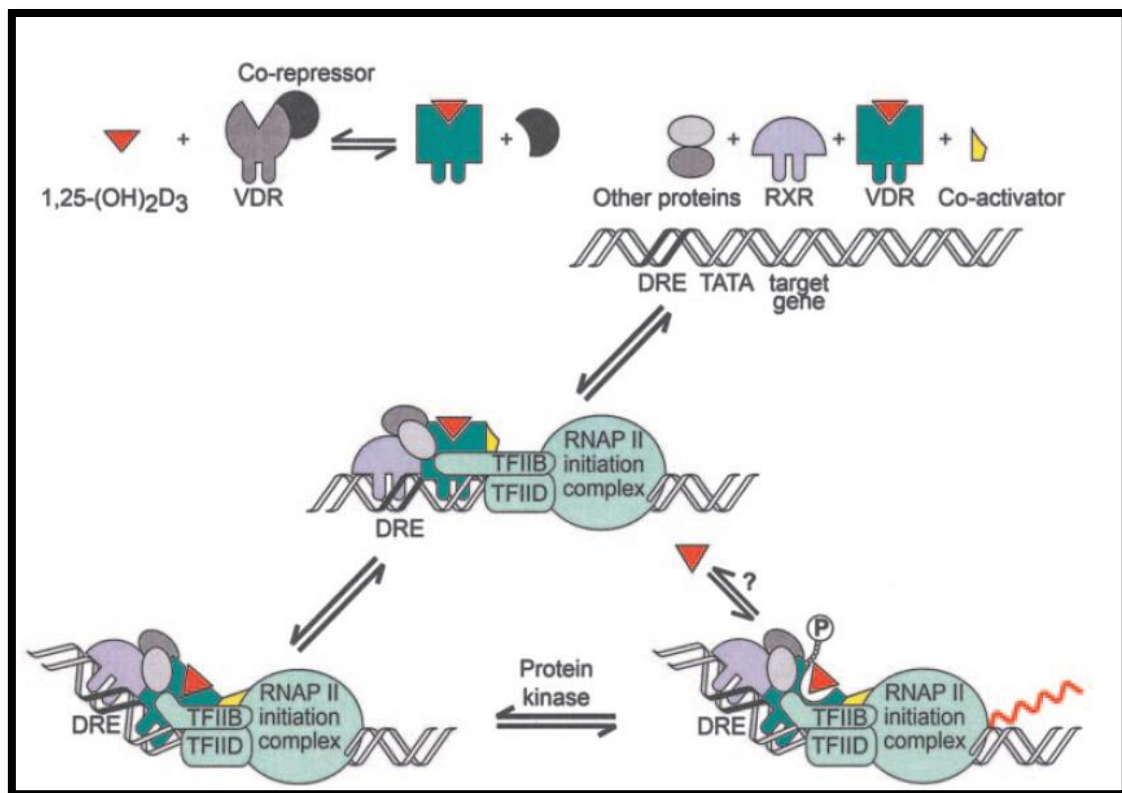


Figura 4: Representación esquemática del receptor VDR y su regulación génica. RXR, retinoid receptor; TFIIB, transcription factor IIB; TFIID, transcription factor IID; RNAP, RNA polimerasa. Obtenido de: DeLuca H. *Overview of general physiologic features and functions of vitamin D1-4. Am J Clin Nutr.* 2005;80:1689S-96S.

1.1.3. SISTEMAS DE MEDIDA

Para conocer el estado del paciente en relación con la vitamina D debemos medir 25(OH)D₂ y 25(OH)D₃²⁴.

La vitamina D es un parámetro muy estable en suero, incluso a temperatura ambiente. Permite congelación y descongelación sin que la molécula se deteriore^{25,26}.

En el laboratorio se puede realizar la determinación de vitamina D mediante dos tipos de métodos: inmunoquímicos y cromatográficos. Dentro de los métodos inmunoquímicos y dependiendo del método de detección, disponemos de técnicas radiactivas, enzimáticas y quimioluminiscentes. Dentro de los métodos cromatográficos, utilizamos HPLC (high performance liquid chromatography) y LC-MS-MS (liquid chromatography tandem-mass spectrometry), siendo esta última el método más robusto y fiable para la determinación de la concentración de esta vitamina en suero²⁵.

Por otro lado, para utilizar el radioinmunoensayo necesitamos disponer de instalación radiactiva para su desarrollo metodológico. Los procedimientos quimioluminiscentes se encuentran habitualmente automatizados y son de fácil manejo. Los métodos cromatográficos requieren de mayor cualificación técnica, son más largos y laboriosos, y presentan mayores dificultades para su automatización²⁴.

Las dificultades analíticas en la determinación de 25-OH vitamina D están relacionadas con su naturaleza liposoluble, así como son fuerte unión a la VDBP (Vitamin D binding protein) y a la albúmina sérica. Por otro lado, aunque sería necesario que los distintos inmunoensayos detectaran vitamina D₂ y D₃ en forma equimolar, esto no suele cumplirse²⁴.

A todo esto hay que añadir la presencia en suero de múltiples metabolitos 24,25 dihidroxivitamina D, C₃ epímeros de vitamina D₂ y D₃ y otra serie de interferencias en el ensayo como la presencia de anticuerpos heterófilos²⁴.

El estudio de Farrel C y cols. Demostró que alrededor del 40% de los individuos tienen el epímero C₃ vitamina D y por tanto que este epímero es una variación analítica en los distintos inmunoensayos²⁷.

Asimismo, todos los inmunoensayos utilizados para la determinación de vitamina D presentan reacciones cruzadas con 24,25(OH)₂D que puede estar presentes en el suero en concentraciones de 10-12 nmol/l²⁸.

Otro punto importante en la determinación de 25OH vitamina D es la separación de la vitamina D de su proteína de unión. LC-MS/MS la separa mediante extracción con solventes pero en los inmunoensayos la extracción con solventes ha sido sustituida por la utilización de distintos agentes bloqueantes que desplazan la vitamina D de su proteína de unión con más o menos eficacia. Elsenberg E et al. comprobaron que la

desviación en la determinación de vitamina D por distintos métodos era mayor cuanto mayor era la concentración de VDBP²⁹.

Debido a lo apuntado anteriormente, han sido ampliamente documentadas en la literatura las importantes variaciones en la concentración de vitamina D obtenidas cuando se utilizan diferentes métodos y entre distintos laboratorios^{24,28}.

Sin embargo, se han publicado numerosos estudios (Tabla 2) que han evaluado los diferentes métodos, habiéndose encontrado buena correlación entre ellos^{24,26}.

Un estudio realizado comparando los niveles de 25(OH)D obtenidos mediante CPB (Competitive Protein Binding), HPLC (high-performance liquid chromatography) y RIA (Radioimmunoassay), reveló que los resultados obtenidos mediante CPB eran un 80% superiores a los obtenidos mediante HPLC mientras que con RIA se obtenían resultados intermedios entre ambos. Se observó, asimismo, una buena correlación entre RIA y HPLC ($r = 0,84$, $p < 0,01$). Además, en cuanto a las concentraciones más bajas de vitamina D detectadas mediante HPLC, el 25% no eran detectadas mediante CPB y el 21% no eran reconocidas mediante RIA²⁸.

Dado que esta variabilidad no puede ser asumida, muchos autores han hecho una llamada a la estandarización de los diferentes métodos y a la necesidad de utilizar una calibración adecuada para realizar estudios comparativos entre centros²⁸⁻³¹.

La estandarización de los diferentes ensayos es clave para lograr resultados comparables entre diferentes métodos y fabricantes, presentando una importancia crítica para el establecimiento de límites clínicos comunes y su uso en la práctica habitual. Para ello, en el año 2010 se puso en marcha el Programa de Estandarización de Vitamina D (Vitamin D standardization Program).

La introducción del material de referencia SRM 972 por parte del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST) ha mejorado mucho la comparabilidad de los distintos inmunoensayos.

En el Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Miguel Servet se utiliza un inmunoanálisis automatizado en el equipo "Alinity i" 25-OH Vitamin D (Abbott, Estados Unidos). Se trata de un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) utilizado para la determinación cuantitativa de 25-hidroxivitamina D en suero y plasma humanos en el analizador Alinity i.

Para llevar a cabo la determinación, se combinan y se incuban la muestra, las micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpo antivitamin D y el diluyente del ensayo. La 25-hidroxivitamina D presente en la muestra se desplaza de la proteína ligante de vitamina D y se une a las micropartículas recubiertas de antivitamin D.

Tabla 2: Comparación de métodos de detección de vitamina D

DiaSorin-Lyason / DiaSorin-RIA	r = 0,918
Roche Quimioluminiscencia/RIA	r = 0,871
Lyason y Roche/LC-MSMS	r = 0,836

Tabla 2: Comparación de métodos de detección de vitamina D. Obtenido de: *Busturia MA. Vitamina D: Visión desde el laboratorio. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2012;3:39-45.*

Posteriormente, se añade el conjugado de vitamina D marcada con acridinio para crear una mezcla de reacción que se incuba para, después de realizar un ciclo de lavado, añadir las soluciones preactivadora y activadora.

La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación inversa entre la cantidad de 25-hidroxivitamina D en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico.

1.1.4. NIVELES ÓPTIMOS DE VITAMINA D

Un estado adecuado del sistema endocrino de la vitamina D es trascendental para el correcto funcionamiento, no solo óseo, sino prácticamente de todo el organismo¹².

El principal indicador del estado de dicho sistema es la concentración de 25(OH)D, el metabolito de mayor vida media y sustrato imprescindible para la síntesis de la 1,25(OH)₂D, tanto en riñón como en otras células o tejidos, por lo que su medida es comúnmente aceptada como indicador del estado de vitamina D¹².

En cuanto a los niveles óptimos de vitamina D, existe un gran debate. Por un lado el Institute of Medicine, recomienda niveles de 25(OH)D por encima de 20 ng/ml (50 nmol/l)(11,16,17). Por otro lado, la American Endocrine Society asume como normales niveles por encima de 30 ng/ml (75nmol/l), a partir de los cuales se consigue la máxima absorción intestinal de calcio y al mismo tiempo los niveles más bajos de PTH evitando la aparición de un hiperparatiroidismo secundario^{12,17,18}. Holick MF y cols. incluso recomiendan que para asegurar otros objetivos extraóseos las concentraciones más óptimas deberían ser superiores a 36-40 ng/ml^{12,16}. Estos datos son corroborados por un estudio realizado en poblaciones muy expuestas al sol, en las cuales es muy difícil sobrepasar una concentración sérica de 25(OH)D de 65-70 ng/ml^{12,32}.

En general, se considera que hay insuficiencia cuando los niveles están comprendidos entre 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l) y deficiencia cuando los niveles son inferiores a 20 ng/ml (<50 nmol/l), siendo observados estos niveles en pacientes con raquitismo y osteomalacia. Por tanto, niveles séricos entre 30-75 ng/ml son tanto fisiológicos como recomendables¹².

Respecto a valores superiores, en una revisión de treinta estudios no se ha evidenciado toxicidad en pacientes con concentraciones de 25(OH)D por debajo de 100 ng/ml⁷. Se ha propuesto que el umbral mínimo de toxicidad es de 200 ng/ml¹⁹.

En cuanto a la monitorización de los niveles de 25(OH)D, estaría indicada en todas aquellas patologías donde exista mayor riesgo de hipercalcemia e hipercalciuria (enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, enfermedades hepáticas y renales, by-pass gástrico, hiperparatiroidismo primario, granulomatosis, o cuando se estén realizando tratamientos con glucocorticoides o anticonvulsivantes)¹⁶.

1.1.4.1. CONCENTRACIÓN SÉRICA DE VITAMINA D EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

La deficiencia de vitamina D es un problema de salud pública en ascenso a nivel global fruto del estilo de vida y de la alimentación. Actualmente, la insuficiencia e incluso franca deficiencia de 25(OH)D constituye una pandemia que afecta a más de la mitad de la población general, y tanto a niños y adolescentes, como a adultos, mujeres postmenopáusicas y ancianos especialmente aquellos que se encuentran institucionalizados; en los cuales, si tienen fracturas osteoporóticas, su prevalencia alcanza el 100%^{12,22,23,32-35}.

Esta situación se produce también en España (Figura 5). A pesar de presentar una climatología propicia para que se pudiera producir una adecuada síntesis de vitamina D por exposición solar, los niveles generales son semejantes o incluso inferiores a los descritos en Europa central o Escandinavia, aunque la variación interlaboratorio de los diferentes métodos empleados hace difícil una comparación rigurosa^{33,36,37}.

Este estado paradójico de hipovitaminosis que se observa en nuestro país, y que se aprecia también en otros países mediterráneos se ha tratado de explicar por el escaso aporte dietético de vitamina D que no puede ser compensado por la síntesis cutánea. Por otro lado, hay que saber que la mayor parte de la Península Ibérica está por encima del paralelo 35°N, de manera que la inclinación de los rayos solares hace que la posibilidad de sintetizar vitamina D en los meses de invierno y primavera sea reducida^{12,38}.

Sin embargo, la insuficiencia de vitamina D en España no puede explicarse solo por los factores geográficos; en algunos estudios se han observado niveles bajos de vitamina D en poblaciones con una adecuada e incluso abundante exposición solar como es el caso de Hawai. En nuestro país, donde existe una variación estacional importante en cuanto a la concentración de vitamina D entre los meses de mayor insolación (verano-otoño) y los de menor (invierno-primavera), se ha detectado que, no obstante apenas se normalizan después de los meses de mayor insolación. Esto es debido a que los niveles máximos de vitamina D obtenidos únicamente mediante exposición solar son de 60 ng/ml, por lo que algunos autores indican que ha de iniciarse la suplementación a partir de esta cifra^{12,39}.

Un estudio realizado por Mata-Granados JM, et al. en donantes de sangre españoles, como paradigma de la población sana, documentó que casi dos tercios de los sujetos no alcanzaban la concentración de vitamina D de 50 nmol/L, y que casi el 14% de la población española presentaba niveles por debajo de 25 nmol/L, cifras incluidas en el rango de la osteomalacia^{12,40,41}.

FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA BAJA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE VITAMINA D EN ESPAÑA

La ingesta de vitamina D en España está muy por debajo de las recomendaciones tradicionales de la FAO (Fundación de Agricultura y Alimentación de las Naciones Unidas) de 200 UI/día en la infancia y adultos hasta los 50 años, de 400 UI en personas de 51 a 65 años y de 600 UI/día en mayores de 65 años(18). Más aún con las recientes recomendaciones del Departamento de Salud Norteamericano que incluyen como requerimientos mínimos de vitamina D 400 UI/día, que deberían incrementarse a 1.000 UI/día en adultos mayores de 70 años, en personas con piel oscura y escasa exposición solar o institucionalizados¹⁹.

En general la ingesta de vitamina D es mucho más baja en países del sur de Europa, menos de 200 UI de media, que en países Escandinavos y Estados Unidos, donde se acerca a 400UI/día por el elevado consumo de pescado azul, y es preceptiva la suplementación en alimentos con vitamina D, fundamentalmente leche, derivados y harinas^{19,42}.

En España, tan solo con la dieta es imposible alcanzar sin suplementación, los requerimientos de 800UI diarios recomendados para el tratamiento de patologías como la osteoporosis. Sin embargo, existe la creencia extendida entre los pacientes pero también entre el personal sanitario, médicos y enfermeras que la facilidad para tomar el sol en la mayoría de las regiones de España, hace innecesaria la toma de suplementos¹⁹.

Sin embargo, como pone en evidencia la Tabla 3, para la gran mayoría de la población, la dieta cotidiana y la toma habitual, no programada de sol no es suficiente para obtener niveles séricos óptimos de vitamina D. Para conseguirlos se hace preciso tomar el sol, durante al menos 20 ó 30 minutos, dependiendo del momento del día y de la estación en que se toma, directamente, sin cristales de por medio y sin crema de protección solar. Pero, no siempre existe disponibilidad de tiempo para ello y en muchas personas no está exenta de riesgos^{19,41,43}.

En cuanto a la protección solar, es necesario señalar que una exposición solar utilizando una crema con SPF 15, absorbe el 99% de la radiación UVB y por ello, disminuye la síntesis de vitamina D cutánea en un 99%. Un hecho similar ocurre en la población de color, en la cual la síntesis cutánea de vitamina D se halla muy reducida⁴¹.

La síntesis cutánea de vitamina D₃ depende de la estación del año. Durante los meses de noviembre a marzo al norte del paralelo 35°N/S, es decir en la mayor parte de España, debido al aumento del ángulo del cenit solar, la mayoría de los fotones UVB son absorbidos por el ozono estratosférico, que hace que los fotones precisen de un mayor recorrido para llegar a la superficie terrestre por lo que se inactivan y la síntesis de vitamina D está muy limitada o es nula^{19,41,43}.

El clima es un factor crítico, el templado favorece la toma de sol. Climas demasiado fríos no la permiten, por el abrigo, y los demasiado calurosos hacen que las personas eviten el sol. En ancianos españoles se han descrito niveles más bajos de vitamina D en los meses de verano, debido a las elevadas temperaturas, que ocurren en ciudades del sur de España durante el verano, donde frecuentemente se superan los

35°C. Los ancianos evitan estar al sol y prefieren estar en el interior de las viviendas, donde la temperatura es más confortable. Por otra parte, los ancianos están muy advertidos del riesgo de cáncer de piel por la exposición directa al sol, pero en otoño o durante los meses de invierno, en esas regiones se benefician de temperaturas más favorable (15-25°C), que les permiten tomar el sol con ropas ligeras y sintetizar vitamina D(18,24). Por otro lado, el envejecimiento está asociado a una disminución de la concentración de 7-dehidrocolesterol, el precursor de la vitamina D en la piel. Así, una persona de 70 años presenta solamente un 25% de este precursor, por lo que su capacidad de síntesis de vitamina D se halla reducida en un 75%⁴¹.

Otra causa habitual de déficit de vitamina D es la obesidad (IMC>30), cada vez, como sucede en otros países de Occidente, más prevalente en nuestro país puesto que la grasa corporal secuestra la vitamina D. Otra causa propuesta, de reciente descripción, es el empleo de xenobióticos y fármacos que activan los receptores de Pregnano (PXR), y otros que pueden aumentar el catabolismo de la vitamina D y disminuir su concentración en sangre⁴¹.

Tabla 3: Estatus de vitamina D, evaluado como niveles séricos de 25 hidroxivitamina D en la población española.

Referencia	Población estudiada	Ciudad	Estación	Edad (años)	Número	25OHD ₃ media ± DE ng/mL	Prevalencia niveles séricos bajos 25OHD	Definición niveles séricos bajos 25OHD ng/mL	Método
Quesada 1989	Ambos sexos Casa	Córdoba 37° 6'	Primavera	27 - 49 67 - 82 70 - 85	32 32 21	22 ± 11 14 ± 6 15 ± 10	32% 68% 100%	15	CBP
Quesada 1992	Ambos sexos Casa	Córdoba 37° 6'	Primavera	20 - 59 60 - 79 > 8	81 31 17	38,0 ± 13 18 ± 14 9 ± 4,6			CBP
Mata-Granados 2008	Donantes de sangre Hombres Mujeres	Córdoba 37° 6'	Primavera	18 - 65 18 - 64	116 9	18 ± 10,5 15 ± 9,2	14% 51% 65%	10 20 30	HPLC
Mezquita-Raya 2001	Mujeres Postmenopáusicas	Granada 37° 10'	Invierno-Primavera	61 ± 7	161	19 ± 8	39%	15	RIA
Aguado 2000	Mujeres Postmenopáusicas	Madrid 40° 26'	Invierno-Primavera	47 - 66	171	13 ± 7	87% 64% 35%	20 15 10	RIA
Lips 2001	Mujeres Postmenopáusicas Osteoporóticas	España 43° 37"	Invierno-verano	64 ± 7	132	24 ± 14	41,7% 10,6	20 10	RIA
Larrosa 2001	Ambos sexos Ancianos Residencia	Sabadell 41° 35'		61 - 96	100	10,2 ± 5,3	87%	25	RIA
Vaqueiro 2006	Ambos sexos Ancianos Viven en casa	Sabadell 41° 35'	Invierno-Primavera	72 ± 5	239	17 ± 7,5	80% 17%	25 10	RIA
González-Clemente 1999	Ambos sexos Ancianos Consultas externas	Barcelona 41° 23'	Invierno-Primavera	75 ± 6	127		34,6%	10	RIA
Gómez-Alonso 2003	Ambos sexos Ancianos Casa Hombres Mujeres	Oviedo 43° 22'	Todo el año Invierno-verano	68 ± 9 68 ± 9 < 65 65 - 74 > 65	134 134	17 ± 8 17 ± 9	72% 80% 72%	18	RIA
Pérez-Llamas 2008	Ambos sexos Ancianos Residencia	Murcia 37° 59'	Todo el año Otoño Invierno Primavera-verano	77 ± 8	86	20 ± 1 25 ± 15 16 ± 9	58,2%	20	RIA
Docio 1998	Niños Casa	Cantabria 43° 27'	Invierno-verano	8 ± 2	43	15 ± 5 29 ± 10	31% 80%	12 20	RIA
Pérez-Castrillón 2008	Ancianos ambos sexos Viven en casa Residencia	Valladolid 41° 38'	Todo el año	75 ± 85 83 ± 7	197 146	15 ± 8 17 ± 7	31 79 32 91	10 20 10 20	RIA
Quesada 2007	Mujeres osteoporóticas postmenopáusicas No Tratadas Tratadas	Toda España 43° 28'	Final de Primavera	71 ± 5 71 ± 5	190 146	22 ± 10 27 ± 11	11% 44% 76% 5% 29% 63%	10 20 30 10 20 30	HPLC

Tabla 3: Estatus de vitamina D, evaluado como niveles séricos de 25 hidroxivitamina D en la población española. DE: desviación estándar. CBP: competición proteica. RIA: radioinmunoanálisis. HPLC: Cromatografía líquida de alta eficiencia. Obtenido de: *Henr S. Nutrición y Osteoporosis. Calcio y vitamina D. 2011;25:165-82.*

1.1.5. REQUERIMIENTOS DE VITAMINA D

Es lógico pensar que los requerimientos de vitamina D deben de ser aquéllos que mantienen los niveles óptimos de 25 (OH)D. Sin embargo, las cantidades de vitamina D que venían siendo recomendadas hasta hace varios años en la población sana (200 UI/día desde el nacimiento hasta los 50 años, 400UI para los adultos hasta los 70 años y 600UI diarias para los mayores de 71 años) parecen insuficientes^{12,44}.

A esta conclusión llegan Ginde AA y cols. los cuales realizaron un estudio demográfico para ver la tendencia de la insuficiencia de vitamina D en la población de EEUU comparando los niveles en la población estudiada en el NHANES (National Health and Nutrition Examination Essay) durante los años 1988 y 1994 (18.883 personas) y los recogidos en las personas estudiadas durante los años 2001 a 2004 (13.369 personas), observando un marcado descenso de los niveles de 25(OH)D con la edad⁴⁵.

Si tenemos en cuenta los distintos grupos poblacionales, varios autores consideran ya la necesidad de que los niños y adolescentes ingieran diariamente 400UI de vitamina D para alcanzar los valores séricos óptimos y cuando estas dosis no son alcanzadas con la dieta y la exposición solar, la Academia Americana de Pediatría, recomienda la administración de suplementos⁴⁶.

Para los adultos aunque se ha recomendado durante mucho tiempo la ingesta diaria de 400 UI de vitamina D, para alcanzar los niveles óptimos de vitamina D se necesitan cantidades mucho más altas, de aproximadamente 1700 UI/día. Cuando se administran dosis diarias de 1.000 UI día durante 3 ó 4 meses los niveles séricos de 25(OH)D aumentan 10 ng/ml, necesitando casi 2000 UI/día para alcanzar los 30 ng/ml considerados óptimos⁴⁷.

El miedo a la toxicidad ha limitado las recomendaciones de los autores, habiéndose considerado 150 ng/ml (375 nmol/l) séricos de 25(OH)D como el límite superior de seguridad para evitar el riesgo de producir hipercalcemia¹².

Muy recientemente, la “International Osteoporosis Foundation” en su documento de posición, recomienda dosis de 800-1000 UI/día, aunque en sujetos con riesgo de niveles séricos bajos de 25(OH)D (obesidad, osteoporosis, malabsorción, baja exposición solar, etc.) estas dosis diarias deben subir a 2000 UI^{12,47}.

En mujeres postmenopáusicas, al igual que los ancianos, ambas poblaciones de alto riesgo pérdida ósea, las cantidades que recomiendan los expertos llegan a ser mayores, entre 2000 y 3000 UI/día^{12,48}.

Por otro lado, en los pacientes que reciben terapia corticoidea, se produce una menor absorción intestinal de calcio junto con una mayor eliminación urinaria, por lo que se produce hiperparatiroidismo secundario. Por todo ello, la vitamina D (junto con el calcio) debe ser prescrita en todos los pacientes en tratamiento a largo plazo con corticoides a dosis altas, a fin de preservar el metabolismo óseo¹².

1.1.6. HIPOVITAMINOSIS D

1.1.6.1. CONSECUENCIAS ESQUELÉTICAS

Los síntomas esqueléticos de la deficiencia de vitamina D son de sobra conocidos y han sido ampliamente documentados en la literatura. En el caso de los niños, el déficit de vitamina D provoca retraso en el crecimiento y puede dar lugar a los síntomas y signos clásicos del raquitismo^{41,49}.

En adultos, puede precipitar y exacerbar tanto la osteopenia como la osteoporosis y aumenta el riesgo de fractura^{41,44,50}.

También la debilidad muscular ha sido ampliamente asociada con la deficiencia de vitamina D. El receptor de esta vitamina se encuentra presente en el músculo esquelético(40,50) y la deficiencia de vitamina D se ha asociado con debilidad muscular proximal, inestabilidad y aumento del riesgo de caída^{41,50,52}.

La deficiencia de vitamina D en adultos puede causar también defectos en la mineralización ósea. Los osteoides desmineralizados proporcionan una estructura pobre al periostio y dando como resultado dolores óseos, musculares y articulares característicos de la osteomalacia^{41,53,54}. Esta patología está infradiagnosticada y suele confundirse con entidades como la fibromialgia, distimia, enfermedades degenerativas o el síndrome de fatiga crónica, entre otros^{41,55}.

1.1.6.2. CONSECUENCIAS EXTRAESQUELÉTICAS

En los años 80 y 90, varios estudios demostraron que la gente que vivía en latitudes altas tenían más riesgo de desarrollar cánceres como de colon, próstata, mama y algunos más. Posteriormente, se demostró que este riesgo estaba principalmente asociado a los niveles de vitamina D₃, que en estas poblaciones eran significativamente más bajos y que existía una asociación evidente entre la deficiencia de vitamina D y la muerte por cáncer^{41,56-60}.

Son muchos los estudios retrospectivos que han abordado la asociación entre el riesgo de desarrollar cáncer y la muerte por el mismo y la deficiencia de vitamina D, llegando a la conclusión de que concentraciones de 25(OH)D por debajo de 50 nmol/l, aumentan entre un 30 y un 50% el riesgo de desarrollar cáncer colorectal, de mama y de próstata^{41,56-60}.

Por otro lado, un metaanálisis Garland CF et al. demostraron que aumentando la ingesta de vitamina D a 1000 UI diarias, se podría reducir el riesgo de desarrollar cáncer de colon y próstata un 50%^{41,59}.

Otro estudio realizado en varones que ingerían una dosis superior a 400UI diarias de vitamina D durante 19 años, registró una marcada reducción del riesgo de desarrollo de cáncer de páncreas, esófago y linfoma no Hodgkin en los mismos^{41,58}.

Finalmente, cabe mencionar que en el estudio de Lappe JM et al. realizado en mujeres postmenopáusicas que recibieron 1100 UI de vitamina D y 1.000 mg de calcio diarios durante 4 años se obtuvo una reducción del riesgo de desarrollo de cáncer de un 60%⁶¹.

La deficiencia de vitamina D que presentan las poblaciones que viven en latitudes altas, también está asociada con un mayor riesgo de desarrollar diabetes de tipo I, esclerosis múltiple, hipertensión, esquizofrenia y depresión^{41,62-65}.

Un estudio realizado en niños que recibieron 2000 UI diarias de vitamina D durante su primer año de vida y fueron seguidos posteriormente durante 31 años, registró una disminución del riesgo de diabetes de tipo I de un 78% comparado con los controles que no recibieron suplementación⁶⁵.

Otro trabajo realizado en mujeres, que recibieron >400UI diarias de vitamina D, encontró como resultados una disminución del riesgo de desarrollar artritis reumatoide y esclerosis múltiple de un 40%^{66,67}.

En el caso de los pacientes hipertensos, se realizó un estudio utilizando una cama de rayos UVB para aumentar la concentración de vitamina D en un 180% en 3 meses, dando lugar a la normalización de sus cifras tensionales⁴¹.

En embarazadas, la deficiencia de vitamina D está asociada a un aumento del riesgo de desarrollar preeclampsia⁶³.

Como resumen de la bibliografía revisada, cabe resaltar que la vitamina D que clásicamente ha estado ligada al metabolismo fosfo-cálcico, posee muchas otras funciones todavía por explorar y está asociada a patologías tan prevalentes como la hipertensión o la diabetes.

1.1.7. VITAMINA D COMO INMUNOMODULADORA

El efecto inmunomodulador de la vitamina D fue propuesto hace más de 25 años, con el descubrimiento de la capacidad de los monocitos/macrófagos de pacientes afectados de sarcoidosis para sintetizar la forma activa de la vitamina D₃ (1,25 (OH)₂D₃) a partir de su precursor, la 25-hidroxivitamina D (25OHD), así como de la detección del receptor de la vitamina D (VDR) en linfocitos activos y proliferativos⁶⁸.

Sin embargo, el papel crucial de la vitamina D en el sistema inmune fue confirmado mediante otras evidencias. Por un lado, el descubrimiento de su capacidad para inducir la actividad antimicrobiana de los monocitos/macrófagos en respuesta a la infección; y por otro, la contribución al mantenimiento de los niveles de 1,25 (OH)₂D₃ por parte de los monocitos/macrófagos a partir de su precursor en poblaciones con déficit de esta vitamina^{68,69}.

Estos hallazgos sugieren la existencia de un mecanismo por el cual la vitamina D₃ producida por los monocito/macrófagos podría actuar sobre las células T y B adyacentes, sin embargo, las consecuencias de esta interacción en las funciones normales del sistema inmune, es todavía incierta⁶⁸.

Actualmente, está demostrado que la inmunidad cutánea está mediada por la radiación ultravioleta (UV), que afecta a los queratinocitos, a las células presentadoras de antígenos como las células de Langerhans y los linfocitos T⁶⁸.

La regulación periférica de las células T está mediada por factores externos, incluida la radiación UV. A su vez, las funciones efectoras de las células T dependen de la activación de las células de Langerhans, que pueden ser activadas por la radiación UV⁶⁸.

Recientemente, se ha descubierto que la expresión en la epidermis de la 1,25 (OH)₂D₃ conecta el entorno con el sistema inmune mediante la expansión de CD4⁺ CD25⁺ linfocitos T. Posteriormente, esta respuesta mediada por células T debe ser inhibida y para ello, la 1,25 (OH)₂D₃ actúa inhibiendo la maduración de las células dendríticas, presentadoras de antígenos a los linfocitos T⁶⁸.

Estos procesos son el resultado de la presencia del receptor VDR en la mayoría de las células del sistema inmune: linfocitos T, B y macrófagos. A continuación, se analizarán las funciones de la vitamina D sobre cada una de estas células.

VITAMINA D Y MONOCITOS/MACRÓFAGOS

La importancia del nexo entre la vitamina D₃ y la inmunidad innata fue constatada por los estudios realizados sobre la respuesta a la infección de los monocitos/macrófagos ante las infecciones bacterianas tras la estimulación con esta vitamina, que daba como resultado una activación del VDR y del CYP27B1⁶⁸.

Otros estudios que constataron esta relación, como ya se ha mencionado, fueron los realizados sobre macrófagos aislados en granulomas de sarcoidosis, que poseían la capacidad de sintetizar $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$ a partir de 25OHD ^{68,70}.

Posteriormente, se comprobó que además de estimular la inmunidad innata, la vitamina D también era capaz de estimular la diferenciación de los precursores monocíticos en macrófagos maduros^{68,71}.

Otro punto de interés, es la capacidad de la $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$ de inhibir la expresión de factores estimuladores de colonias de monocitos-macrófagos y de estimular la producción de prostaglandina inmunosupresora E_2 , para inhibir la respuesta inmune^{68,72,73}.

Finalmente, cabe reseñar que cuando existe un déficit de esta vitamina, se produce una disminución de la capacidad de los macrófagos para madurar y producir antígenos específicos de superficie mediante la inhibición de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo 2 (MHC-II), responsable de la producción de fosfatasa ácida y de H_2O_2 , dos herramientas esenciales en las funciones antibimicrobianas^{68,72,73}.

VITAMINA D Y CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las células presentadoras de antígenos son un grupo heterogéneo en cuanto a localización, fenotipo y función. Normalmente, se clasifican en mieloides, cuya función principal es la de presentar antígenos; y plasmocitoides, implicadas en la tolerancia inmune⁶⁸.

Los primeros estudios realizados sobre la interacción de la vitamina D y las células dendríticas, fueron realizados en poblaciones de células de Langerhans de la piel, en las cuales la $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$ producía una atenuación de la presentación de antígenos^{68,74}.

Posteriormente, se descubrió que el tratamiento con vitamina D producía un profundo impacto en la maduración, morfología y función de los monocitos, suprimiendo su capacidad de presentar antígenos a las células T. Esta regulación negativa se produce mediante la disminución de la expresión del complejo de histocompatibilidad tipo II (MHCII), CD40, CD80 y CD86 y la maduración de proteínas CD1a y CD83^{75,76}.

Así pues, los estudios funcionales demuestran que el tratamiento con 25OHD_3 suprime la maduración de las células dendríticas e inhibe la proliferación de los linfocitos T confirmando la existencia de una vía intracrina para la vitamina D similar a la existente en los macrófagos⁶⁸.

VITAMINA D Y LINFOCITOS B

El receptor VDR es expresado constitutivamente por todos los linfocitos B en niveles bajos y es estimulado por la presencia de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Estos resultados demuestran la capacidad de las células B de generar respuestas autocrinas/intracrininas, ante la presencia de vitamina D, dando lugar a respuestas distintas dependiendo si la célula B ha sido activada o no^{68,77}.

Por otro lado, también se ha demostrado que las células B son capaces de metabolizar el $25(\text{OH})\text{D}_3$ a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, constituyendo una fuente extrarrenal de producción de vitamina D. Esto sugiere que en patologías como el lupus eritematoso sistémico, en el cual hay una producción difusa de células B activadas, el metabolismo de la vitamina D estaría significativamente afectado⁷⁷.

Estudios más recientes, han revelado que la vitamina D también es capaz de suprimir la respuesta inmune mediada por linfocitos B produciendo una inhibición de la proliferación y una apoptosis de las células B activadas. Esta función parece estar relacionada con la memoria inmunitaria, dado que esta se produce mediante la supresión de las células B proliferativas^{68,77,78}.

VITAMINA D Y LINFOCITOS T

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ regula el desarrollo de los linfocitos T y su función migratoria. En las células T quiescentes, los niveles de VDR son casi indetectables, elevándose hasta 5 veces tras su activación. Además, tanto los Th1 como los Th2, son dianas directas de la vitamina D activa⁶⁸.

La activación del VDR, altera los patrones de secreción de citoquinas, suprime la activación de las células T efectoras e induce la producción de células T reguladoras; además de inhibir la migración de las células T activas a los ganglios linfáticos^{68,79}.

La vitamina D activa promueve la translocación de linfocitos T hacia la piel mediante la estimulación de la expresión del receptor 10 (CCR10) que es reconocido por la citocina CCL27, expresada por los queratinocitos. Por el contrario, los estudios realizados han demostrado que tiene un efecto negativo en la polarización de los linfocitos T hacia el tracto gastrointestinal⁶⁸.

Además, tiene influencia directa en el fenotipo de las células T, favoreciendo la formación de linfocitos Th2 e inhibiendo la producción de linfocitos Th1, dando lugar a respuestas inmunosupresoras^{68,79,80}.

1.1.8. VITAMINA D E INFECCIONES

1.1.8.1. INFECCIONES BACTERIANAS

Las funciones antiinflamatorias de la vitamina D se han asociado con varias infecciones bacterianas. En los años 80, se demostró que la vitamina D mejoraba la actividad bactericida de los macrófagos contra el *Mycobacterium tuberculosis*, el agente causal de la tuberculosis^{68,81}.

Este descubrimiento abrió la puerta a nuevas investigaciones sobre el rol de esta vitamina en la patogénesis de las infecciones bacterianas y en la respuesta inmune a las mismas⁸².

En el caso del *M. tuberculosis*, es fagocitado por los monocito/macrófagos activando la producción de VDR. Por otro lado, estas células captan la 25(OH)D unida a su proteína transportadora, que es transformada en vitamina D activa en sus mitocondrias. Esta, a su vez, interacciona con su receptor, produciendo catelicidinas que destruyen la micobacteria⁶⁸.

Por otro lado, también se ha demostrado que los AMPs; péptidos antimicrobianos implicados en la respuesta inmune innata, son diana directa de la 1,25(OH)₂D₃, por lo que la exposición directa a ella induce su expresión aumentando la actividad antimicrobiana de varios tipos de células como son los queratinocitos, neutrófilos y células epiteliales bronquiales^{68,83}.

Como consecuencia del déficit de vitamina D, los macrófagos son incapaces de producir suficiente 1,25(OH)₂D₃ para producir suficiente catelicidina. En este sentido, se han realizado estudios en pacientes con fibrosis quística en los cuales la estimulación con vitamina D aumentaba la producción de catelicidina, estimulando la actividad antibacteriana contra patógenos como la *Pseudomonas aeruginosa* y la *Bordetella bronchiseptica*. Basándose en estos resultados, se ha especulado la posibilidad de utilizar vitamina D inhalada para aumentar la actividad bactericida de las células bronquiales^{68,84}.

Otros estudios realizados en niños con dermatitis atópica han demostrado la asociación entre niveles bajos de vitamina D y la infección por cepas de *Staphylococcus aureus* con genes más virulentos¹⁸.

En cuanto a la relación entre la vitamina D y las infecciones por patógenos oportunistas, un estudio realizado en pacientes infectados por *Clostridioides (Clostridium) difficile* demostró que estos pacientes tenían un 8% menos de riesgo de infección por este patógeno por cada nanogramo/ml de aumento en sus niveles de vitamina D⁸⁵.

En conclusión, la relación entre la deficiencia de vitamina D es un hecho y por ello se deberían realizar estudios sobre la aplicación terapéutica de estos hallazgos.

1.1.8.2. INFECCIONES VÍRICAS

En cuanto a las infecciones víricas, está demostrado que la infección viral respiratoria aumenta en los meses de invierno, cuando la síntesis de vitamina D es menor. Además, en el caso del raquitismo, el aumento de la susceptibilidad a infecciones ocurre antes de la aparición de desnutrición evidente^{56,86}.

Por ello, muchos estudios han apuntado a una relación directa entre la infección vírica de vías respiratorias altas y bajas y los niveles de vitamina D.

Otro ejemplo de infección vírica relacionada con el estatus de vitamina D es la infección por VIH, en la cual la catelicidina producida por los macrófagos tras ser estimulados por la vitamina D actúa directamente sobre la replicación del virus. Además, los pacientes infectados por VIH con deficiencia de vitamina D presentan una tasa de supervivencia más corta, lo que explicaría la relación entre ésta y el grado de inmunodeficiencia^{87,88}.

Un estudio realizado en pacientes con VIH a los cuales se suplementó con vitamina D, demostró que esta medida tenía un impacto positivo en sus niveles de linfocitos T CD4+ propios^{68,89}.

Recientemente se ha demostrado una relación directa entre la susceptibilidad de padecer bronquiolitis por virus respiratorio sincitial y determinados polimorfismos en genes relacionados con la inmunidad innata. Por ello, los niños con determinados genotipos como es el *ff*, tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones virales en vías respiratorias bajas⁹⁰.

1.2. INFECCIONES NOSOCOMIALES. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y MICROBIOLOGÍA

Entendemos por infección nosocomial aquella reacción adversa ante un agente patógeno o sus toxinas, que no estaba presente ni en proceso de incubación en el momento del ingreso del paciente. Puede ser causada por agentes endógenos, como la flora de la piel o del tracto gastrointestinal o exógenos, como dispositivos médicos; quedando excluidos de esta definición tanto la colonización como la inflamación tisular causada por agentes no infecciosos como los químicos⁹¹.

Las infecciones nosocomiales son un problema sanitario de primer orden y una causa de morbilidad y mortalidad añadida. Además, suponen un incremento importante del gasto sanitario tanto por el aumento de la estancia como por su tratamiento. Según las cifras del último estudio EPINE de 2016, la tasa española se sitúa en 7.92%^{91,92}.

Los principales tipos de infección están relacionados con procedimientos invasivos y son la infección respiratoria, la de sitio quirúrgico, la urinaria y la bacteriemia asociada a catéter vascular⁹¹⁻⁹³.

1.2.1. MICROBIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES EN CIRUGÍA

La gran mayoría de las infecciones en cirugía están causadas por microorganismos de la flora cutánea, de las mucosas del tracto digestivo y del sistema genitourinario. Así por ejemplo, las infecciones del espacio quirúrgico son causadas por los gérmenes pertenecientes a la flora cutánea del lugar de la intervención o por bacterias exógenas procedentes del personal sanitario o del medio ambiente⁹⁴⁻⁹⁶.

MICROBIOTA MUCOCUTÁNEA

La microbiota cutánea es relativamente homogénea, con predominio de los estafilococos coagulasa negativos, un grupo formado por varias especies entre las que predomina el *S. epidermidis*, que se caracteriza por su multirresistencia a los antibióticos, incluyendo la penicilina, la metilicina/oxacilina, los macrólidos, los aminoglucósidos y las fluorquinolonas⁹¹. En la piel también pueden encontrarse levaduras convencionales como *Candida* spp., en particular en zonas húmedas y en pliegues y especies lipofílicas como las del género *Malassezia* que pueden contaminar las perfusiones para alimentación parenteral⁹⁴⁻⁹⁶.

En el área perineal hay una mayor abundancia bacteriana, ya que a la flora cutánea normal se asocian bacterias del tubo digestivo como *Escherichia coli*, enterococo y otras, lo que explica la mayor frecuencia de las infecciones de los catéteres venosos colocados en esa zona⁹⁴.

A pesar de que existe un cierto paralelismo entre la flora anaerobia bucofaríngea con la intestinal, es característica la abundancia de estreptococos, la ausencia de bacteroides del grupo fragilis y la importante presencia de “bacteroides pigmentados” (*Prevotella* y *Porphyromonas*) y fusobacterias, que son menos resistentes que las bacterias del “grupo fragilis”⁹⁴⁻⁹⁶.

MICROBIOTA GASTROINTESTINAL

La acidez del estómago sólo permite la presencia de bacterias altamente especializadas como *Helicobacter pylori*, aunque en personas con aclorhidria puede existir una carga bacteriana relativamente elevada⁹⁴⁻⁹⁶.

En el intestino la densidad de la flora aumenta progresivamente hasta llegar al colon, donde existen centenares de especies que en el tiempo pueden ser estables o transitorias⁹⁴.

Entre las especies estables destacan algunas enterobacterias como la *E. coli* y el *Proteus mirabilis* así como los enterococos, los estreptococos anaerobios (*Peptoestreptococos*) y numerosos bacilos gram negativos anaerobios estrictos de los géneros *Bacteroides* (principalmente del grupo *B. fragilis* y *Prevotella*)⁹⁴⁻⁹⁶.

En el intestino también se halla gran cantidad de bacilos gram positivos no esporulados anaerobios como bifidobacterias, lactobacilos, eubacteria, actinomices y esporulados formando el género *Clostridium*⁹⁴⁻⁹⁶.

Algunas especies que no forman parte de la microbiota normal del tubo digestivo pueden alcanzarlo ocasionalmente vehiculizadas por los alimentos. Su permanencia es transitoria, porque no se adaptan bien a la atmósfera anaerobia intestinal. Destacan entre estas bacterias las de algunos géneros aerobios estrictos de gran importancia patogénica como *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas* e incluso hongos del género *Candida*, que persisten en personas que reciben tratamiento antibiótico que erradica la flora intestinal normal⁹⁴⁻⁹⁶.

Es importante destacar que, cada vez con mayor frecuencia, el tubo digestivo de las personas sanas constituye un reservorio de bacterias cargadas de genes de resistencia transferibles, que dentro del propio intestino, encuentran numerosas ocasiones para la difusión y transmisión de este material genético a otras bacterias⁹⁴⁻⁹⁶.

1.2.2. RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS

Los porcentajes de resistencias varían según las áreas geográficas, hospitales e incluso salas de un mismo hospital, por ello conviene conocer las tasas de resistencia del propio ámbito de trabajo sobre todo en el caso de las bacterias facultativas, puesto que las de las bacterias anaerobias son bastante generalizables⁹⁴⁻⁹⁷.

El tratamiento antibiótico, en caso de infecciones graves y en pacientes de riesgo (antecedentes de tratamiento antibiótico o de ingreso hospitalario reciente), ha de tener en cuenta que con una frecuencia significativa los microorganismos causantes de la infección pueden ser multirresistentes⁹⁴⁻⁹⁶.

En hospitales de tercer nivel de nuestro entorno se ha documentado una tasa de resistencia de *S. aureus* a oxacilina de casi el 37%, carácter que se asocia a la resistencia a otros antimicrobianos, principalmente fluorquinolonas y los macrólidos⁹⁴⁻⁹⁶.

En cuanto a las infecciones por enterococos, la mayoría están causadas por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*; y son resistentes a un amplio espectro de antibióticos incluídas las cefalosporinas y las sulfonamidas.

Por naturaleza, los enterococos tienen baja susceptibilidad a muchos betalactámicos debido a su baja afinidad por las proteínas de unión a la penicilina, sin embargo, es bien conocida la sinergia entre los aminoglucósidos y penicilinas o glicopéptidos contra ellos, si bien se han encontrado cepas resistentes incluso a esta combinación de antibióticos⁹⁷.

La resistencia a glicopéptidos está mediada principalmente por dos fenotipos: VanA con elevada resistencia a vancomicina y resistencia variable a teicoplanina y VanB, con niveles variables de resistencia a vancomicina únicamente⁹⁷.

E. faecalis conserva la sensibilidad a los antibióticos de elección (ampicilina, piperacilina, imipenem, vancomicina) entanto *E. faecium*, suele ser resistente a ampicilina^{95,96}.

A nivel europeo, según datos del 2018 del “Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018”, los niveles de resistencia a gentamicina de *E. faecalis* eran del 27.1% con un rango de entre el 6.7% y el 41.6% dependiendo de los países. Si bien es cierto, que entre 2015 y 2018 se registró una tendencia decreciente. La resistencia a vancomicina, por otro lado, se mantuvo en niveles bajos⁹⁶.

El *E. faecium*, por otro lado, presentó en 2018 a nivel europeo un incremento en los niveles de resistencia a vancomicina llegando a cifras del 17.3%. Sin embargo, en España el porcentaje de resistencia fue de tan sólo un 2.5%⁹⁷. En cuanto a los niveles de resistencia a gentamicina, también sufrieron un incremento el mencionado año⁹⁷.

E. coli es naturalmente sensible a la ampicilina, pero muchas cepas son portadoras de un plásmido que codifica una betalactamasa que inactiva las penicilinas (ampicilina,

piperacilina) y que es la responsable de que más del 60% de las cepas de esta especie sean hoy resistentes a la ampicilina. Sin embargo, esta betalactamasa por ser de clase A es inhibida por el ácido clavulánico recuperando la actividad de este antibiótico⁹⁴⁻⁹⁶.

Según los datos del mencionado informe del ECDC del 2018, más de la mitad de las cepas de *E. coli* (58.3%) en Europa son resistentes a al menos un grupo de antibióticos de los vigilados regularmente (aminopenicilinas, fluorquinolonas, cefalosporinas de 3ª generación, aminoglucósidos y carbapenems). Según este informe, el mayor porcentaje de resistencias fue para las aminopenicilinas (57.4%), seguidas de las fluorquinolonas (25.3%), las cefalosporinas de tercera generación (15.1%) y los aminoglucósidos (11.1%), siendo todavía escasamente reportada la resistencia a los carbapenémicos⁹⁷.

K. pneumoniae es naturalmente resistente a la ampicilina porque expresa una betalactamasa que no está codificada en un plásmido, sino en el cromosoma bacteriano por lo que se expresa de forma constitutiva y estable en todas las cepas de esta especie. Sin embargo, ninguna de estas betalactamasas hidrolizan las cefalosporinas de 3ª generación por lo que son activas en clínica frente a *E. coli* y *K. pneumoniae*⁹⁴⁻⁹⁶.

Desde hace varios años se han ido seleccionando mutantes que amplían su espectro de hidrólisis a las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y al aztreonam, son las denominadas betalactamasas de espectro ampliado (BLEA). Las BLEA no actúan sobre los carbapenémicos y son inhibidas por el ácido clavulánico y el tazobactam^{95,96}.

Estas BLEA se hallan con mayor frecuencia en *E. coli* y *K. pneumoniae*, pero también en otras enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores, aunque con una frecuencia muy inferior^{95,96}.

Aunque las BLEA son inactivadas por el ácido clavulánico, y por lo tanto las cepas que las expresan son sensibles a la asociación amoxicilina y clavulánico, desde hace más de 10 años la resistencia de *E. coli* a esta asociación se ha ido incrementando alcanzando cifras de entre el 5-10%^{95,96}.

Las cefalosporinas de 4ª generación y en particular los carbapenem (imipenem y otros), son menos susceptibles a la acción de esta betalactamasa, por lo que constituyen los medicamentos de elección para estas cepas^{95,96}.

Según datos del ECDC del año 2018, más de un tercio de las cepas de *K. pneumoniae* (37.2%) eran resistentes a al menos un antibiótico de uso regular. Los mayores porcentajes de resistencias se registraron en las cefalosporinas de tercera generación (31.7%), seguidos de las fluorquinolonas (31.6%), los aminoglucósidos (22.7%) y los carbapenémicos (7.5%)⁹⁵.

Existe un grupo de enterobacterias como *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Morganella* y otras que poseen una betalactamasa cromosómica, que es expresada regularmente por todas las cepas, y su producción es inducida por los antibióticos betalactámicos. Con una frecuencia elevada estas cepas sufren una des-represión y producen cantidades elevadas de esta betalactamasa que las hacen resistentes a las

penicilinas, cefalosporinas y aztreonam, manteniendo solo la sensibilidad a los carbapenem^{95,96}.

La resistencia a las quinolonas es otro problema entre las enterobacterias, con porcentajes variables según la especie. Por el contrario, es de destacar, que la mayoría de ellas, conservan una buena sensibilidad a los aminoglucósidos^{95,96}.

Entre las bacterias no fermentadoras, *P. aeruginosa* presenta un perfil variable de resistencias puesto que su betalactamasa cromosómica inducible se des-reprime con frecuencia, lo que comporta resistencia a las penicilinas, las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y al aztreonam, siendo sensible al carbapenem. Cuando esta hiperproducción de cefalosporinasa se asocia a un bloqueo de permeabilidad, se produce además resistencia al imipenem. La resistencia a las fluorquinolonas también representa un problema en esta especie^{95,96}.

En cuanto a la resistencia a los carbapenemas en *P. aeruginosa*, su origen puede ser cromosómico o bien estar mediada por la adquisición horizontal de carbapenemasas. Entre los mecanismos mutacionales más conocidos, destaca la adquisición de la porina OprD, que confiere resistencia al imipenem y sensibilidad reducida al meropenem^{95,96}.

Independientemente de su mecanismo, el incremento de las resistencias a los carpenemas de *P. aeruginosa* constituye un problema a nivel mundial, con una prevalencia global de resistencias al imipenem de casi el 20% y una prevalencia en España de *P. aeruginosa* productora de carbapenemasas de un 1-2%, unas cifras que han aumentado progresivamente en los últimos años^{95,96}.

Según el informe del ECDC del pasado año, al menos el 32.1% de las cepas de *P. aeruginosa* eran resistentes a al menos uno de los grupos antibióticos de vigilancia habitual (piperacilina-tazobactam, fluorquinolonas, ceftazidima, aminoglucósidos y carbapenems). Los niveles mayores de resistencia se registraron para las fluorquinolonas con un 19.7%, seguidas de la piperacilina-tazobactam con un 18.3%, los carbapenems con un 17.2%, la ceftazidima con un 14.1% y los aminoglucósidos con un 11.8%⁹⁷.

El resto de las bacterias no fermentadoras presentan patrones de multiresistencia en general elevados y variables que hay que determinar mediante antibiograma para cada cepa. El paradigma de mayor multiresistencia en este grupo lo representa *Stenotrophomonas maltophilia*⁹⁴⁻⁹⁶.

Excepto en las infecciones monomicrobianas, es muy difícil estudiar la flora anaerobia de modo individualizado por la gran cantidad de especies involucradas en la mayoría de las infecciones quirúrgicas, de aquí que el tratamiento deba ser empírico^{95,96}.

La mayoría de las cepas de *B. fragilis* y de otros bacilos gram negativos anaerobios son productores de betalactamasas plasmídicas que es inactivada por el ácido clavulánico y el tazobactam, por lo que la flora anaerobia en su conjunto es sensible a la asociación amoxicilina-ácido clavulánico y piperacilina-tazobactam⁹⁴⁻⁹⁶.

La cefoxitina a pesar de no ser susceptible a estas enzimas, ha perdido actividad por otros mecanismos (bloqueo de permeabilidad) pero aún conserva un margen de actividad y a pesar de que algunos anaerobios poseen también una carbapenemasa cromosómica, también la conservan el imipenem y el metronidazol⁹⁴.

1.2.3. INFECCIÓN DE SITIO QUIRÚRGICO

La infección del sitio quirúrgico (ISQ) constituye una importante fuente de problemas clínicos y económicos para los sistemas de salud. Ocupa el segundo lugar entre las infecciones nosocomiales y es la infección más frecuente entre los pacientes quirúrgicos (2-7%)⁹⁸⁻¹⁰¹.

En un estudio español de 2002 con 2.794 pacientes quirúrgicos, se halló una tasa de ISQ del 7.7% de los pacientes intervenidos. Cada ISQ añade 11 días de ingreso y un coste medio de 4.000 euros a la hospitalización. Además, la ISQ está directamente relacionada con la mortalidad en el 75% de los pacientes con ISQ que fallecen en el periodo postoperatorio^{93,98-102}.

El concepto de infección de herida quirúrgica fue revisado en 1992 por la Surgical Task Force, que agrupaba representantes de los CDC, la “Society for Hospital Epidemiology of America”, la “Association of Practitioners in Infection Control” y la “Surgical Infection Society” (SIS), cambiando la definición antigua de *surgical wound infection* por la de *surgical site infection (SSI)*, que se ha traducido al español como “infección de sitio quirúrgico” (ISQ)^{103,104}.

En nuestro centro, actualmente, el servicio de Medicina Preventiva utiliza los criterios de CDC para documentar la ISQ tanto de nuestro servicio como de todos los servicios quirúrgicos del hospital.

Una ISQ es aquella infección relacionada con el procedimiento operatorio que ocurre en la incisión quirúrgica o cerca de ella en los 30 días postoperatorios (o hasta un año si se ha dejado un implante). La ISQ incluye las categorías de infección “incisional superficial” (afecta a la piel y a l tejido celular subcutáneo), “incisional profunda” (afecta a los tejidos blandos profundos) y “órgano-cavitaria” (afecta a cualquier estructura anatómica manipulada durante la intervención y distinta de la incisión)^{4,91,101,103,104}.

Aunque la clasificación es hoy en día bien conocida, dado el grado de subjetividad que se puede producir a la hora de juzgar una herida como infectada o no infectada, conviene analizar en detalle los criterios que definen cada tipo de infección (Tabla 4).

Tabla 4: Clasificación de la infección de sitio quirúrgico.
Infección incisional superficial del sitio quirúrgico
<ul style="list-style-type: none"> -Descarga de pus por la incisión superficial -Aislamiento de organismos en un cultivo de fluido o tejido tomado de forma aséptica de la incisión superficial -Al menos uno de los siguientes signos o síntomas de infección: dolor espontáneo o dolor a la presión, edema localizado, eritema o calor y apertura deliberada de la incisión por el cirujano, excepto si el cultivo de la incisión es negativo -Diagnóstico de infección incisional superficial del sitio quirúrgico por un cirujano
Infección incisional profunda del sitio quirúrgico
<ul style="list-style-type: none"> -Descarga de pus por la incisión profunda pero no desde el órgano o espacio quirúrgico intervenido. -Dehiscencia espontánea de la incisión profunda o apertura deliberada de la incisión por el cirujano, cuando el paciente tiene al menos uno de los siguiente signos o síntomas: fiebre > 38°C, dolor localizado o dolor a la presión, excepto si el cultivo de la incisión es negativo. -Absceso o infección, afectando a la incisión profunda, diagnosticados por exploración física, durante una intervención o por estudio radiológico o histológico -Diagnóstico de infección incisional profunda del sitio quirúrgico por un cirujano
Infección órgano cavitaria
<ul style="list-style-type: none"> -Descarga de pus a través de un drenaje colocado en el órgano o espacio y exteriorizado a través de una incisión independiente -Aislamiento de organismos en un cultivo de fluido o tejido tomado de forma aséptica del órgano o espacio -Absceso u otra evidencia de infección afectando el órgano o espacio diagnosticado por exploración física, durante la intervención o por estudio radiológico o histológico -Diagnóstico de infección órgano-cavitaria del sitio quirúrgico por un cirujano

Tabla 4: Clasificación de la infección de sitio quirúrgico. *Modificada de Nive Obiang E, Badía Pérez JM. Infección del sitio quirúrgico: definición, clasificación y factores de riesgo. In: Guirao Garriga X, Arias Díaz J. Infecciones quirúrgicas. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. 1ª edición. Madrid: Arán Ediciones; 2005. 100-*

Entre los factores que influyen en la incidencia de ISQ se incluyen aquellos que inciden sobre la reducción de la carga bacteriana y los que afectan a la capacidad defensiva del paciente.

Los primeros estarían en función del grado de contaminación de la cirugía realizada, que tiene su traducción en la clasificación de Altemeier (Tabla 5)^{4,102,103}.

Tabla 5: Clasificación de Altemeier de los procedimientos quirúrgicos según el National Research Council
<p>Cirugía Limpia</p> <p>Cirugía electiva, sin encontrar inflamación aguda sin entrada en cavidades del cuerpo normal o frecuentemente colonizadas (gastrointestinal, orofaríngea, genitourinaria, biliar, traqueobronquial), sin violación de la técnica estéril, con sutura primaria y drenadas si es necesario con drenaje cerrado.</p> <p>Características:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Atraumáticas -Sin inflamación -Sin interrupción de la técnica -No se penetra en las vías respiratorias, el tubo digestivo o el aparato genitoruinario
<p>Cirugía Limpia-Contaminada</p> <p>Cirugía con entrada controlada en cavidades del cuerpo normalmente colonizadas, sin contaminación inusual, vertido mínimo de fluidos o mínima violación de la técnica estéril. Reintervención de una incisión de cirugía limpia durante los primeros 7 días, exploración quirúrgica negativa a través de la piel intacta.</p> <p>Características</p> <ul style="list-style-type: none"> -Se penetra en el tubo digestivo o en las vías respiratorias sin que se produzcan escapes significativos
<p>Cirugía Contaminada</p> <p>Hallazgo de inflamación aguda no purulenta, vertido importante de fluidos o violación importante de la técnica estéril, traumatismo penetrante de menos de 4 horas de evolución, injertos en heridas cutáneas crónicas.</p> <p>Características</p> <ul style="list-style-type: none"> -Interrupción importante de la técnica -Escapes abundantes del tubo digestivo -Herida traumática, fresca -Penetración en las vías genitorurinarias o biliares en presencia de orina o bilis infectada
<p>Cirugía Sucia</p> <p>Hallazgo o drenaje de pus o absceso, perforación preoperatoria de una cavidad colonizada, traumatismo penetrante de más de 4 horas de evolución.</p> <p>Características</p> <ul style="list-style-type: none"> -Se detecta inflamación bacteriana aguda, sin pus -Transección de tejido limpio para poder acceder quirúrgicamente a una acumulación de pus -Herida traumática con retención de tejido desvitalizado, cuerpo extraño, contaminación fecal o tratamiento demorado, o todo ello, o de una fuente sucia

Tabla 5: Clasificación de Altemeier de los procedimientos quirúrgicos según el *National Research Council*. Modificada de Nive Obiang E, Badía Pérez JM. *Infección del sitio quirúrgico: definición, clasificación y factores de riesgo*. In: Guirao Garriga X, Arias Díaz J. *Infecciones quirúrgicas. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos*. 1ª edición. Madrid: Arán Ediciones; 2005. 100-113.

FACTORES DE RIESGO

El término factor de riesgo se refiere a toda variable que presente una relación independiente y significativa con el desarrollo de ISQ tras una intervención. Son numerosos los factores que determinan si un paciente desarrollará una infección del sitio quirúrgico o no, entre ellos los relacionados con el paciente, el entorno y los ligados al tratamiento^{95,96,101,103,106-108} (Tabla 6).

Tabla 6: Factores de riesgo de desarrollo de infecciones de sitio quirúrgico
Factores ligados al paciente
Ascitis (cirugía abdominal)
Inflamación crónica
Tratamiento con corticosteroides
Obesidad
Diabetes
Extremos de edad
Hipocolesterolemia
Hipoxemia
Enfermedad vascular periférica (cirugía de extremidad inferior)
Anemia postoperatoria
Radiación previa del sitio
Operación reciente
Infección distante
Transporte nasal o cutáneo de estafilococos
Enfermedad cutánea en el área de infección (p.ej: psoriasis)
Desnutrición
Factores ambientales
Medicamentos contaminados
Desinfección/esterilización inadecuada
Antisepsia cutánea inadecuada
Ventilación inadecuada
Factores ligados al tratamiento
Drenajes
Procedimiento de urgencia
Hipotermia
Profilaxis antibiótica inadecuada
Oxigenación (cuestionada)
Hospitalización preoperatoria prolongada
Tiempo prolongado de operación

Tabla 6: Factores de riesgo de desarrollo de infecciones de sitio quirúrgico. *Modificado de Neumayer L, Vargo D. Principios de cirugía preoperatoria y operatoria. In: Townsend, Beauchamp, Evers, Mattox. Sabiston. Tratado de Cirugía. 19ª Edición. Madrid: Elsevier; 2013.211-2*

A. FACTORES LIGADOS AL PACIENTE

Edad

Algunos estudios muestran que el anciano tiene de dos a cinco veces más riesgo de adquirir una ISQ que los pacientes jóvenes⁴.

Las razones que explican la asociación observada entre la edad avanzada y el riesgo de ISQ pueden ser multifactoriales, entre ellos los cambios fisiológicos y morfológicos asociados al envejecimiento, presencia concomitante de enfermedades crónicas y debilitantes, mayor incidencia de neoplasias, alteraciones nutricionales y una mayor tasa de hospitalización prolongada^{4,103,107,109}.

A este respecto, Endo S, et al. estudiaron las diferencias existentes en la infección de herida quirúrgica entre gastrectomías totales y subtotales en una cohorte prospectiva de 1080 pacientes, no registrando diferencias significativas entre ellas pero estableciendo la edad avanzada como un factor de riesgo a tener en cuenta¹¹⁰.

Desnutrición

Es conocida la relación entre desnutrición proteica e inmunodepresión. La malnutrición deprime la producción de anticuerpos, la función de las células fagocíticas y los niveles de complemento^{4,103,107,111-113}.

También afecta la respuesta mediada por linfocitos T de manera adversa, lo cual se asocia a un mayor número de infecciones por hongos y virus^{4,103,107,111-113}.

Obesidad

El riesgo se incrementa sustancialmente con la obesidad mórbida, y en general se cree debido a la necesidad de infecciones más extensas, la mala vascularización del tejido subcutáneo y las alteraciones de la farmacocinética de los antibióticos profilácticos en el tejido graso^{4,103,107,114}.

Tjeertes E et al. realizaron un estudio en 4.293 pacientes con alguna cirugía abdominal y concluyó que la obesidad era por sí misma un factor de riesgo de infección, mayor pérdida de sangre y mayor duración de la cirugía y sin embargo, las complicaciones y la mortalidad eran mayores en pacientes con bajo peso¹¹⁴.

Corticoides e inmunosupresores

Los pacientes tratados con quimioterapia, radioterapia o corticoides antes de la operación pueden presentar una mayor incidencia de ISQ^{4,103,107,114}.

Diabetes

La complicación más frecuente del diabético operado es la infección de herida quirúrgica. Niveles promedio de glucosa superiores a 200-230 mg/dL durante la intervención y en el postoperatorio inmediato (hasta las primeras 48 horas), pueden asociarse a un incremento de riesgo de infección postquirúrgica^{4,103,107,115}.

Un estudio de Kwon S, et al. realizado en 11.633 pacientes demostró que los pacientes con hiperglicemia postoperatoria tienen mayor riesgo de infección¹¹⁶.

B. FACTORES LIGADOS AL TRATAMIENTO

Estancia hospitalaria preoperatoria prolongada

La estancia hospitalaria preoperatoria prolongada aumenta el riesgo de infección debido a múltiples factores como son el cambio de la microbiota comunitaria por la hospitalaria y la mayor exposición a infecciones^{4,103,107}.

A este respecto Pedroso-Fernandez Y, et al. registraron las ISQ en cirugía colorectal en una serie de 911 pacientes y concluyeron que la cirugía contaminada, el abordaje abierto y la estancia preoperatoria mayor de 72 horas eran factores de riesgo a tener en cuenta¹¹⁷.

Duración de la intervención

Numerosos estudios demuestran que el riesgo de intervención es proporcional al tiempo de cirugía, prácticamente doblándose por cada hora de intervención.

Las intervenciones que duran más del percentil 75 según el estudio de NNIS se acompaña de un incremento del índice de infección que se suma al del tipo de cirugía^{4,103,107,118}.

Drenajes

Diversos estudios demuestran que los drenajes aumentan la incidencia de ISQ en ciertas intervenciones.

Si se considera que el drenaje es imprescindible, se deben adoptar ciertas precauciones: abandonar el uso de drenajes pasivos tipo Penrose, no exteriorizarlos a través de la herida, usar materiales poco agresivos para las vísceras adyacentes, optar por drenajes aspirativos, unidireccionales y cerrados tipo Jackson-Pratt y retirarlos tan pronto como sea posible^{4,103,107,118}.

Hipotermia

La hipotermia perioperatoria altera la función inmunitaria-especialmente la función oxidativa de los neutrófilos, reduce la función plaquetar, produce vasoconstricción en la herida cutánea y reduce el flujo sanguíneo en el campo quirúrgico, lo que ocasiona un descenso de la tensión tisular de oxígeno^{4,103,107}.

Seamon MJ, et al. publicaron una revisión de la infección de herida quirúrgica en pacientes con hipotermia intraoperatoria durante una laparotomía de urgencia y revelaron unas tasas significativamente elevadas de ISQ en los pacientes con hipotermia frente a los que mantuvieron la normotermia durante toda la intervención⁹⁹.

Por todo ello, se recomienda monitorizar la temperatura y mantener al paciente a 36.5°C durante la intervención¹¹⁹.

Laparoscopia

Las técnicas laparoscópicas y endoscópicas reducen el índice de ISQ⁹⁸ hasta el punto que han sido necesarios cambios en la evaluación de la incidencia de las ISQ. En sus resultados de 1992 – 2004, el NISS constata una reducción en la tasa de ISQ en la cirugía laparoscópica en la vesícula biliar, colon, estómago y apéndice, por lo que se ha modificado el cálculo del índice de NISS en estos 4 procedimientos quirúrgicos^{4,103,107,120}.

1.2.3.1. ÍNDICES MÁS UTILIZADOS PARA VALORAR LA INFECCIÓN DE SITIO QUIRÚRGICO

Muchos son los factores que influyen en la aparición de una ISQ, lo que dificulta el análisis de sus causas. Unos son dependientes del estado previo del paciente; otros, de la enfermedad que ha motivado la intervención quirúrgica; otros, del lugar en el que esta se desarrolla y la recuperación postoperatoria inmediata; otros, de la propia intervención quirúrgica, y otros, del equipo quirúrgico.

Por todo ello, y para analizar adecuadamente las modificaciones de la tasa de ISQ de cada hospital y para compararlas con otras referencias, se ha recomendado unificar los criterios diagnósticos y distribuir a los pacientes en diferentes grupos con un riesgo similar⁴.

Esta distribución se hizo inicialmente en relación con el grado de contaminación de la intervención según la clasificación de Altemeier.

Posteriormente se han aplicado otras clasificaciones y, entre ellas, una de las más utilizadas ha sido el índice SENIC (Study on the Efficacy of Nosocomial Infection

Control) que tiene en cuenta 4 factores: cirugía abdominal, cirugía >2horas, cirugía contaminada o sucia y 3 o más diagnósticos postoperatorios¹²¹.

Posteriormente en 1991, Culver DH y cols. Presentaron una modificación del índice de SENIC a partir de los datos obtenidos del *National Nosocomial Infection Surveillance System*. El índice de NNIS de riesgo de ISQ es el mejor predictor de riesgo de infección del sitio quirúrgico del sistema tradicional de clasificación de las intervenciones y es válido para una amplia gama de intervenciones quirúrgicas⁴.

Es el más empleado en la actualidad para calcular la tasa previsible de ISQ, es específico de cada intervención y las clasifica combinando los siguientes factores (Tabla 7)⁴.

Aunque inicialmente diseñado para predecir las ISQ, el índice de NNIS ha demostrado tener también una muy buena correlación con la aparición de otras infecciones a distancia (neumonía postoperatoria, infección del tracto urinario, bacteriemia)⁴.

Tabla 7: Escala de NNIS	
Baremo de NNIS	
-Paciente ASA III o mayor (1 punto)	
-Intervención clasificada como contaminada o sucia (1 punto)	
-Intervención de duración quirúrgica superior a T horas, donde T depende del tipo de cirugía realizado (según tabla adjunta) (1 punto)	
Clasificación ASA del estado físico	
Paciente sano	
Enfermedad sistémica leve. No existe limitación funcional.	
Enfermedad sistémica grave. Limitación funcional	
Enfermedad sistémica grave que comporta una amenaza para la vida del paciente	
Paciente moribundo, sin esperanzas de sobrevivir más de 24 horas con o sin intervención	
Paciente con muerte cerebral, sometido a intervención para donación de órganos	
T: Punto de corte de la duración de la cirugía	
Apendicectomía	1 hora
Cirugía de páncreas, hígado o vía biliar	4 horas
Colecistectomía	2 horas
Cirugía de colon	3 horas
Cirugía gástrica	3 horas
Cirugía de intestino delgado	3 horas
Laparotomía	2 horas
Otras intervenciones del aparato digestivo	3 horas
M: Cirugía laparoscópica sin otros factores de riesgo (menos 1 punto)	
Riesgo de infección	
0 puntos: 1.5%	
1 punto: 2.9%	
2 puntos: 6.8%	
3 puntos: 13%	

Tabla 7: Escala de NNIS. Modificado de Nive Obiang E, Badía Pérez JM. Infección del sitio quirúrgico: definición, clasificación y factores de riesgo. In: Guirao Garriga X, Arias Díaz J. Infecciones quirúrgicas. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. 1ª edición. Madrid: Arán Ediciones; 2005. 100-113.

1.2.3.2. INFECCIÓN DE SITIO QUIRÚRGICO EN CIRUGÍA HEPATOBILIOPANCREÁTICA

Durante la última década, se ha producido un descenso en la incidencia de las complicaciones perioperatorias sépticas en Cirugía Hepatobiliopancreática, como resultado del uso de técnicas quirúrgicas más avanzadas, nuevos materiales de sutura, mejor manejo perioperatorio y la implementación de programas de vigilancia^{2,96}.

Globalmente, se ha estimado una tasa de infección posthepatectomía de un 4-20%, y la incidencia de ISQ después de resección hepática varía entre 2.1%-14.5%, asociando una elevada morbilidad, mortalidad y gasto sanitario².

Las hepatectomías mayores y las pancreatectomías, son cirugías complejas asociadas a tasas elevadas de infección de sitio quirúrgico, considerando además que son procedimientos llevados a cabo generalmente en pacientes con cáncer, inmunodeprimidos y con un grado variable de desnutrición.

Takahashi Y et al. publicaron un estudio en 2018 analizando los factores de riesgo de cirugía hepática y pancreática en 735 pacientes, que habían sido sometidos a una duodenopancreatectomía o resección hepática mayor o una colecistectomía abierta. Obtuvieron una incidencia de infección de sitio quirúrgico de un 17.8% (5.2% Superficial, Órgano/Espacio 15.5% y ambas 2.9%); presentando la máxima incidencia los pacientes que fueron sometidos a hepatectomía con resección de vía biliar (39.1%), seguidos de las pancreatectomías (duodenopancreatectomía 28.8%, 29.8% otras resecciones). Casi todas las infecciones observadas tras estos procedimientos fueron de tipo órgano/espacio (39.1%, 25% y 27.7% respectivamente) y estas intervenciones fueron por sí mismas factores de riesgo de infección de sitio quirúrgico y en especial de tipo órgano/espacio. Otros factores de riesgo fueron: un ASA ≥ 3 , prótesis biliar preoperatoria, cirugía prolongada, cirugía concomitante y sangrado masivo intraoperatorio¹²².

Moreno A. et al. realizaron en 2012 un estudio retrospectivo sobre 2.332 hepatectomías realizadas entre 2005 y 2007, obteniendo como factores de riesgo de ISQ la presencia de una herida cutánea abierta previa a la cirugía (úlceras de decúbito, úlceras diabéticas...), la duración de la cirugía, el tabaco (factor de riesgo de infección órgano/espacio), la hipoalbuminemia y la malnutrición proteico-calórica. Como consecuencia de las ISQ se estimó un retraso del alta hospitalaria de más de 6 días y un aumento de las tasas de reintervención y de mortalidad, de un 3% y un 12% respectivamente. Además, se identificaron la hipernatremia, la hipoalbuminemia, la bilirrubina sérica elevada, la diálisis, la presencia de heridas abiertas previas y el tiempo operatorio prolongado como factores de riesgo específicos de ISQ órgano/espacio².

En cuanto a la prevención de la infección de sitio quirúrgico superficial en Cirugía Hepatobiliopancreática, Tomita K. et al. realizaron un estudio en 691 pacientes comparando el uso de grapas frente al de sutura en el cierre cutáneo, llegando a la conclusión de que estos últimos tenían menor incidencia de ISQ superficial (2.6% vs 11.3%)³.

A este respecto, recientemente se ha publicado un ensayo clínico aleatorizado realizado en el hospital Johns Hopkins de Baltimore utilizando la terapia de presión negativa en la reducción de infección de sitio quirúrgico superficial en las pancreatectomías totales abiertas, obteniendo un 68% de reducción en las tasas de infección superficial³.

En conclusión, las Cirugías Hepatobiliopancreáticas son procedimientos complejos con elevadas tasas de infección de sitio quirúrgico, especialmente de tipo órgano/espacio.

1.2.3.3. MICROBIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN DE SITIO QUIRÚRGICO Y RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS

La mayoría de los estudios han encontrado una incidencia de infección de sitio quirúrgico tras cirugía abdominal cuyos valores oscilan entre el 3 y el 20%. Como ya hemos mencionado, determinadas circunstancias como son la comorbilidad del paciente, el grado de contaminación del campo quirúrgico y la duración de la intervención pueden modificar la probabilidad de padecer ISQ^{3,95,123}.

En la microbiología de las ISQ pueden influir factores como la estancia hospitalaria y el tratamiento antibiótico previo el cual puede influir en la posterior aparición de resistencias. Además, teniendo en cuenta la avanzada edad media y la elevada frecuencia de enfermedades crónicas concurrentes junto a los factores de riesgo extrínsecos ponen de manifiesto la complejidad clínica de muchos casos de infección quirúrgica abdominal^{3,95,103,123}.

Las bacterias endógenas son la causa más importante de infección de sitio quirúrgico. De acuerdo con los datos del “National Nosocomial Infection Surveillance System” de los Estados Unidos (NNIS), la distribución de los patógenos aislados no ha variado sustancialmente en la última década. *S. aureus*, los estafilococos coagulasa negativos, *Enterococcus* spp. y *E. coli* continúan siendo los patógenos más frecuentemente aislados. Una proporción creciente de infecciones está causada por patógenos resistentes a los antibióticos, *S. aureus* meticilín-resistente (SARM) o *Candida albicans*. Este hecho refleja el incremento en el número de pacientes quirúrgicos inmunocomprometidos y con enfermedades graves, y el impacto del uso generalizado de antibióticos de amplio espectro^{4,95}.

Existen grupos de infecciones causadas por patógenos infrecuentes, como *Serratia marescens*, *Moraxella osloensis*, *Rhizopus oryzae*, *Clostridium perfringens*, *Rhodococcus bronchialis*, *Nocardia farcinica*, *Legionella pneumophilla*, *Legionella dumoffii* y *Pseudomonas multivorans*, atribuidas sobre todo al personal quirúrgico, al área quirúrgica y al instrumental, entre otros^{4,95}.

En el año 2011, Múñez E. et al. realizaron un estudio sobre la microbiología de la infección de sitio quirúrgico en pacientes intervenidos del tracto digestivo utilizando los

datos del estudio de prevalencia de infecciones en hospitales españoles (EPINE) correspondiente a los años 1999-2006. Este estudio aportó datos muy interesantes en cuanto a la flora presente en las heridas quirúrgicas infectadas que se analizan a continuación^{123,124}.

En este estudio, entre las infecciones aisladas en los pacientes con ISQ tras cirugía abdominal se observó un predominio de los bacilos gram negativos de origen digestivo (aerobios y anaerobios) junto a gram positivos como estreptococos, estafilococos y enterococos, lo que coincide con estudios similares^{123,124}.

Los microorganismos más frecuentemente aislados, como ya hemos mencionado, fueron *E. coli* (28%), *Enterococcus* spp. (15%), *Streptococcus* spp. (8%), *P. aeruginosa* (7%) y *S. aureus* (resistentes a la meticilina 2%). En las infecciones tras procedimientos digestivos altos (cirugía gástrica, pancreática y hepatobiliar) hubo una mayor proporción de aislamientos de estafilococos, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp. y *C. albicans* y menor de *E. coli*, *Bacteroides fragilis* y *Clostridium* spp. Sin embargo, estas diferencias no resultaron ser significativas con relación a las del tracto inferior^{95,123}.

Un porcentaje significativo de microorganismos aislados correspondieron a patógenos de frecuente adquisición nosocomial como los gram negativos no fermentadores, *S. aureus* meticilin-resistente (SARM) o *Enterobacter*. En más del 6% de los cultivos se aisló *Pseudomonas* spp. lo que constituye un hecho relevante en la prescripción de tratamiento antibiótico empírico en los casos de infección abdominal postquirúrgica, especialmente en pacientes con factores de riesgo como antibioterapia previa o shock séptico^{95,123}.

Conviene señalar, que en este estudio la microbiología de las infecciones más superficiales fue, en rasgos generales, similar a la de las profundas. Tan solo cabe destacar que las infecciones por *S. aureus* fueron más frecuentes y aquellas por *P. aeruginosa* menos frecuentes en las infecciones incisionales superficiales y que *E. coli* se aisló con menos frecuencia en las infecciones incisionales profundas que en los otros dos tipos de infección^{95,123}.

En cuanto a los hongos aislados, cabe señalar que se registró un 4% de aislamiento de *Candida* spp. y que éstas se han relacionado con procedimientos quirúrgicos de estómago y duodeno, tratamiento antibiótico con cobertura anaerobia, ausencia de control del foco intraabdominal y una mayor mortalidad^{95,123}.

La acusada diversidad de los patógenos potencialmente implicados en este tipo de infecciones pone de manifiesto el riesgo de un tratamiento empírico inadecuado, lo que suele ocurrir en el 13-16% de las infecciones intraabdominales y que podría ocasionar un incremento de la mortalidad^{95,123}.

En algunas ocasiones este fenómeno es debido a las infecciones por bacterias gram negativas resistentes (productoras de betalactamasas de espectro extendido o AmpC), enterococos resistentes a los betalactámicos o vancomicina y a infecciones ocasionadas por *Candida*. La prevalencia de betalactamasas tipo AmpC se incrementa

después del empleo de cefalosporinas (y otros antibióticos) que se suelen emplear en la profilaxis antibiótica^{95,123}.

Es necesario tener en cuenta que el factor más importante para padecer una peritonitis postquirúrgica por microorganismos multirresistentes es haber recibido tratamiento antibiótico después de la intervención quirúrgica. La prescripción de un régimen empírico adecuado en algunos de estos pacientes podría estar constituida por la combinación de un carbapenémico antipseudomonas (con o sin aminoglucósido) y un glicopéptido. No obstante es necesario conocer la epidemiología de cada institución para establecer el tratamiento antibiótico más conveniente^{95,123}.

En cuanto a las enterobacterias, el estudio SMART; (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) un programa mundial de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos de microorganismos aislados de infecciones intraabdominales realizado en 13 centros españoles, reveló que los carbapenémicos y la amikacina fueron los antibióticos más activos frente a las enterobacterias (sensibilidad $\geq 99\%$). La resistencia a ceftazidima, ciprofloxacino y levofloxacino fue superior al 10% y se detectaron BLEE (betalactamasas de espectro extendido) en el 6% de los aislamientos, siendo las más frecuentes en *E. coli* (61%), *Klebsiella* spp. (20%) y *Enterobacter* spp. (8%)¹²⁵.

Los carbapenémicos ertapenem, imipenem y meropenem, y el aminoglucósido amikacina son muy activos in vitro frente a las enterobacterias aisladas de focos intraabdominales, incluyendo aquéllas productoras de BLEE. En España, se han encontrado hasta la fecha pocas cepas productoras de carbapenemasas, entre las que se encuentran *E. coli* y *K. pneumoniae*^{95,125}.

Las cepas de *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE habitualmente son resistentes a todas las penicilinas, las cefalosporinas (excepto cefoxitina) y el aztreonam¹²⁵.

Desafortunadamente, el uso de carbapenémicos del grupo II (imipenem y meropenem), se ha asociado con la aparición de especies de bacterias resistentes a los carbapenémicos, como *Pseudomonas* spp. o *S. maltophilia*¹²⁵.

1.2.3.4. INFORME DE VIGILANCIA DE LA INFECCIÓN DE SITIO QUIRÚRGICO EN CIRUGÍA HEPATOBILIAR DEL HOSPITAL MIGUEL SERVET DE ZARAGOZA DEL AÑO 2018 ELABORADO POR EL SERVICIO DE MEDICINA PREVENTIVA

El presente informe fue facilitado por la doctora María Jesús Navarrete, jefa del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, la doctora Teresa Giménez Júlvez Médico adjunto de Medicina Preventiva y el doctor Kevin Bliet médico interno residente del presente servicio.

La información utilizada para la presentación de los datos de infección nosocomial de la Sección de Cirugía Hepatobiliar del Hospital Miguel Servet, recogida durante los meses de abril a julio de 2018 tiene como fuente exclusiva de información los datos recogidos por el Servicio de Medicina Preventiva a través de visitas periódicas a la unidad y de la revisión de historias clínicas.

La metodología utilizada se basa en la realización de visitas periódicas a la unidad de Cirugía Hepatobiliar, registrando los datos de todas las intervenciones quirúrgicas de tipo “Colecistectomía” y “Cirugía Hepatobiliar”, incluyendo los datos de filiación, factores de riesgo intrínsecos, factores de riesgo extrínsecos e infecciones de sitio quirúrgico.

Bajo la denominación “Cirugía Hepatobiliar” se engloban las operaciones realizadas sobre el hígado, la vesícula y/o vías biliares y las operaciones sobre el páncreas.

Las tasas obtenidas se presentan como tasas globales y ajustadas de incidencia. Las tasas globales se calculan dividiendo el número de infecciones de sitio quirúrgico entre el número de intervenciones quirúrgicas. Para ampliar la información se desglosan estas tasas en: Infecciones Superficiales, Infecciones Profundas e Infecciones órgano y espacio.

Para estratificar a los pacientes según los factores de riesgo principales y comparar los grupos ajustados de pacientes, se utilizó el índice de riesgo de NNIS.

A) RESULTADOS DEL GRUPO “CIRUGÍA HEPATOBILIAR”

Características de los pacientes

En total se han vigilado 69 intervenciones quirúrgicas sobre un total de 62 pacientes, con una edad media de 64.61 años, DT 12.62 años y mediana de 66.70 años (Tabla 8).

Tabla 8: Características de los pacientes del grupo “Cirugía Hepatobiliar”

		Recuento	Porcentaje
Sexo	Varón	41	66,13%
	Mujer	21	33,87%
Clasificación ASA	I: Paciente normalmente sano	2	3,23%
	II: Enfermedad sistémica leve	35	56,45%
	III: Enfermedad sistémica grave	23	37,10%
	IV: Enfermedad sistémica incapacitante	2	3,23%
	V: Paciente moribundo	0	0%
Estado al alta	Vivo	56	90,32%
	Muerto	6	9,68%

Tabla 8: Características de los pacientes del grupo “Cirugía Hepatobiliar”

Características de las intervenciones

La duración media de las intervenciones fue de 241.59 minutos con una DT de 92.48 minutos y una mediana de 225 minutos (Tabla 9).

Tabla 9: Características de las intervenciones del grupo “Cirugía Hepatobiliar”

		Recuento	Porcentaje
Tipo de procedimiento	Páncreas	14	20,59%
	Hígado y vías biliares	52	76,47%
	Vías biliares	1	1,47%
	Páncreas y vía biliar	0	0,00%
	Páncreas y colecistectomía	0	0,00%
	Hígado, vías biliares y colecistectomía	0	0,00%
	Hígado, vías biliares, páncreas y colecistectomía	0	0,00%
	Vías biliares y colecistectomía	1	1,47%
Grado de contaminación	Limpia	2	2,90%
	Limpia-contaminada	61	88,41%
	Contaminada	0	0,00%
	Sucia	6	8,70%
Tipo de intervención	Urgente	9	13,04%
	Programada	60	86,96%
Profilaxis antibiótica perioperatoria	Sí	65	94,20%
	No	4	5,80%

Tabla 9: Características de las intervenciones del grupo “Cirugía Hepatobiliar”

Características de las Infecciones de Sitio Quirúrgico

Se registró la presencia de ISQ en 15 de las 69 intervenciones, obteniéndose una tasa de incidencia de 21.74%. Según la localización de la infección se obtuvo la siguiente distribución:

- Infecciones de sitio quirúrgico superficiales: 2 (13.33%)
- Infecciones de sitio quirúrgico profundas: 3 (20%)
- Infecciones de sitio quirúrgico órgano-espacio: 10 (66.67%)

La etiología de las infecciones se presenta en la siguiente tabla (Tabla 10):

Tabla 10: Etiología de las infecciones de sitio quirúrgico del grupo “Cirugía Hepatobiliar”

Microorganismo	Frecuencia	Porcentaje
<i>Enterococcus faecium</i>	3	17,65%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	11,76%
<i>Lactobacillus sp.</i>	1	5,88%
<i>Bacteroides</i> otros	1	5,88%
Estudio estéril	1	5,88%
<i>Candida sp.</i> , otros	1	5,88%
<i>Candida glabrata</i>	1	5,88%
<i>Candida albicans</i>	1	5,88%
<i>Escherichia coli</i>	1	5,88%
Total	17	100,00%

Tabla 10: Etiología de las infecciones de sitio quirúrgico del grupo “Cirugía Hepatobiliar”

Se muestran a continuación los resultados de la atención al paciente medidos como estancia postquirúrgica y estado al alta.

1. Estancia postquirúrgica:
 - a. En pacientes infectados: media 21.20 días, DT 12.92 días
 - b. En pacientes no infectados: media 9.83 días, DT 9.12 días

Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$)

2. Porcentaje de éxitos:
 - a. Con infección: 2/15 (13.33%)
 - b. Sin infección: 6/54 (11.11%)

Diferencias no estadísticamente significativas ($p > 0.05$)

Finalmente, con el objetivo de presentar la comparación ajustada se presentan las tasas ajustadas por el índice de NNIS comparándolas con los estándares americanos y su evolución a lo largo de tiempo (Tablas 11 y 12).

Tabla 11: Comparación de las tasas de infección de sitio quirúrgico del grupo “Cirugía Hepatobiliar” con los estándares americanos.

	NHSN 2006/2008			2017		
	Nº IQ	Nº ISQ	Tasa ISQ	Nº IQ	Nº ISQ	Tasa ISQ
NNIS 0-1	595	48	8,07%	60	13	21,67%
NNIS 2-3	293	40	13,65%	9	2	22,22%
TOTAL	888	88	9,91%	69	15	21,74%

Tabla 11: Comparación de las tasa de infección de sitio quirúrgico del grupo “Cirugía Hepatobiliar” con los estándares americanos.

Tabla 12: Evolución de las tasas de infección de sitio quirúrgico del grupo “Cirugía Hepatobiliar”

	Evolución de las tasas de infección del sitio quirúrgico BILI						
	NHSN 2006/2008	2013	2014	2015	2016	2017	2018
NNIS 0-1	8,07%	21,25%	18,00%	21,78%	16,03%	22,50%	21,67%
NNIS 2-3	13,65%	37,93%	40,00%	37,70%	22,22%	0,00%	22,22%
TOTAL	9,91%	28,26%	27,06%	27,78%	18,75%	18,00%	21,74%

Tabla 12: Evolución de las tasas de infección de sitio quirúrgico del grupo “Cirugía Hepatobiliar”

B) RESULTADOS DEL GRUPO “COLECISTECTOMIA”

Características de los pacientes

En total se han vigilado un total de 120 intervenciones quirúrgicas realizadas sobre 12 pacientes, con una media de edad de 63.66 años, una DT de 16.05 años y una mediana de 68.75 años (Tabla 13).

Tabla 13: Características de los pacientes del grupo “Colecistectomía”

		Recuento	Porcentaje
Sexo	Varón	46	38,33%
	Mujer	74	61,67%
Clasificación ASA	I: Paciente normalmente sano	20	16,67%
	II: Enfermedad sistémica leve	83	69,17%
	III: Enfermedad sistémica grave	16	13,33%
	IV: Enfermedad sistémica incapacitante	1	,83%
	V: Paciente moribundo	0	0,00%
Estado al alta	Vivo	120	100,00%
	Muerto	0	0,00%

Tabla 13: Características de los pacientes del grupo “Colecistectomía”***Características de las intervenciones***

La duración media de las intervenciones fue de 112.20 minutos, con una DT de 47.29 minutos y una mediana de 100 minutos (Tabla 14).

Tabla 14: Características de las intervenciones del grupo “Colecistectomía”

		Recuento	Porcentaje
Grado de contaminación	Limpia	19	15,83%
	Limpia-contaminada	96	80,00%
	Contaminada	1	,83%
	Sucia	4	3,33%
Tipo de intervención	Urgente	18	15,00%
	Programada	102	85,00%
Profilaxis antibiótica perioperatoria	Sí	114	95,00%
	No	6	5,00%

Tabla 14: Características de las intervenciones del grupo “Colecistectomía”

Características de las Infecciones de Sitio Quirúrgico

Se ha registrado ISQ en 4 de las 120 intervenciones estudiadas, obteniéndose una tasa de incidencia del 3.33%. Por localización de la intervención se obtuvo la siguiente distribución:

- Infecciones de sitio quirúrgico superficiales: 0 (0%)
- Infecciones de sitio quirúrgico profundas: 2 (50%)
- Infecciones de sitio quirúrgico órgano-espacio: 2 (50%)

La etiología de las intervenciones se presenta en la siguiente tabla (Tabla 15):

Tabla 15: Etiología de las infecciones de sitio quirúrgico del grupo “Colecistectomía”

Microorganismos	Frecuencia	Porcentaje
<i>Candida albicans</i>	2	18,18%
Estudio estéril	1	9,09%
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	9,09%
<i>Escherichia coli</i>	1	9,09%
Total	11	100%

Tabla 15: Etiología de las infecciones de sitio quirúrgico del grupo “Colecistectomía”

Se muestran a continuación los resultados de la atención al paciente medidos como estancia postquirúrgica y estado al alta.

1. Estancia postquirúrgica:
 - a. En pacientes infectados: media 9.50 días, DT 13.03 días
 - b. En pacientes no infectados: media 2.76 días, DT 2.78 días

Diferencias no estadísticamente significativas ($p=0.051$)

2. Porcentaje de éxitos:
 - a. En pacientes infectados: 0/4 (0%)
 - b. En pacientes no infectados: 0/116 (0%)

Finalmente, con el objetivo de presentar los resultados de forma comparativa se presentan las tasas ajustadas por el índice de NNIS comparándolas con los estándares americanos y su evolución a lo largo de tiempo (Tablas 16 y 17).

Tabla 16: Comparación de las tasa de infección de sitio quirúrgico del grupo “Colecistectomía” con los estándares americanos.

	NHSN 2006/2008			HUMS 2018		
	Nº IQ	Nº ISQ	Tasa ISQ	Nº IQ	Nº ISQ	Tasa ISQ
NNIS 0	4681	15	0,32%	97	3	3,09%
NNIS 1	5726	35	0,61%	19	1	5,26%
NNIS 2-3	2445	42	1,72%	4	0	0,00%
TOTAL	12852	92	0,72%	120	4	3,33%

Tabla 16: Comparación de las tasa de infección de sitio quirúrgico del grupo “Colecistectomía” con los estándares americanos.

Tabla 17: Evolución de las tasas de infección de sitio quirúrgico del grupo “Colecistectomía”

	Evolución de las tasas de infección del sitio quirúrgico CHOL						
	NHSN 2006/2008	2013	2014	2015	2016	2017	2018
NNIS 0	0,32%	0,65%	0,00%	0,70%	0,62%	1,10%	3,09%
NNIS 1	0,61%	8,70%	5,71%	5,43%	2,86%	3,45%	5,26%
NNIS 2-3	1,72%	10,53%	13,64%	10,94%	4%	0%	0,00%
TOTAL	0,72%	4,66%	4,06%	3,18%	1,20%	1,53%	3,33%

Tabla 17: Evolución de las tasas de infección de sitio quirúrgico del grupo “Colecistectomía”

1.2.4. INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO NOSOCOMIAL

El tracto urinario es la región donde asienta con más frecuencia la infección nosocomial. Su incidencia oscila alrededor del 2% (1.5%-2.5%) de los pacientes ingresados en un hospital, tanto en servicios médicos como en servicios quirúrgicos. Constituyen el 20.6% de todas las infecciones nosocomiales¹²⁶⁻¹²⁸.

Su tasa de adquisición ha disminuido mucho con los sistemas cerrados, variando entre un 3% y un 10% por día de sondaje, con un riesgo acumulado de un 100% tras 30 días de sondaje^{126,127}.

Bajo la denominación de infección del tracto urinario (ITU) se agrupan las distintas situaciones clínicas originadas por la presencia de uno o más agentes biológicos que asientan y proliferan a dicho nivel. En el tracto urinario es preciso distinguir entre colonización, infección e infección nosocomial urinaria, la cual es objeto de nuestro estudio¹²⁶⁻¹²⁸.

La mayor parte de estas infecciones ocurren secundariamente a instrumentación, sobre todo el sondaje del tracto urinario. El riesgo de desarrollo de infección depende del método y duración del sondaje, el manejo de la sonda y la susceptibilidad del huésped. Se han comunicado tasas de infección muy variables, oscilando entre 1-5% tras sondaje breve y virtualmente un 100% de pacientes con sondaje durante más de 4 días y conexión a sistema abierto. En general, se puede esperar ITU en más del 20% de los pacientes ingresados en el hospital y portadores de sonda conectada a sistema cerrado¹²⁶⁻¹²⁸.

Para que se produzca la infección se requiere de una conjunción de factores que faciliten el acceso de los gérmenes al tracto urinario junto con factores que posibiliten el desarrollo de los mismos.

En el caso de los pacientes de Cirugía Hepatobiliopancreática, el mecanismo de adquisición más frecuente es a través de la sonda vesical, la cual permite que se mantengan dos vías de infección ascendente constantemente abiertas: el espacio periuretral (interfase uretra-catéter) y el espacio intraluminal, este último tras la contaminación de la bolsa o la conexión entre la sonda y el tubo de drenaje

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los síntomas de una infección del tracto urinario sintomática según el CDC son⁹¹:

1. Presencia de al menos uno de estos signos o síntomas sin otra causa reconocida: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), urgencia, frecuencia, disuria o dolor suprapúbico; y un cultivo positivo, con $\geq 10^5$ microorganismos por centímetro cúbico de orina sin que se detecten más de 2 especies.

2. Presencia de al menos 2 de los siguientes signos o síntomas sin otra causa reconocible: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), urgencia, frecuencia, disuria o dolor suprapúbico; y al menos uno de los siguientes:

- a. Tira de orina positiva para esterasa leucocitaria y/o nitratos
- b. Piuria (muestra de orina con ≥ 10 leucocitos por mm^3 o ≥ 3 leucocitos por campo de gran aumento.
- c. Tinción de Gram positiva en muestra de orina.
- d. Al menos dos cultivos de orina con aislamiento repetido del mismo uropatógeno con $\geq 10^2$ colonias/ml de especímenes viables.
- e. $\leq 10^5$ colonias/ml de un solo uropatógeno en un paciente en tratamiento antibiótico por una infección de tracto urinario.
- f. Diagnóstico médico de infección de tracto urinario
- g. Tratamiento antibiótico instaurado por un médico para una infección de tracto urinario.

1.2.4.1. MICROBIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN DE TRACTO URINARIO Y RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS

Las ITU nosocomiales pueden ser producidas por una amplia gama de bacterias, muchas de las cuales son resistentes frente a múltiples antimicrobianos¹²⁶.

En las ITU nosocomiales, aunque *E. coli* siga siendo predominante en la mayoría de los estudios, su frecuencia relativa es mucho más baja que en las ITU comunitarias a expensas de otros microorganismos, en particular *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp. y hongos^{127,128}.

Merece la pena destacar la mayor disparidad etiológica en comparación con las ITU comunitarias, la elevada frecuencia de cepas resistentes a antibióticos y el papel creciente de los hongos en este tipo de infecciones^{127,128}.

Muchos patógenos implicados son componentes de la microbiota del tubo digestivo del paciente, pero pueden también ser adquiridos por contaminación cruzada desde otros pacientes o del personal hospitalario, o por exposición a soluciones contaminadas o equipo no estéril^{127,128}.

S. marcescens y *Pseudomonas cepacia* poseen un especial significado epidemiológico ya que no son residentes habituales del tracto gastrointestinal. Su aislamiento en pacientes sondados sugiere adquisición a partir de fuente exógena^{127,128}.

La infección inicial en el paciente con cateterismo de corta duración suele ser monomicrobiana y causada fundamentalmente, como ya se ha comentado, por *E. coli* y otras enterobacterias. Si el cateterismo es prolongado, suele ser polimicrobiana (15% en el corto, 95% en el prolongado), aislándose una media de 3-5 microorganismos^{127,128}.

Un estudio realizado por Pigrau C. en el año 2012 sobre infección urinaria de tipo nosocomial, reveló que la etiología de la infección urinaria no complicada y aquella que tenía lugar en pacientes sondado era bien distinta, presentando esta última una mayor presencia de enterobacterias (*Klebsiella* spp. y *Proteus* spp.), *P. aeruginosa* y enterococo, este último favorecido por el tratamiento con cefalosporinas^{127,128}.

Aunque en otros países el hallazgo de enterococos resistentes a la vancomicina es relativamente frecuente, en el nuestro es prácticamente anecdótico^{127,128}.

En el sondaje permanente, es relativamente frecuente la presencia de gram negativos multirresistentes como *Acinetobacter* spp. y en nuestro medio es frecuente la presencia de BLEE que en *E. coli* puede llegar a cifras del 8% como se ha documentado en el caso del Hospital de Bellvitge en Barcelona. La prevalencia de *E. coli* con BLEE es muy superior en infecciones nosocomiales, de manera que si en bacteriemias comunitarias hablamos de unas cifras del 5-15%, en nosocomiales se elevan a 10-25%. Estos elevados porcentajes están relacionados con ingresos prolongados, con el sondaje urinario y con el uso reciente de quinolonas y cefalosporinas^{127,128}.

Otro problema reciente, que ha aumentado significativamente en los últimos 7 años es la emergencia de bacteriemias por *P. aeruginosa* multirresistente de foco urinario, lo que complica aún más el tratamiento empírico de la ITU nosocomial^{127,128}.

Finalmente, en cuanto al tratamiento se refiere, es necesario tener en cuenta que el tratamiento empírico debería basarse en la información disponible, como los resultados de la tinción de Gram de la orina, los resultados de los urocultivos previos, o los patrones de sensibilidad antimicrobiana de los patógenos urinarios aislados en el hospital¹²⁶.

En pacientes con alteraciones patológicas de leves a moderadas sin alteraciones del estado mental o hemodinámico podrían recibir tratamiento con fluorquinolonas urinarias como ciprofloxacino o levofloxacino, o una cefalosporina de amplio espectro, como ceftriaxona o cefepima. Sin embargo, hay que tener en cuenta, la elevada frecuencia de resistencias a fluorquinolonas en las instituciones y la frecuencia de infecciones por enterococos¹²⁶.

De este modo, según los datos del NHSN entre 2009 y 2010, el 31.2% de las cepas de *E. coli* eran resistentes a las quinolonas y el 12.3% a las cefalosporinas de espectro extendido; el 12.5% de las especies de *Klebsiella* spp. eran resistentes a los carbapenémicos y el 26.9% a cefalosporinas de espectro extendido¹²⁶.

Por ello, el régimen antimicrobiano se debe ajustar según la necesidad cuando se identifique la cepa responsable de la infección y se conozca la susceptibilidad antimicrobiana¹²⁶.

1.2.5. NEUMONÍA NOSOCOMIAL

La neumonía nosocomial se define como una infección del parénquima pulmonar que se presenta después de 48 horas de estancia hospitalaria, excluyendo que la infección estuviera presente o en periodo de incubación en el ingreso, o bien que aparezca antes de 48-72 horas tras el alta hospitalaria^{129,130}.

El momento en que se desarrolla es crucial para definir el tipo de etiología y la evolución. Por esta razón, se han introducido los términos Neumonía Nosocomial temprana; denominando así a aquella que se produce entre las 48-96 horas después del ingreso y Neumonía Nosocomial Tardía, que se produce con posterioridad^{129,130}.

Es la infección más frecuente en los pacientes ingresados en UCI, con tasas de incidencia que oscilan entre el 6 y el 52%, cifras muy superiores a las encontradas en pacientes hospitalizados fuera de UCI (0.5-2%)^{129,130}.

Esta elevada incidencia se debe sobre todo a que los pacientes de UCI a menudo están intubados, y la ventilación mecánica incrementa entre un 6% y un 21% el riesgo de sufrir neumonía nosocomial en relación a los pacientes sin respirador^{129,130}.

Se conoce una serie de factores de riesgo sistémicos para el desarrollo de neumonía nosocomial: edad >70 años, presencia previa de EPOC o alguna otra patología grave, malnutrición, alteración del estado de conciencia y hospitalización prolongada^{129,130}.

Para que la infección respiratoria se desarrolle, debe existir al menos una de las tres condiciones siguientes, aunque en la práctica coexisten con frecuencia^{91,129,130}.

1. Un inóculo lo suficientemente grande alcanza las vías respiratorias bajas y supera las defensas del huésped.
2. Un microorganismo de gran virulencia presente
3. Las defensas están disminuidas.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS^{91,130}

Existen 3 tipos específicos de neumonía:

- Neumonía clínicamente definida (PNU1)
- Neumonía con hallazgos específicos de laboratorio (PNU2)
- Neumonía en pacientes inmunodeprimidos (PNU3)

Los criterios diagnósticos de cada una, se resumen en el siguiente diagrama:

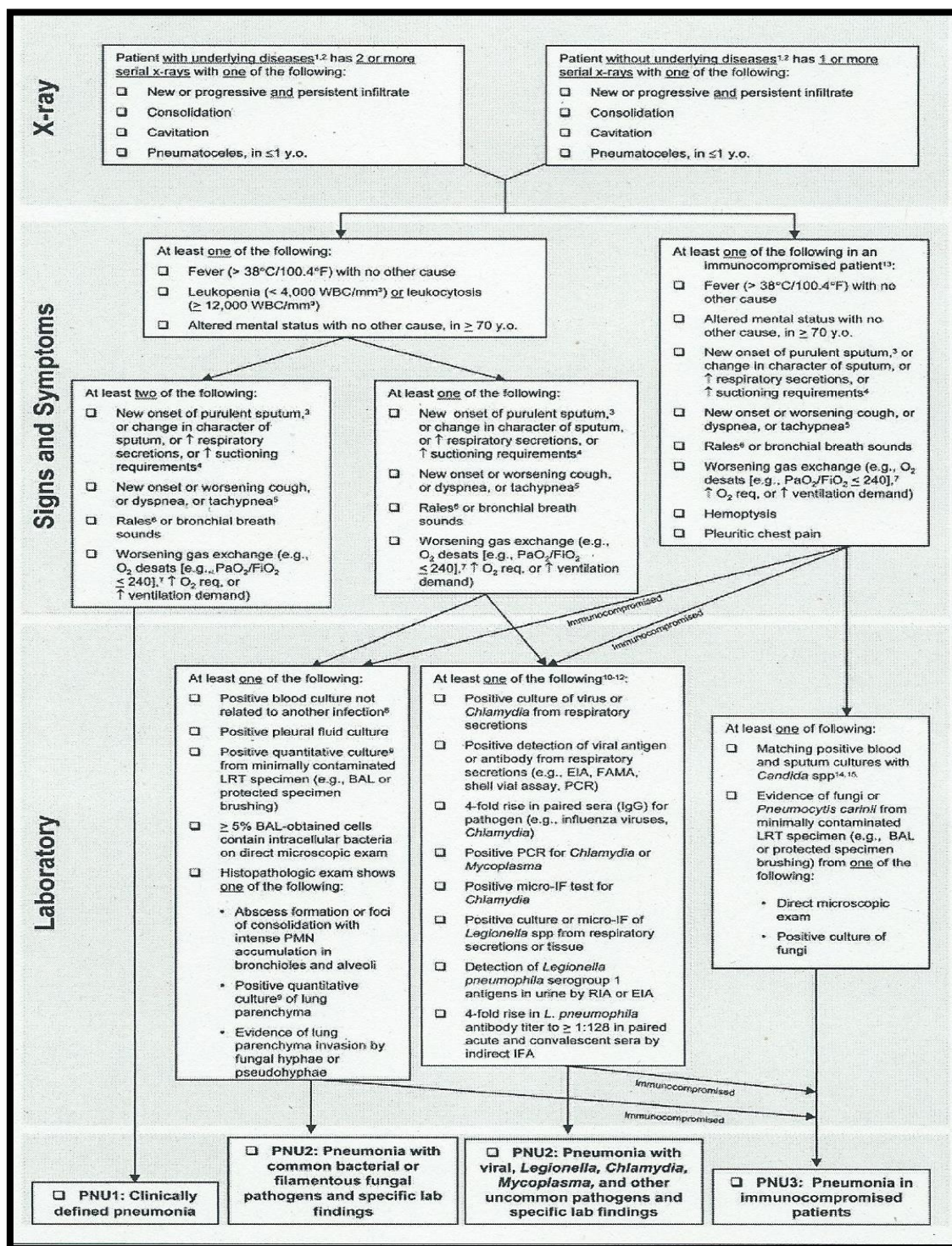


Figura 5: Diagrama diagnóstico de neumonía nosocomial. Abreviaturas: BAL-bronchoalveolar lavage, EIA-enzyme immuno assay, FAMA-fluorescent-antibody staining of membrane antigen, IFA-immunofluorescent antibody, LRT-lower respiratory tract, PCR-polymerasa chain reaction, PMN-polymorphonuclear leukocyte; RIA-radioimmunoassay. Modificado de: Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309-32.

El mecanismo de adquisición más frecuente de neumonía nosocomial es la microaspiración de un pequeño volumen de secreciones orofaríngeas previamente colonizadas por bacterias patógenas. En circunstancias normales, en la cavidad bucal predomina una microbiota anaerobia, sin embargo, en pacientes hospitalizados con frecuencia se encuentra colonizada por bacilos gram negativos y *S. aureus*. Esto último se ve favorecido por varios factores entre los que destacan: enfermedad aguda o crónica de carácter grave, malnutrición, disfunción del sistema nervioso central, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, insuficiencia respiratoria, fallo respiratorio, hospitalización prolongada, estancia preoperatoria, hipotensión, acidosis, leucopenia, leucocitosis, consumo de alcohol o tabaco y edad avanzada. Por otro lado, se ha demostrado que el consumo de vitamina E podría llegar a reducir hasta en un 70% el riesgo de neumonía en adultos gracias a sus importantes implicaciones en la respuesta inmunitaria¹³⁰.

Es por esto que, mientras que las bacterias gram negativas raramente causan neumonía extrahospitalaria, participan en un 55-85% de las neumonías nosocomiales. Los cocos gram positivos están presentes en 20-30% de las neumonías nosocomiales, siendo hasta un 40% polimicrobianas¹³⁰.

Teniendo en cuenta el tiempo de presentación, la presencia de factores de riesgo y la gravedad podemos clasificar a los pacientes en 3 grupos¹³⁰:

-*Sin factores de riesgo*: Los gérmenes más frecuentes en este grupo son los llamados gérmenes centrales o “core” que incluyen: *Haemophilus influenzae*, bacilos entéricos gram negativos (tales como *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. y *S. marcescens*) o cocos gram positivos (*Streptococcus pneumoniae* o *S. aureus* meticilín resistente)¹³⁰.

-*Con factores de riesgo*: En este grupo, a parte de los microorganismos “core” podemos encontrar otros dependiendo de cada situación. Las asociaciones más frecuentes son:

- Anaerobios: macroaspiración o cirugía abdominal.
- *S. aureus*: coma, diabetes, gripe reciente, traumatismo craneoencefálico o insuficiencia renal crónica.
- *S. aureus* meticilín-resistente (SARM): hospitalización prolongada, antibioterapia previa.
- *Enterococcus* spp.: presencia de sonda nasogástrica, cefalosporinas de 3ª generación en monoterapia.
- *P. aeruginosa*: estancia prolongada en UCI, esteroides, neutropenia, inmunodepresión, malnutrición y bronquiectasias.
- *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.: ventilación mecánica o antibioterapia previa con cefalosporinas de 3ª generación y quinolonas.

-*Neumonía grave de comienzo precoz*: En este grupo a parte de los organismos anteriores hay que considerar los bacilos gram negativos altamente resistentes tales como *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. y gram positivos como SARM¹³⁰.

Las resistencias antibióticas son frecuentes: el 50% de las cepas de *S. aureus* son resistentes a la penicilina, el 25-30% de las cepas de *Pseudomonas* spp. y *Klebsiella* spp. son resistentes a la ceftazidima y cefepima y el 60% de las cepas de *Acinetobacter* son resistentes a los carbapenémicos.

En cuanto al tratamiento se refiere, se recomienda instaurar la antibioterapia de amplio espectro lo antes posible, utilizando como tratamiento empírico vancomicina o linezolid más dos antibióticos antipseudomónicos¹²⁹.

En pacientes graves, es necesario considerar la administración de una dosis de carga de vancomicina de 25-30 mg/kg y complementar con cobertura para anaerobios si hay aspiración franca¹²⁹.

En el caso de los brotes locales o de prevalencia local alta de *Acinetobacter* multirresistente o *Pseudomonas* multirresistente o *Enterobacteriaceae* resistente a los carbapenémicos, las pautas deben seleccionarse en función del antibiograma pero deberían incluir colistina, tigeciclina o ampicilina-sulbactam¹²⁹.

Además, es necesario reevaluar a diario el diagnóstico de neumonía y acotar el tratamiento lo antes posible cuando se disponga de resultados de antibiograma. Por otro lado, es imperativo evitar la duplicación de la cobertura y si los cultivos son negativos y el paciente mejora, ajustar o detener los antibióticos¹²⁹.

La duración del tratamiento debe ser de 7-8 días, pero debe más breve en pacientes con mejoría clínica rápida y más prolongado en pacientes que tardan en mejorar o que desarrollan complicaciones como bacteriemia, abscesos o empiema¹²⁹.

1.2.6. BACTERIEMIA ASOCIADA A CATÉTER

La necesidad de un mejor control hemodinámico y la administración de fármacos y alimentación parenteral en el paciente crítico han convertido los catéteres intravasculares en una herramienta imprescindible en la actividad médico-quirúrgica^{131,132}.

Ya en 1977 Maki sugirió que cada año más de 25.000 pacientes sufrían una bacteriemia asociada a un dispositivo en Estados Unidos. El empleo creciente en medicina de un número de dispositivos de acceso vascular cada vez más variados ha aumentado las complicaciones derivadas de su uso¹³³.

La incidencia de la bacteriemia asociada a dispositivos intravasculares aumentó de forma significativa en los primeros años de la década de 2000. Los datos recientes, sugieren que la incidencia de estas infecciones puede estar disminuyendo, debido quizás a la puesta en marcha desde 2001 de programas de prevención por parte de los hospitales¹³³.

Según los datos nacionales del programa de estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España (programa EPINE), se considera que alrededor del 70% de los pacientes ingresados en los hospitales son portadores de alguno de estos dispositivos en algún momento de su estancia¹³¹⁻¹³³.

En alrededor del 7% de los pacientes el dispositivo intravascular (DIV) es un catéter venoso central, colocado de forma permanente o temporal. Así mismo, en el 4% de los pacientes hospitalizados el DIV es utilizado para la administración de soluciones parenterales de nutrición¹³¹⁻¹³³.

Las infecciones relacionadas con catéteres intravasculares constituyen una de las primeras causas de infección nosocomial. Se estima que la prevalencia de bacteriemia por catéteres venosos centrales oscila entre un 3-8% de los catéteres insertados, por lo cual supone la primera causa de bacteriemia adquirida en el hospital con una mortalidad asociada entre el 5 y el 10%. Por este motivo, la indicación de un acceso intravascular ha de ser estudiada en cada caso con detenimiento, su colocación debe ser protocolizada y su seguimiento ha de ser exhaustivo¹³¹⁻¹³³.

Los programas de vigilancia para la prevención de bacteriemia asociada a catéter intravascular (BRCV), principalmente destinados a la aplicación sencilla de un grupo de medidas preventivas de eficacia demostrada, asociadas con unas campañas educativas dirigidas al personal y puestas en práctica en colaboración con las estructuras directivas y las instituciones, han tenido un impacto significativo en la reducción de las tasas de BRCV en las UCI¹³¹⁻¹³³.

En España, desde 1994 existe un programa específico para la vigilancia de las infecciones asociadas a dispositivos adquiridas en las UCI, denominado ENVIN-UCI, con más de 100 hospitales participantes^{131,132}.

La incidencia de la BRCV varía considerablemente en función del tipo de catéter, de su frecuencia de manipulación y los factores relacionados con el huésped. Aunque los catéteres venosos periféricos tienen un riesgo bajo de infecciones relacionadas, a veces pueden ocasionar procesos de especial morbimortalidad asociada^{131,132}.

La mayoría de infecciones graves relacionadas con los catéteres se producen en pacientes portadores de catéteres venosos centrales, en especial si están ingresados en UCI o tienen procesos graves de base como neoplasias, insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis o tratamiento con nutrición parenteral o inmunosupresores¹³³.

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR BACTERIEMIA ASOCIADA AL USO DE CATÉTERES

La bacteriemia asociada al uso de DIV, está relacionada con parámetros ligados al paciente, el tipo de catéter y el lugar de hospitalización de los pacientes (Tabla 18). Todos estos factores se han correlacionado con un aumento del riesgo en diferentes estudios retrospectivos¹³¹⁻¹³³.

Tabla 18: Factores de riesgo para desarrollar bacteriemia asociada al uso de catéteres intravasculares
Ligados al paciente
Granulocitopenia Quimioterapia inmunosupresora Pérdida de la integridad de la piel Enfermedades de base graves Infección aguda en otra localización Alteración de la microflora cutánea del paciente Falta de cumplimiento de los protocolos de prevención por el personal sanitario
Ligados al catéter
Composición del catéter -Trombogenicidad -Capacidad de adherencia de los microorganismos Lugar de inserción y tamaño del catéter Número de luces del catéter Uso del catéter Estrategias de manejo del catéter Tipo de inserción (tunelizado o sin tunelización subcutánea) Duración de la cateterización Colocación del catéter en situación de emergencia
Ligados al lugar de hospitalización
Unidades de Cuidados Intensivos, Hematología o Nefrología Hospitales terciarios universitarios

Tabla 18: Factores de riesgo para desarrollar bacteriemia asociada al uso de catéteres intravasculares. *Modificado de Ferrer C, Almirante B. Infecciones relacionadas con el uso de catéteres intravasculares. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(2):115-124.*

TIPOS DE ACCESOS INTRAVASCULARES

Existen diferentes accesos intravasculares dependiendo de la terapéutica que se administre: catéteres intrarteriales, intravenosos, implantables (tipo Port-a-cath), no implantables, de larga duración (1-2 años) y de corta duración (menos de 60 días)^{131,132}.

Se dividen a su vez en catéteres centrales y catéteres periféricos, según su extremo distal se sitúe o no en una vena central^{131,132}.

Los accesos elegidos para la colocación de una vía venosa central son la vena basilica, la vena subclavia, la femoral y la yugular. Estos catéteres, sin embargo, son los que conllevan mayor riesgo de infección^{131,132}.

En Cirugía Hepatobiliopancreática los catéteres más utilizados son los catéteres centrales o periféricos, insertados en la vena yugular, subclavia o basílica, de corta duración.

PATOGÉNESIS DE LA BACTERIEMIA POR CATÉTER

La falta de medias de asepsia durante la inserción, el contacto del dispositivo con la piel del paciente, el contacto con el pelo u otras secreciones del organismo, la manipulación de las conexiones del catéter (a mayor número de conexiones mayor riesgo de infección), las manos del personal sanitario, las bacteriemias a distancia y las infusiones a través de la vía son las causas que originan la contaminación y posterior bacteriemia asociada a catéter^{131,132}.

Las alteraciones en la microbiota de la piel del paciente, como resultado de los antimicrobianos o por la colonización por una cepa epidémica transportada en las manos del personal hospitalario, son una alteración frecuente antes de la infección del catéter. Numerosas epidemias de bacteriemia por dispositivos se han vinculado a que los profesionales sanitarios son portadores de cepas epidémicas en las manos y, por tanto, la manipulación del sistema para recolocar, para obtener una muestra o por cualquier otro motivo aumenta la probabilidad de que el catéter se contamine¹³³.

Existen 3 puntos importantes por donde acceden los microorganismos a los DIV: la contaminación del producto de infusión, la contaminación de la conexión y del espacio intraluminal y la contaminación de la piel adyacente al lugar de su inserción y la superficie extraluminal^{131,132}.

Podemos dividir estas situaciones en dos grupos^{131,132}:

1. Causas intraluminales (contaminación de las conexiones y la luz del catéter)
2. Causas extraluminales (la piel y bacteriemias a distancia)

La contaminación extraluminal se relaciona predominantemente con una contaminación en el momento de la inserción y la bacteriemia asociada suele ponerse de manifiesto durante la primera semana, Por el contrario, la contaminación intraluminal es operativa en los catéteres que se mantienen más de siete días^{131,132}.

La contaminación del punto de conexión de los catéteres vasculares es la segunda causa más frecuente de llegada de los microorganismos a ellos (tras la relacionada con el lugar de su inserción) y la más común implicada en los DIV de duración mayor a dos semanas. Es, por tanto, la vía usual de colonización de los catéteres venosos centrales, sean o no tunelizados, cuando la misma se produce transcurridas las dos primeras semanas de su implantación^{131,132}.

Los microorganismos contaminan el catéter y forman a su alrededor una interfase que consta de un biofilm, formado por proteínas del huésped y el limo o slime, producido por algunos microorganismos^{131,132}.

El acceso de microorganismos desde la piel adyacente al lugar de la inserción de los catéteres es el mecanismo patogénico más importante para su colonización y posterior infección relacionada. Esta vía de llegada es posiblemente la única en los catéteres colonizados por un periodo de tiempo inferior a los 8 días (en ausencia de contaminación del producto de infusión). A través del punto de infusión cutánea los microorganismos progresan por la superficie extraluminal de los catéteres y forman la biocapa a dicho nivel, hasta llegar al extremo intravascular de los mismos^{131,132}.

La contaminación de los fluidos administrados por vía parenteral es excepcional en la actualidad, debido a los rigurosos controles de esterilidad y de caducidad a los que están sometidos dichos productos. En estos casos pueden producirse bacteriemias ocasionadas generalmente por bacterias gram negativas (enterobacterias o bacilos gram negativos no fermentadores) de especial gravedad y de tipo epidémico^{131,132}.

Las soluciones para la nutrición parenteral que contienen lípidos son las que presentan un riesgo superior, sobre todo si se preparan en los propios centros sanitarios y no se cumplen las debidas normas de esterilidad durante su proceso de elaboración. Estas soluciones pueden contaminarse por diferentes especies bacterianas o fúngicas (como *Candida parapsilosis* o *Malassezia furfur*)^{131,132}.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS^{91,131,132}

El diagnóstico de las infecciones por catéter intravascular comienza con una sospecha clínica y se confirma mediante una buena exploración física y la realización de los cultivos bacteriológicos apropiados. Así pues, el diagnóstico definitivo se una bacteriemia por catéter será un compendio entre síntomas clínicos y confirmación bacteriológica¹³¹⁻¹³³.

Los cultivos necesarios para llegar al diagnóstico de bacteriemia por catéter intravascular deben solicitarse los siguientes cultivos: Gram y cultivo del punto de entrada, gram y cultivo de todas las conexiones, cultivo (10 ml) de NPT/sueros, hemocultivo periférico y hemocultivo central. Además, cuando el catéter es retirado se solicitará cultivo de la punta del catéter¹³¹⁻¹³³.

La utilidad de los cultivos a través de la vía ha sido puesta en entredicho repetidamente debido a que pueden contaminarse con facilidad. La incidencia de cultivos falsos positivos puede depender principalmente del tipo de dispositivo intravenoso para obtener los cultivos y del cuidado puesto durante la obtención de la muestra¹³³.

Los CDC recomiendan usar cultivos periféricos para establecer si los hemocultivos positivos representan una bacteriemia asociada a catéter. Sin embargo, en situaciones bien definidas en las que la bacteriemia asociada al dispositivo es una consideración importante en el diagnóstico diferencial del paciente, estos cultivos pueden proporcionar información valiosa¹³³.

Para realizar el diagnóstico de bacteriemia asociada a catéter, debe cumplirse al menos uno de los siguientes criterios⁹¹:

1. El paciente presenta un patógeno conocido cultivado que ha crecido en uno o más hemocultivos y además, no está relacionado con ninguna infección en otra localización.

2. El paciente presenta al menos uno de los siguientes signos y síntomas: fiebre de $>38^{\circ}\text{C}$, tiritona o hipotensión; y signos, síntomas y cultivos positivos no relacionados con una infección en otra localización. Además, debe presentar un patógeno contaminante común de la piel (*Corynebacterium* spp., *Propionibacterium* spp., *Staphylococcus* coagulasa negativos, *Streptococcus viridans*, *Aerococcus* spp., *Micrococcus* spp.) cultivado en 2 o más hemocultivos en ocasiones separadas.

Además, para obtener la confirmación bacteriológica se han de obtener muestras con frotis de todas las conexiones de que disponga el catéter, de la piel (punto de entrada), de los sueros o nutrición parenteral que estén conectados al equipo y pedir al laboratorio tinción de Gram de todo ello. Mediante esta técnica se obtiene una información orientativa en dos horas como máximo que puede ayudar a tomar una decisión terapéutica^{131,132}.

Si los hemocultivos resultan positivos y coinciden con el germen obtenido en algún segmento del catéter, ya sea conexiones, punta o la piel, queda corroborado el diagnóstico de bacteriemia asociada a catéter^{131,132}.

Si el catéter presenta un cultivo positivo pero los hemocultivos no lo son, lo más probable es que se trate de una colonización de bajo grado que no haya producido bacteriemia. En estos casos, es muy dudoso que el síndrome febril esté relacionado con la simple colonización del catéter, aunque hay autores que aceptan esa posibilidad. Un cultivo positivo sin síntoma alguno puede asimismo deberse a una contaminación de la superficie externa del catéter en el momento de su retirada¹³¹⁻¹³².

Finalmente, en cuanto a la prevención se refiere, diversas publicaciones han sugerido que las bacteriemias asociadas a catéter pueden evitarse poniendo en práctica distintas mejoras en el ejercicio profesional, es decir, la puesta en práctica de “un paquete de medidas”¹³³.

Las pruebas de la mejora en los resultados tras las intervenciones multifactoriales junto con la aparición de medidas preventivas de las infecciones asociadas a los profesionales sanitarios como una prioridad nacional dieron como resultado la publicación de una serie de estrategias para evitar las bacteriemias asociadas al catéter por la “Society for Healthcare Epidemiology of America” y la “Infectious Diseases Society of America Standards and Practice Guidelines Committee”¹³³.

Estas medidas pueden resumirse en la siguiente tabla (Tabla 19)¹³³

Tabla 19: Prevención de las infecciones relacionadas con la infusión durante la NPT y asociadas con la monitorización hemodinámica
Prevención de las infecciones relacionadas con la infusión durante la nutrición parenteral total (NPT)
<ul style="list-style-type: none">- La administración de NPT debe realizarse bajo la supervisión de un equipo de profesionales sanitarios.- La solución de NPT se ha de preparar con técnicas asépticas o estériles, siempre que se pueda, en una máquina de flujo laminar. Tras su preparación la solución debe infundirse de inmediato o conservarse a 4°C.- La colocación del catéter se debe realizar siguiendo las máximas condiciones de esterilidad.- Una vez colocado el catéter se ha de fijar para evitar que se desplace y pueda causar irritación en el punto de inserción o la entrada de microorganismos por el trayecto de inserción.- Si es posible se deberá mantener el sistema cerrado, evitando accesos innecesarios para extraer sangre o administrar hemoderivados.- Si existen múltiples luces se ha de elegir uno para la NPT.
Prevención de las infecciones asociadas con la monitorización hemodinámica
<ul style="list-style-type: none">- Colocar vías arteriales, venosas centrales y catéter con globo en la punta, dirigidos por el flujo siguiendo técnicas estériles. La piel se debe preparar con una solución antiséptica.- Colocar los catéteres por vía percutánea y anclarlos bien para evitar su desplazamiento.- Utilizar salido heparinizado para las soluciones de lavado continuo.- No reutilizar las sondas de los transductores; las partes reutilizables de los mismos se deben esterilizar siguiendo las instrucciones del fabricante.- Reponer los transductores, los sistemas de infusión y los dispositivos de flujo continuo cada 96 horas, no cambiar de forma rutinaria las vías arteriales periféricas para evitar infecciones.- Utilizar líquidos estériles para rellenar la cámara y emplear la técnica aséptica para el montaje del dispositivo.- Evitar la colocación de uniones o llaves de paso innecesarias en el dispositivo; reducir al máximo la manipulación del sistema.- Siempre que resulte posible evitar cambiar las vías arteriales a través de guías metálicas.; el uso de esta técnica se asocia a un mayor riesgo de infecciones.

Tabla 19: Prevención de las infecciones relacionadas con la infusión durante la NPT y asociadas con la monitorización hemodinámica. *Modificada de: Beekmann S, Henderson D. Infecciones causadas por dispositivos intravasculares percutáneos. En: Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8ª Edición. Barcelona: Elsevier Saunders; 2016.p.3496-3520.*

1.2.6.1. MICROBIOLOGÍA DE LA BACTERIEMIA ASOCIADA A CATÉTER Y RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS

En cuanto a los patógenos que contaminan los catéteres, los microorganismos saprofiticos de la piel y, en general, los cocos gram positivos suponen dos tercios de los aislamientos y son, por tanto, los patógenos más comunes^{131,132}.

Los estafilococos coagulasa negativos produce un 40-60% de las infecciones relacionadas con catéteres intravasculares. Este grupo incluye un gran número de microorganismos, pero entre ellos destaca *S. epidermidis*. Otros estafilococos coagulasa-negativos serían *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus* y *S. simulans*. Se han convertido en la causa más frecuente de estas infecciones, sobre todo entre los enfermos inmunodeprimidos y los portadores de vías centrales de larga duración¹³¹⁻¹³³.

Estudios recientes han sugerido que los estafilococos coagulasa-negativos también pueden adherirse a los catéteres de plástico con mayor afinidad que otros microorganismos. Esta propiedad determinaría una ventaja selectiva para dichos estafilococos a la hora de producir infecciones por dispositivos¹³³.

El siguiente agente infeccioso es *S. aureus* con una frecuencia que oscila alrededor del 20%. Es un germen mucho más agresivo que *S. epidermidis*, que está relacionado con el entorno hospitalario y con más resistencias a antimicrobianos¹³¹⁻¹³³.

Entre los bacilos gram-negativos destacan las enterobacterias (*E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella* spp, *Serratia* sp, *Proteus* spp.) y *Pseudomonas aeruginosa*. Son gérmenes menos frecuentes pero más agresivos y se suelen presentar en pacientes inmunodeprimidos, quemados y trasplantados¹³¹⁻¹³³.

Por último, las infecciones fúngicas han ido adquiriendo más importancia tanto por su frecuencia creciente como por su gravedad y las complicaciones que conllevan. El hongo más frecuentemente involucrado en bacteriemias por catéter es *Candida* spp. y los factores de riesgo la nutrición parenteral, la neutropenia y la antibioterapia prolongada¹³¹⁻¹³³.

Los catéteres de corta permanencia, especialmente los catéteres venosos centrales percutáneos, se colonizan por cualquiera de los microorganismos mencionados, mientras que en la mayoría de los pacientes con catéteres de larga permanencia la colonización por estafilococos, especialmente *S. epidermidis*, alcanza valores superiores al 90%¹³¹⁻¹³³.

Los catéteres utilizados para la administración de NPT, bien sean de una o de múltiples luces, se pueden colonizar, además de por estafilococos, con una mayor frecuencia por enterobacterias, del tipo *K. pneumoniae*, o por levaduras (*Candida* spp.). Por último, los catéteres venosos centrales percutáneos permanentes utilizados para la administración de tratamientos oncológicos tienen una mayor posibilidad de colonización por bacilos gram negativos, debido a la translocación de las bacterias intestinales en pacientes con las barreras mucosas alteradas¹³¹⁻¹³³.

El lugar de inserción de los catéteres puede influir en la microbiología de su colonización. Así, los colocados en venas femorales se colonizan a menudo por flora entérica y levaduras, además de por la flora usual de la piel, mientras que en los insertados en otros territorios vasculares predomina la flora cutánea colonizadora de cada paciente^{131,132}.

La presencia de brotes epidémicos o de endemias prolongadas por determinados microorganismos, en todo el hospital o en ciertas áreas de hospitalización (como las UCI), puede incrementar la frecuencia de colonización de los DIV por dichos agentes etiológicos, como se observa en casos de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) o de *Acinetobacter baumannii*¹³¹⁻¹³³.

El tratamiento antibiótico se inicia generalmente de forma empírica, y debe cubrir principalmente cocos gram positivos; teniendo en cuenta la prevalencia de SARM de cada centro, que en el caso de ser elevada será necesario utilizar vancomicina, daptomicina o linezolid. Con la vancomicina, se cubren tanto *S. aureus* como estafilococos coagulasa negativos¹³¹⁻¹³³.

En el caso de las bacteriemias por gram negativos, en la mayoría de las series publicadas, se recomienda la retirada del catéter intravascular para su curación definitiva, ya que su mantenimiento comporta tasas muy elevadas de recurrencias aún después de terapias sistémicas prolongadas. Las cefalosporinas, los monobactámicos, los carbapenems o las quinolonas fluoradas son los antimicrobianos más utilizados¹³¹⁻¹³³.

Finalmente, la mayoría de los pacientes con candidemia, se benefician de la rápida retirada de los catéteres intravasculares, ya que ellos son a menudo el foco de origen de la misma. En las formas no graves de la infección y sin antecedentes de exposición previa a los azoles o colonización conocida por una especie resistente a los azoles, el fármaco de elección es el fluconazol. En los enfermos graves, con inmunodepresión o neutropenia profunda se recomienda utilizar caspofungina, anidulafungina o micafungina¹³¹⁻¹³³.

1.3. VITAMINA D E INFECCIÓN NOSOCOMIAL

Como ya hemos mencionado anteriormente, existe una evidencia creciente sobre la influencia de la deficiencia de vitamina D y la susceptibilidad a padecer infecciones nosocomiales, dada su influencia en la inmunidad innata y su capacidad de potenciar la respuesta antimicrobiana mediante una gran variedad de mecanismos²².

Un estudio realizado por Youssef D. et al. en el año 2010 sobre los resultados hospitalarios obtenidos en un hospital de veteranos en pacientes con deficiencia de vitamina D frente a pacientes con niveles normales de la misma infectados por *C. difficile* o *S. aureus*, reveló que los pacientes deficientes presentaban costes hospitalarios 5 veces mayores que los de aquellos con niveles normales, además de una estancia hospitalaria 4 veces mayor¹²⁶. Estos autores, obtuvieron resultados similares al realizar un estudio similar en pacientes infectados por SARM o *P. aeruginosa*¹³⁵.

Otro estudio, realizado por Jeng L. et al. en pacientes críticos con sepsis reveló que éstos, presentaban niveles bajos de proteína transportadora de vitamina D y LL-37; una catelicidina inducida por vitamina D responsable de la actividad antimicrobiana de macrófagos y neutrófilos, en sangre en comparación con pacientes críticos sin sepsis¹²⁸.

Además, en modelos animales con sepsis, la terapia con vitamina D ha demostrado mejorar los parámetros de la coagulación y modular las citocinas inflamatorias, el factor de necrosis tumoral α y la interleucina 6¹³⁷.

En el año 2012 Youssef DA. et al. publicaron en la revista *Dermato-Endocrinology* una revisión bibliográfica sobre los potenciales efectos de la vitamina D en la reducción de las infecciones nosocomiales. Los principales resultados de este estudio se resumen en la siguiente tabla (Tabla 20)²²:

Tabla 20: Potenciales efectos de la vitamina D sobre las infecciones nosocomiales.

HAI	Effect	References
Intensive care unit infections	Higher levels of 25(OH)D were associated with a shorter time-to-alive ICU discharge. 25(OH)D-deficient patients had higher infection rate	44
Bacteremia	Increased prevalence of pneumococcal sepsis in wintertime	60
Bacteremia, dialysis patients	Increased risk of infections, sepsis and bacteremia in deficiency	61
Bacterial sepsis	66% higher mortality rate for low vs. high serum 25(OH)D	62
Community acquired pneumonia	Higher 30-d mortality in case of severe deficiency	68
Pneumonia in Children	Higher oxygen supplements and ventilator need in deficiency	69, 70
Pneumonia	Supplementation with 1000–2000 IU/d for five days—no effect	74
Pneumonia associated with influenza	Case-fatality rate was significantly reduced in regions with higher solar UVB doses	79
Clostridium difficile	Vitamin D protects macrophages against death Deficiency was associated with higher costs	86 41
Catheter-associated urinary tract infections	VDR Apal polymorphism seems to be protective. Tt and tt genotypes have higher risk of UTI. Vitamin D ₃ supplementation increased cathelicidin production in bladders infected with uropathogenic <i>Escherichia coli</i> .	90–92
Surgical site infections	50,000 IU dose eliminated wound infections	Donald Miller (Personal communication)
Virulent organisms such as MRSA	<i>S. aureus</i> colonization decreased by 6.6% for each 5-nmol/l increase in 25(OH)D	105

Tabla 20: Potenciales efectos de la vitamina D sobre las infecciones nosocomiales. Obtenido de : *Youssef DA, Ranasinghe T, Grant WB, Peiris AN. Vitamin D's potential to reduce the risk of hospital-acquired infections. Dermatoendocrinol. 2012 Apr 1;4(2):167–75.*

En cuanto a la bacteriemia adquirida en la comunidad, Lang N. et al. realizaron un estudio en 23.603 pacientes que fueron clasificados en dos grupos según sus niveles de vitamina D (vit D <15ng/mL y vitamina D 15-30 ng/mL). El primer grupo, presentó una asociación significativa entre deficiencia de vitamina D bacteriemia (OR 1.29, CI:1.06.1.57, p<0.01) y una mayor mortalidad tanto intrahospitalaria como a los 30 días tras el alta¹³⁸.

Por otro lado, el *S. pneumoniae*, un patógeno común en la neumonía adquirida en la comunidad y en las bacteriemias, predomina en la época de invierno, lo que algunos autores han asociado a la disminución de la radiación UV y por ende al déficit de vitamina D que provocaría una alteración de la respuesta inmune del huésped²².

La bacteriemia asociada a catéter central también se haya íntimamente relacionada con los niveles de vitamina D como demuestra el estudio realizado por Quaraishi S. et al. realizado en 2.135 pacientes de varios hospitales de Boston objetivando un riesgo aumentado de bacteriemia asociada a catéter en aquellos con niveles <10ng/mL de vitamina D^{22,139}.

La vitamina D además, está íntimamente ligada a la salud pulmonar. Algunos autores incluso sugieren que la 25(OH)D protege nuestra salud frente a pandemias como la gripe, más prevalente el invierno lo cual se explicaría por la menor exposición UVB y consecuentemente con niveles bajos de vitamina D^{128,130}. Un estudio realizado en estudiantes japoneses incluso reveló que aquéllos que tomaban suplementos de 1200 UI de vitamina D diarios tenían un RR de 0.36 (p<0.006) frente al grupo placebo que tenía un RR de 0.58 (p<0.04)¹⁴⁰.

La asociación entre neumonía adquirida en la comunidad y deficiencia de vitamina D ha sido estudiada por autores como Leow L. et al. en una cohorte de 112 pacientes, obteniendo como resultados que la deficiencia de vitamina D (<30 nmol/L) estaba asociada a una mortalidad a los 30 días mayor que el grupo con niveles > de 50 nmol/L¹⁴¹.

Dada la asociación existente entre vitamina D y neumonía adquirida en la comunidad, es de suponer que existe asimismo una relación también con la neumonía hospitalaria. Sin embargo, no hemos encontrado estudios que aborden esta singularidad, limitándose a hablar de infecciones nosocomiales en general.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) de origen nosocomial, suelen estar asociadas a la colocación de sondas vesicales, un procedimiento que según muchos autores es innecesario en más del 60% de los pacientes hospitalizados¹⁴².

En cuanto a su asociación con los niveles de vitamina D, se han realizado estudios en niños que asocian la presencia de determinados polimorfismos del receptor de vitamina D con la presencia de un riesgo aumentado de padecer ITU¹⁴³. Otros autores, como Hertting O et al. para demostrar su efecto protector frente a las ITU suplementaron con vitamina D a pacientes con infección por *E. coli* obteniendo un aumento significativo en la producción de catelicidinas recomendando el uso de vitamina D para la prevención de ITUs¹⁴⁴.

En cuanto a la infección de sitio quirúrgico, como ya hemos mencionado, la vitamina D fomenta la respuesta antimicrobiana de la piel, por lo que su deficiencia aumenta la predisposición a presentar infecciones por *S. aureus*, sobretodo en pacientes con patologías como la dermatitis atópica^{18,145}.

La producción de péptidos antimicrobianos en la piel también está asociada con la respuesta del organismo a la cicatrización de las heridas. Muchos estudios han abordado los beneficios de la vitamina D en la piel y tejidos blandos, pero ninguno ha abordado su relación con la infección de herida quirúrgica singularmente sino en el cómputo global de infecciones nosocomiales¹³⁸.

La relación entre vitamina D e infecciones nosocomiales en pacientes de cirugía no cardíaca, fue abordada por Turan A et al. en el año 2014, en un artículo publicado en la revista *Anesthesia and Analgesia*, en el cual analizaron retrospectivamente en una cohorte de 3.509 pacientes quirúrgicos la relación entre los niveles séricos de vitamina D y la morbilidad y mortalidad hospitalarias. Los resultados obtenidos revelaron que los pacientes con niveles más elevados de vitamina D tenían menos riesgo padecer infecciones nosocomiales, morbilidad cardíaca y mortalidad en general ($p=0.003$)³¹. Sin embargo, recomendaban la realización de un estudio randomizado utilizando suplementos de vitamina D para asegurar esta asociación.

Estos autores, en un estudio previo intentaron demostrar la asociación entre los niveles séricos de vitamina D y los resultados hospitalarios en cirugía cardíaca, no encontrando diferencias significativas. Este hecho parecía deberse a que la cirugía cardíaca suponía una agresión tisular mayor, que podía enmascarar los resultados¹⁴⁷.

Por otro lado, Quaraishi SA et al. publicaron en la revista *JAMA Surgery* un estudio sobre infecciones nosocomiales realizado en pacientes intervenidos de cirugía bariátrica a los que se les había determinado la 25(OH)D en el estudio preoperatorio, comparando una cohorte con niveles menos a 30 ng/mL con otra con niveles >30 ng/mL. Como resultados, obtuvieron que los pacientes con niveles de vitamina D por debajo de 30 ng/mL tenían 3 veces más riesgo de padecer infecciones nosocomiales (odds ratio 3.05, 95% IC 1.34-6.94) que los pacientes con niveles por encima de 30 ng/mL, proponiendo la suplementación con vitamina D como un factor de riesgo modificable²³.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que los pacientes obesos tienen un secuestro de vitamina D en el tejido graso, lo cual debe ser considerado a la hora de interpretar estos resultados^{23,148}.

Hasta la fecha, no se ha publicado ningún estudio sobre la relación entre niveles séricos de vitamina D e infecciones nosocomiales en Cirugía Hepatobiliopancreática.

2. OBJETIVOS

Objetivo principal:

1. Conocer la incidencia de infección nosocomial y las resistencias antibióticas en la sección de Cirugía Hepatobiliopancreática.

Objetivos secundarios:

1. Conocer la prevalencia de hipovitaminosis D en los pacientes quirúrgicos de la sección de Cirugía Hepatobiliopancreática.

2. Estudiar si existe correlación entre los niveles de vitamina D en sangre de los pacientes quirúrgicos intervenidos en la sección de Cirugía Hepatobiliopancreática y las infecciones nosocomiales detectadas durante el ingreso.

3. Estudiar si existen diferencias significativas en cuando a los microorganismos aislados en el cultivo de los pacientes que presentaron una infección nosocomial durante el estudio y sus niveles de vitamina D.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. MATERIAL

3.1.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

Se ha realizado un estudio prospectivo analítico observacional de pacientes sucesivos intervenidos tanto de forma urgente como programada en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Hospital Miguel Servet de Zaragoza entre febrero de 2018 y marzo de 2019.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes ingresados e intervenidos tanto de forma urgente como programada en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Miguel Servet, que hayan sido sometidos a cualquier tipo de intervención sobre el hígado, las vías biliares, la vesícula y el páncreas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes ingresados la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática no intervenidos quirúrgicamente.
- Pacientes ingresados en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y sometidos a intervención quirúrgica de cualquier otra localización que no sea las mencionadas.
- Pacientes intervenidos en Cirugía Mayor Ambulatoria.

El seguimiento de los pacientes se realizó tanto durante su ingreso en planta como durante su seguimiento en Consultas Externas de Cirugía Hepatobiliopancreática, finalizando la recogida de datos en julio de 2019.

Para la realización de este estudio ha sido necesaria la colaboración multidisciplinar de los Servicios de Microbiología, Bioquímica Clínica, Anestesiología, Anatomía Patológica, Radiología y Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Inicialmente, la muestra quedó formada por 322 pacientes, sin embargo, uno de ellos rehusó a que sus datos fueran utilizados en el estudio. Finalmente, hemos realizado un estudio sobre los niveles de vitamina D al ingreso en un total de 321 pacientes que cumplían los criterios de inclusión en el estudio. De ellos se obtuvieron 301 muestras de vitamina D aptas para su utilización. Se produjeron 20 pérdidas en cuanto a muestras se refiere, por encontrarse la muestra coagulada y no ser adecuada, por tanto, para su uso en el estudio. Dado que estos 20 pacientes habían aceptado participar, todos los datos obtenidos de ellos salvo sus niveles de vitamina D fueron utilizados en el análisis estadístico (Figura 6).

Posteriormente, se ha realizado un seguimiento de las infecciones nosocomiales (infección del sitio quirúrgico, bacteriemia asociada a catéter, infección del tracto urinario y neumonía nosocomial) que han presentado estos pacientes durante el postoperatorio y los microorganismos causantes de las mismas tanto durante su estancia en planta como posteriormente en nuestras consultas de Cirugía Hepatobiliopancreática, hasta la finalización del estudio en julio de 2019.

El estudio fue aprobado para su realización por parte del CEICA (Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón) el 17 de enero 2018.

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA MUESTRA DE PACIENTES

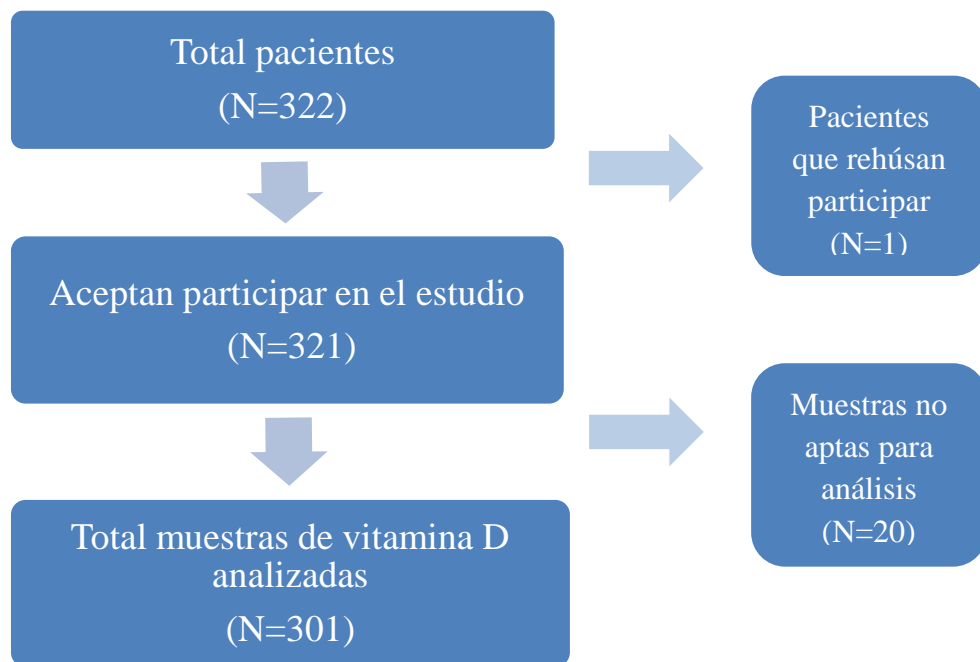


Figura 6: Diagrama de flujo de la muestra de pacientes.

3.1.2. ÁMBITO GEOGRÁFICO

El hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza es un centro hospitalario de tercer nivel, y cubre las áreas de Salud de Aragón I, II, IV y V. Atiende de forma directa a una población aproximada de 530.500 personas y es el centro de referencia en cuanto a la Cirugía Hepatobiliopancreática Tumoral de las provincias de Teruel y Huesca, por lo que la población que cubre son unos 800.000 habitantes en total.

3.1.3. DURACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se inició en febrero de 2018, finalizando el mismo en marzo de 2019 y prolongándose la recogida de datos para la Tesis Doctoral hasta Julio de 2019, con el posterior seguimiento ambulatorio de los pacientes en la consulta.

3.1.4. MATERIAL HUMANO

Los pacientes fueron informados individualmente de los objetivos del estudio y les fue entregado un consentimiento informado para la utilización de sus datos. La participación fue masiva, obteniendo una respuesta negativa tan solo en un caso.

Todos los pacientes están incluidos en el listado. Todos los datos referentes al paciente, así como los aspectos relacionados con la técnica quirúrgica y las infecciones se incluyeron en una base de datos diseñada para el estudio.

3.1.5. RECOGIDA DE DATOS

Se ha realizado una base de datos en soporte informático en la que se recogen con carácter prospectivo entre otras muchas variables, los datos demográficos del paciente, los antecedentes personales, los datos clínicos y analíticos, fecha de intervención, infecciones, etc.

La base de datos fue objeto de anonimizada desde el primer momento para garantizar la privacidad de los pacientes de cara al análisis estadístico, siendo únicamente la investigadora principal la que conoce los números de historia de los pacientes.

3.2. METODOLOGÍA

3.2.1. METODOLOGÍA CLÍNICA

Todos los casos que cumplían los criterios de inclusión fueron analizados individualmente, bien en la sesión clínica diaria de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática, bien en el Comité Multidisciplinar de Tumores en el caso de tratarse de patologías neoplásicas.

En todo momento se ha mantenido el secreto profesional en cuanto a los datos de los pacientes se refiere siendo escrupulosamente cuidadosos en el manejo de los mismos.

3.2.1.1. ESTUDIO PREOPERATORIO

Todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión recibieron un consentimiento informado de participación en el estudio cuando ingresaban en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Hospital Miguel Servet.

Una vez aceptada la participación, se les realizaba una analítica de sangre utilizando un perfil PES especialmente diseñado para el estudio, con la numeración 917. Este perfil incluía: Sección de Bioquímica General: Glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, proteínas totales, albúmina, GOT, GPT; Sección de Cromatografía líquida: 25(OH) VIT D; Sección de Hematimetría: Hemograma: leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, linfocitos, neutrófilos%, eosinófilos %, basófilos%, monocitos %, linfocitos%, hematíes, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración de Hb corpuscular media, anchura de distribución eritrocitaria, plaquetas, volumen plaquetar medio; Sección de hemostasia: INR, tiempo de cefalina, ratio TTPA, tiempo de protrombina, actividad de protrombina y fibrinógeno derivado.

Para la obtención de estas determinaciones, se realizaba una extracción de sangre venosa por parte de la enfermería de la planta y posteriormente era incluida en 2 tubos marrones con un gel separador específicos para determinaciones de Bioquímica, 1 tubo de color malva con EDTA K₃ específico para hemograma y 1 tubo de color azul celeste que contiene citrato sódico para realizar determinaciones de coagulación. Las determinaciones de bioquímica se realizan en suero y las de hemograma y coagulación en plasma.

La determinación de vitamina D, se realizó en suero mediante el dispositivo Alinity i ® y el 25-OH Vitamin D Reagent Kit. Este método consiste en un inumnoanálisis de acción retrasada de un paso para la determinación cuantitativa de 25-hidroxivitamina D en suero y plasma humanos utilizando la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas. El procedimiento, como hemos mencionado antes en el apartado “Sistemas de Medida”, consiste en una reacción

quimioluminiscente que nos permite medir los niveles de vitamina D tras ser ésta desplazada de su proteína transportadora.

El estudio preoperatorio en el caso de los pacientes con patología neoplásica se realizó según los protocolos del comité de tumores específico.

3.2.1.2. TÉCNICA QUIRÚRGICA

Todos los pacientes fueron valorados por parte del servicio de Anestesia antes de realizar las intervenciones, bien en consulta programada o inmediatamente antes de la intervención en el caso de cirugía urgente y les fue entregado el consentimiento de técnicas anestésicas.

Asimismo, previo a la intervención recibieron el consentimiento informado de la cirugía según está protocolizado en nuestro centro.

Los pacientes permanecieron en ayunas 8 horas antes de la intervención quirúrgica, salvo en casos de cirugía de extrema urgencia. Se realizó profilaxis antibiótica, según el protocolo de nuestro centro con (ID. Protocolo Z2-051-18. Actualizado 09/2019) (Tabla 21).

La anestesia fue general en todos los casos, en algunos pacientes, en función del criterio del anestesiólogo responsable, se procedió a la colocación del catéter epidural para analgesia intra/postoperatoria.

Durante el procedimiento quirúrgico, se registraron en los documentos de anestesia los fármacos utilizados en la inducción y en el mantenimiento anestésico, así como el uso de hemoderivados y vasopresores, que fue registrado en nuestro estudio tanto en quirófano como en UCI.

En cuanto a las intervenciones, en el caso de las vesículas y las revisiones de vía biliar, se realizaron mediante laparoscopia según técnica Americana o Francesa o bien mediante laparotomía subcostal derecha, según las comorbilidades del paciente y a criterio del cirujano.

Las resecciones hepáticas se llevaron a cabo según los criterios anatómicos de Couinaud y desde el año 2000, el Comité Científico de la IHPBA (International Hepato-Pancreato Biliary Association) aprobó la clasificación de Brisbane que es nuestra base actual.

La incisión varía según la anatomía del enfermo. Se realiza laparotomía subcostal derecha ampliada a izquierda de la línea media del paciente cuando es preciso; o mediante la incisión en “J” descrita por Makuuchi.

Las intervenciones sobre el páncreas se realizaron mediante laparotomía subcostal derecha ampliada a izquierda en caso de ser necesario. En algunas resecciones de cuerpo-cola pancreática se utilizó la vía laparoscópica.

Tras la intervención quirúrgica, los pacientes ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos, en la Unidad de Reanimación o en la planta de Cirugía General dependiendo del procedimiento y las comorbilidades del paciente. En el postoperatorio inmediato se controló la estabilidad hemodinámica del paciente, así como la dinámica respiratoria, y valoración y tratamiento del dolor postoperatorio a través de fármacos por vía sistémica o epidural.

Tabla 21: Protocolo de profilaxis antibiótica en Cirugía General y Digestiva del Hospital Miguel Servet de Zaragoza		
TIPO DE CIRUGÍA	PROFILAXIS ANTIBIÓTICA	PROCEDIMIENTOS
LIMPIA	No precisa	Tiroides, paratiroides, suprarrenal, esplenectomía, mama, hernioplastia
	Amoxicilina-clavulánico 2g En alérgicos: Gentamicina 240mg+Metronidazol 1500 mg Alternativa: Tobramicina+Metronidazol o Fosfomicina 4g (esplénica, hernia, mama)	Si factores de riesgo o implantes-mallas
LIMPIA-CONTAMINADA	Amoxicilina-clavulánico 2g En alérgicos: Gentamicina 240mg+Metronidazol 1500 mg Alternativa: Tobramicina+Metronidazol	Colecistectomía, bariátrica, colorectal programada (simple), hepática simple, apendicectomía, hemorragia digestiva
CONTAMINADA	Cefuroxima 1500 mg+Metronidazol 1500mg En alérgicos: Gentamicina 240mg+Metronidazol 1500 mg o Tobramicina+Metronidazol	Esofaguetomía, gastrectomía, proctología compleja, traumatismo penetrante, colecistitis aguda, intestino delgado compleja.

Tabla 21: Protocolo de profilaxis antibiótica en Cirugía General y Digestiva del Hospital Miguel Servet de Zaragoza.

3.2.1.3. SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO

Tras la realización de la intervención, se monitorizaron diariamente todas las infecciones sufridas por los pacientes durante el postoperatorio tanto inmediato como en la consulta programada de seguimiento postquirúrgico.

El diagnóstico de las infecciones se realizó, como ya hemos mencionado, según los criterios del CDC como se realiza de manera habitual en el servicio de Medicina Preventiva de nuestro centro que actualmente utiliza el protocolo del estudio EPINE para la vigilancia de las infecciones nosocomiales^{92,88}.

Es necesario puntualizar, que en el estudio EPINE, las infecciones de sitio quirúrgico en Cirugía Hepatobiliopancreática tienen un periodo de seguimiento para su detección y diagnóstico de 30 días. En el caso de nuestro estudio, este periodo se limitó a la primera consulta tras la cirugía, que suele tener lugar aproximadamente 4 semanas tras el seguimiento, coincidiendo así con el periodo considerado por el servicio de Medicina Preventiva de nuestro centro.

Tras el diagnóstico de infección, las muestras fueron procesadas en el laboratorio de Microbiología del Hospital Miguel Servet con acreditado de calidad y seguridad europeo NORMA UNE-EN-ISO 15189.

A continuación, resumiremos la técnica de obtención y procesamiento de las muestras según el tipo de infección, las cuales se encuentran en su protocolo correspondiente disponible en la INTRANET del Servicio Aragonés de Salud.

-INFECCIÓN DE HERIDA QUIRÚRGICA PTA-60 Z2(E)M L-MB. REVISIÓN D (30/11/2018)

El diagnóstico microbiológico se basa en la tinción de Gram y cultivo cualitativo y semicuantitativo de muestras de líquido ascítico, peritoneal, biopsias y prótesis en los medios de cultivo adecuados cuyo procesamiento debe realizarse en el menor tiempo posible.

El tipo de muestras que se determinan son biopsias, prótesis y líquidos orgánicos (ascítico, bilis y peritoneal). Estas muestras deben recogerse en un tubo estéril de boca ancha, una jeringa sin aguja o en frascos de hemocultivo.

La toma de muestras se realiza en la planta hospitalaria, en quirófanos o en consultas por el personal sanitario correspondiente existiendo un Manual de Toma de Muestras (PTP-08_Z2(E)M_L) a su disposición.

El líquido peritoneal, se procesará dependiendo del recipiente donde ha sido obtenido, en el medio BACTEC si se ha obtenido en frasco de hemocultivo o en un portaobjetos para tinción de Gram.

Las prótesis biliares se añaden directamente a un caldo de enriquecimiento y se incuban en aerobiosis a 35- 37°C durante 48 h tras las cuales se hace la siembra en medios sólidos.

La siembra consiste en poner el contacto la muestra con los agares seleccionados para el cultivo: agar MacConkey, agar sangre, agar chocolate, agar Schaedler, agar Sabouraud, caldo tioglicolato y BDS. Todo el proceso de manipulación de la muestra se realiza en cabina de seguridad biológica (EQ-Z2(E)M_L-MB-604).

La identificación de los microorganismos más habituales de la sección de Exudados y las levaduras se realiza mediante espectrofotometría de masas (EM Maldi-tof) según PTA- 50_Z2(E)M_L-MB.

La sensibilidad antibiótica se realiza según el procedimiento “Identificación y sensibilidad antibiótica por método automatizado microscan walkaway” (PTA-51_Z2(E)M_L-MB).

-INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO-UROCULTIVOS: PTA-59 Z2(E)M L-MB. REVISIÓN F (24/01/2019)

El procedimiento de recepción de las muestras de orina y los criterios de aceptación y rechazo vienen definidos en el protocolo PTP 02_Z2(E)M_L-MB “Recepción de muestras Laboratorio Microbiología”

La toma de muestras se realiza según el protocolo PTP-08_Z2(E)M_L “Manual de toma de muestras de Microbiología”.

El transporte se realiza según lo indicado en PTP-02_Z2(E)M_L “Preanalítica Hospital” y PTP-01_Z2(E)M_L “Preanalítica Periféricos”.

La muestra de orina se obtiene por parte del paciente o de la enfermería, en un frasco estéril de boca ancha y cierre a rosca. De este recipiente se obtiene mediante un sistema de vacío en un tubo estéril con una mezcla de ácido bórico, formato de sodio y borato de sodio liofilizados, la cantidad suficiente de muestra para realizar el análisis.

A su llegada al laboratorio se realiza una siembra manual o mecánica mediante el sembrador “WASP” según DE-Z2(E)M_L-MB-103 WASP “Guía rápida”, de una cantidad de 0.01 mL en agar cromogénico, que permite la identificación presuntiva de los patógenos urinarios más frecuentes.

Contiene dos sustratos cromogénicos:

-X-gluc, dirigido a la β -glucosidasa permitiendo la identificación presuntiva de enterococos

-Red-gal, escindido por la β -galactosidasa permitiendo la detección de *E. coli*, que posteriormente es confirmada por la prueba de indol.

La escisión de ambos cromógenos ocurre en presencia de enterobacterias (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp.).

Puesto que el medio también contiene triptófano que actúa como triptófano desaminasa (TDA) permite detectar la presencia de (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp.)

Las placas tras ser inoculadas se incuban a $35\pm 1^{\circ}\text{C}$ durante al menos 18 horas.

-NEUMONÍA NOSOCOMIAL-DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE INFECCIÓN RESPIRATORIA EN ESPUTO. PTA-68 Z2(E)M L-MB REVISIÓN B (10/01/2019)

Para la detección de infección respiratoria en esputo, éste debe ser obtenido por expectoración espontánea resultado de un golpe de tos profunda y contener secreciones purulentas representativas del tracto respiratorio inferior. La muestra debe ser almacenada en un tubo estéril de boca ancha.

Deben desecharse los esputos compuestos por saliva o secreciones postnasales. El esputo inducido, obtenido por la inhalación de NaCl al 3% mediante un nebulizador ultrasónico, tiene su principal indicación para la detección de *Pneumocystis jiroveci* y *M. tuberculosis* (ambas técnicas fuera del alcance de este procedimiento).

Para el resto de los microorganismos su utilidad es dudosa pero es útil en los casos en los que los pacientes no pueden expectorar y en los que, o no se realiza, o no procede realizar una broncoscopia

El diagnóstico microbiológico se basa en la tinción de Gram y cultivo de muestra, en los medios de cultivo agar CNA, agar chocolate, agar MacConkey, agar Sabouraud (si se solicitan Hongos) y agar GVPC (Agar *Legionella*, si se solicita *Legionella* o *Nocardia*).

La tinción de Gram en las secreciones del tracto respiratorio inferior es de enorme utilidad ya que proporciona información inmediata para orientar el diagnóstico etiológico y el tratamiento antibiótico inicial. Una evaluación adecuada de la tinción de Gram de la muestra es crítica para asegurar que se procesan muestras de calidad.

Como medios de cultivo se utilizan:

-Agar CNA: Para la discriminación y aislamiento de las bacterias gram positivas, impidiendo el crecimiento de las gram negativas, por la adición de ácido nalidíxico y colistina. Además se puede añadir un disco de Optoquina en el primer campo para identificar la presencia de *S. pneumoniae*.

-Agar chocolate: Es un medio de cultivo usado para el crecimiento de cepas exigentes pertenecientes a los géneros *Haemophilus*, *Moraxella*, *Streptococcus* y *Neisseria* encontrados en muestras clínicas.

-Agar McConkey: Es un medio selectivo con cristal violeta para detección de Enterobacterias y otros bacilos gram negativos. Detecta la fermentación de la lactosa mediante un viraje de color a rojo neutro.

-Agar Saboureaud-Cloranfenicol: Es un medio utilizado para el crecimiento selectivo de levaduras y hongos filamentosos. Contiene elevado contenido de glucosa y cloranfenicol además de un pH ácido que favorece el crecimiento de hongos sobre las bacterias.

-Agar GPVC (*Legionella*): Es un medio selectivo desarrollado para el aislamiento a partir de muestras respiratorias de la mayoría de especies de *Legionella*, sobre todo de aquellas responsables de infecciones como *Legionella pneumophila*.

La identificación de los microorganismos más habituales y las levaduras se realiza mediante espectrofotometría de masas (EM Maldi-tof) según PTA- 50_Z2(E)M_L-MB.

La identificación de *S. pneumoniae* además de por Maldi-tof también se puede realizar mediante la Optoquina (5µg) siguiendo el procedimiento descrito en PTA-56_Z2(E)M_L-MB.

La sensibilidad antibiótica se realiza según el procedimiento PTA-51_Z2(E)M_L-MB.

-BACTERIEMIA ASOCIADA A CATÉTER: CULTIVO DE CATÉTERES VASCULARES. CULTIVOS SUPERFICIALES DE PIEL Y CONEXIONES.PTA-72_Z2(E)M_L-MB REVISIÓN B (06/03/2019)

El cultivo semicuantitativo de punta del catéter (Técnica de Maki) es el utilizado en la mayoría de laboratorios debido a su sencillez. Ofrece información sobre la colonización de la superficie externa del catéter y siempre deberá enviarse junto con hemocultivos para diagnosticar la bacteriemia relacionada con su uso (BRC). La muestra de la punta del catéter deberá enviarse en un bote de boca ancha. El cultivo semicuantitativo de la punta del catéter se realizará según la técnica de Maki¹³¹⁻¹³³.

Los cultivos superficiales de piel y conexión de catéter constituyen un método conservador de diagnóstico de infección relacionada con catéter. Esta técnica ofrece un elevado valor predictivo negativo y evalúa de manera conjunta la posible colonización intraluminal y extraluminal del catéter. El frotis de catéter y conexiones se realiza mediante una torunda¹³¹⁻¹³³.

El estudio del tiempo diferencial de positividad del o los hemocultivos extraídos a través de las luces del catéter y de vía periférica constituye un método aceptado para diagnóstico de bacteriemia relacionada con el catéter vascular sin retirada del mismo¹³¹⁻¹³³.

La identificación de los microorganismos se realiza mediante técnicas de proteómicas y/o pruebas fenotípicas y bioquímicas complementarias según PTA-56_Z2(E)M_L-MB.

3.2.2. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

3.2.2.1. PARÁMETROS ANALIZADOS. CODIFICACIÓN DE DATOS

Las variables estudiadas se numeraron correlativamente, así como sus posibles respuestas. Todas las variables fueron independientes o aisladas, sin existir respuestas coincidentes dentro de la misma variable.

Tras valorar todos los parámetros se llevó a cabo una codificación general con 106 variables. Se realizó una ficha en soporte informático en la que se recogen todas estas variables, resumidas en estos apartados:

A. DATOS DE FILIACIÓN DEL PACIENTE

B. DATOS DE COMORBILIDAD DEL PACIENTE

C. DATOS DE VITAMINA D

D. DATOS DE DIAGNÓSTICO/TRATAMIENTO

E. DATOS DE PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

F. DATOS DE ESTANCIA HOSPITALARIA

G. DATOS DE RESULTADOS HOSPITALARIOS

H. DATOS DE INFECCIÓN DEL SITIO QUIRÚRGICO

I. DATOS DE INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

J. DATOS DE NEUMONÍA NOSOCOMIAL

K. DATOS DE BACTERIEMIA ASOCIADA A CATÉTER

L. DATOS DE CULTIVOS

M. DATOS DE SENSIBILIDADES Y RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS

Para facilitar la recogida de datos se crearon dos tipos de soporte, uno en papel y otro informático (Base de datos Microsoft® Excel 2010 para Windows® 8 número de ID del producto: 00260-018-0000106-48968).

3.2.2.2. PROTOCOLO ESTADÍSTICO

La recogida de datos ha sido metódica y exhaustiva, constituyendo una ficha de recogida de datos que se expone a continuación.

A. DATOS DE FILIACIÓN DEL PACIENTE

- Número de Historia Clínica
- Sexo:
 - Mujer: 1
 - Hombre: 2
- Fecha de nacimiento

B. DATOS DE COMORBILIDAD DEL PACIENTE

- Diabetes
 - Si: 1
 - No: 2
- Hipertensión arterial
 - Si: 1
 - No: 2
- EPOC
 - Si: 1
 - No: 2
- ¹Obesidad
 - Si: 1
 - No: 2
- ²Desnutrición proteica
 - Si: 1
 - No: 2
- Neoplasias
 - Si: 1
 - No: 2
- Insuficiencia renal crónica
 - Si: 1
 - No: 2
- Ingreso en los últimos meses
 - Si: 1
 - No: 2
- Procedencia de residencia
 - Si: 1
 - No: 2

¹ Definimos como obesos a aquellos pacientes con un IMC igual o superior a 30, según las recomendaciones actuales de la Organización Mundial de la Salud.

² Hemos definido la desnutrición/malnutrición proteica, basándonos en el IMC de los pacientes y de sus niveles de proteínas totales y albúmina. En todos los casos se trataba de una condición secundaria a su patología de base bien fuera tumoral o de otra índole.

- ASA
 - ASA I: 1
 - ASA II: 2
 - ASA III: 3
 - ASA IV:4

- ³Índice de Charlson¹⁴⁹
 - 0
 - 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - 5

C. DATOS DE VITAMINA D

- Niveles de 25(OH)D sérica
- Suplementación
 - Si: 1
 - No: 2

D. DATOS DE DIAGNÓSTICO/TRATAMIENTO

- Grupo:
 - Hígado y vías biliares: 1
 - Páncreas: 2
 - Vesícula: 3
 - Duodeno: 4
- Diagnóstico:
 - Metástasis hepática: 1
 - Quistes hepáticos: 2
 - Hepatocarcinoma:3
 - Colangiocarcinoma: 4
 - Lesión vía biliar: 5
 - Neoplasia cabeza páncreas: 6
 - Neoplasia cuerpo-cola páncreas: 7
 - Pancreatitis: 8
 - Colelitiasis: 9
 - Colecistitis: 10
 - Neoplasia duodeno y ampolla duodenal: 11

- Tipo de intervención
 - Segmentectomía: 1

³ El índice de Charlson es un índice de valoración de riesgo quirúrgico descrito en 1987, que define diversas condiciones clínicas que predicen la mortalidad a un año. Consta de 19 comorbilidades predefinidas a las que se les asigna un valor.

- Hepatectomía menor: 2
- Hepatectomía mayor (>3 segmentos): 3
- Duodenopancreatectomía cefálica: 4⁴
- Pancreatectomía corporo- caudal: 5
- Pancreatectomía total: 6
- Colectomía: 7
- Esplenectomía: 9
- Sutura perforación y derivación digestiva: 10
-

E. DATOS DE PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

- Tipo de cirugía
 - Urgente: 1
 - Programada: 2
- Abordaje:
 - Abierto: 1
 - Laparoscópico: 2
- Duración (minutos)
- ⁴Índice de NNIS⁴
 - 0
 - 1
 - 2
 - 3
 - 4
- Transfusiones
 - Si: 1
 - No: 2
- Vasopresores
 - Si: 1
 - No: 2
- Drenaje
 - Si: 1
 - No: 2
- Portador de prótesis en vía biliar
 - Si: 1
 - No: 2

F. DATOS DE ESTANCIA HOSPITALARIA

- Fecha de ingreso
- Fecha de intervención
- Fecha de alta
- Ingreso en UCI
 - Si: 1
 - No: 2

⁴El índice de NNIS viene definido, como se ha mencionado anteriormente, por la escala de riesgo de ASA, el grado de contaminación de la cirugía, la duración de la misma y el tipo de abordaje (abierto/laparoscópico).

- Estancia en UCI (días)
- Estancia total (días)

G. DATOS DE RESULTADOS DE RESULTADOS HOSPITALARIOS

- Reingreso
 - Si: 1
 - No: 2
- Reintervención
 - Si: 1
 - No: 2
- ⁵Clasificación de Clavien y Dindo¹⁵⁰
 - 0
 - 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - 5
- Mortalidad
 - Si: 1
 - No: 2
- Infección nosocomial
 - Si: 1
 - No: 2

H. DATOS DE INFECCIÓN DE SITIO QUIRÚRGICO

- Tipo
 - Superficial: 1
 - Profunda: 2
 - Órgano-cavitaria: 3
- Cultivo
 - Si: 1
 - No: 2
- Agentes

I. DATOS DE INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

- Sondaje
 - Si: 1
 - No: 2
- Duración del sondaje (días)

⁵ Consideramos complicaciones postoperatorias a aquellas acontecidas entre la intervención y el seguimiento postoperatorio hasta la finalización del estudio en julio de 2019 y definidas por la *clasificación de Clavien y Dindo* en 2009. Hemos considerado como complicaciones “mayores” (grados III, IV y V de la *Clasificación de Clavien y Dindo*), a la insuficiencia hepática, sangrado postoperatorio y a la fístula biliar/absceso intraabdominal, requiriesen o no de intervencionismo radiológico y/o quirúrgico; y como complicaciones “menores” (grados I y II de la *Clasificación de Clavien y Dindo*) al síndrome febril (incluida FOD), infección de herida quirúrgica superficial, neumonía nosocomial, bacteriemia asociada a catéter, neumonía nosocomial e íleo postoperatorio, que no requirieron de intervencionismo radiológico ni quirúrgico.

- Cultivo
 - Si: 1
 - No: 2
- Agentes

J. DATOS DE NEUMONÍA NOSOCOMIAL

- Ventilación mecánica invasiva
 - Si: 1
 - No: 2
- Cultivo
 - Si: 1
 - No: 2
- Agentes

K. DATOS DE BACTERIEMIA ASOCIADA A CATÉTER

- Vía central
 - Si: 1
 - No: 2
- Tiempo de permanencia (días)
- Cultivo
 - Si: 1
 - No: 2
- Agentes

L. DATOS DE CULTIVOS

- Número de historia clínica
- Tipo de muestra
 - Sangre: 1
 - Orina: 2
 - Herida: 3
 - Catéter: 4
 - Esputo: 5
 - Punción: 6
 - Prótesis: 7
 - Exudado: 8
 - Ascitis: 9
- Germen
 - *Escherichia coli*: 1
 - *Klebsiella* spp.: 2
 - *Pseudomonas* spp. : 3
 - Otros gram negativos (*Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Haemophilus* spp. y otros gram negativos menos prevalentes): 4
 - *Enterococcus* spp.: 5
 - *Streptococcus* spp.: 6
 - *Staphylococcus aureus* y Otros *Staphylococcus*: 7

- Otros gram positivos (*Corynebacterium* spp. y otros gram positivos menos prevalentes): 8
- *Candida*: 9

M. DATOS DE SENSIBILIDADES Y RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS
(Sensible: 1; Intermedio: 2; Resistente: 3)

- Betalactámicos
 - Ampicilina/Amoxicilina
 - Ampicilina/Sulbactam
 - Amoxicilina/Clavulámica
 - Aztreonam
 - Cloxacilina
 - Ertapenem
 - Imipenem
 - Meropenem
 - Penicilina
 - Piperacilina
 - Piperacilina/Tazobactam
- Aminoglucósidos
 - Amikacina
 - Gentamicina
 - Estreptomina
 - Tobramicina
 - Sulfamidas
 - Trimetoprim-sulfametoxazol
- Macrólidos
 - Azitromicina
 - Claritromicina
 - Eritromicina
 - Tetraciclinas
 - Minociclina
 - Tigeciclina
 - Otras tetraciclinas
- Oxazolidionas
 - Metronidazol
- Lincosamidas
 - Clindamicina
- Quinolonas
 - Ciprofloxacino
 - Levofloxacino
 - Norfloxacino
- Cefalosporinas de 1ª Generación
 - Cefalotina
- Cefalosporinas de 2ª Generación
 - Cefoxitina
 - Cefuroxima

- Cefalosporinas de 3^a Generación
 - Cefotaxima
 - Ceftacidina
- Cefalosporinas de 4^a Generación
 - Cefepime
- Polimixinas
 - Colistina
- Lipopéptidos
 - Daptomicina
- Fosfonatos
 - Fosfomicina
- Glucopéptidos
 - Teicoplanina
 - Vancomicina

3.2.2.3. PROGRAMA ESTADÍSTICO

Todos los datos recogidos en la base de datos creada en Excel se han exportado a una base de datos creada con el programa Statistical Package for the Social Sciences[®] SPSS versión 15.0 para Windows[®].

Todos los cálculos estadísticos se han realizado utilizando esta base de datos y el software estadístico R versión 3.1.3. ([www. https://www.r-project.org/](http://www.https://www.r-project.org/)).

3.2.2.4. ESTUDIO ESTADÍSTICO

El cálculo del tamaño muestral vino determinado por la capacidad de reclutamiento del Servicio de Cirugía Hepatobiliar, que en un principio era desconocida al inicio del estudio, dado los múltiples condicionantes de tiempo y espacio en cuanto a programación quirúrgica y disponibilidad de quirófanos se refiere.

Los resultados se han analizado estadísticamente para estudiar la significación de todos y cada uno de los datos obtenidos y obtener conclusiones con un alto grado de fiabilidad.

Durante el proceso de recogida de datos, se ha empleado una cuidadosa técnica metodológica para reducir al mínimo los posibles errores, que pudieran influir tanto en el grado de confianza como en los resultados.

Una vez introducidos los diferentes parámetros en la base de datos, los resultados se analizan primero de forma descriptiva y posteriormente como variables independientes, para obtener así el estudio inferencial, utilizando la correspondiente correlación según la naturaleza, tanto cualitativa como cuantitativa de cada variable.

Se ha asumido un nivel de significación α de 0.05¹⁵¹.

La redacción y confección de la presente tesis se ha realizado siguiendo las recomendaciones del Consejo de Editores de Biología¹⁵².

3.2.2.4.1. Estadística Descriptiva

En la estadística descriptiva, hemos procedido en primer lugar a la descripción de las variables, diferenciando las cuantitativas de las cualitativas.

3.2.2.4.1.1. Variables cuantitativas

Respecto a las variables cuantitativas se ha obtenido una descripción de todas ellas mediante el cálculo de una medida de tendencia central (media [X] o mediana [Me]) y su medida de dispersión correspondiente (desviación típica [DT]) con un intervalo de confianza del 95%. Para emplear una u otra, hemos valorado la distribución de dicha variable con respecto a la “normal” mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Si la variable sigue la “normal” (p valor $p > 0.05$) hemos empleado como medida de tendencia central la media y como medida de dispersión la desviación típica. En caso contrario (p valor < 0.05) hemos empleado como medida de tendencia central la mediana y como medida de dispersión el rango intercuartílico [RI]¹⁵¹.

3.2.2.4.2. Variables cualitativas

Las variables cualitativas o categóricas se han representado mediante la distribución de frecuencias en sus categorías.

En las variables categóricas dicotómicas (SI/NO) solo se presenta una de las categorías, generalmente “SI”.

3.2.2.4.2. Estadística inferencial

En cuanto a la estadística inferencial, para la comparación de dos variables cuantitativas continuas, se ha utilizado la t de Student-Fisher o el Mann-Whitney U test y ANOVA o el Kruskal-Wallis H test, cuando se trataba de 3 variables.

Para el análisis de las variables categóricas, se ha utilizado la prueba de Chi Cuadrado con corrección de continuidad o corrección de Yates.

Cuando la variable de agrupación tenía 3 categorías las comparaciones entre medias se realizaron mediante análisis de la varianza (ANOVA) para variables continuas. Las comparaciones apareadas (post-hoc) se realizaron por el método de Tukey para variables paramétricas o mediante Benjamini & Hochberg si la variable explicativa no tenía distribución normal.

Finalmente, como test de regresión logística hemos utilizado la Odds Ratio siendo la variable dependiente la ocurrencia/ausencia del evento de interés y la/s variables independientes aquellas que se consideraron de interés. Para calcular la significación de cada coeficiente del modelo se utilizó el estadístico de Wald.

3.2.3. METODOLOGÍA INFORMÁTICA

3.2.3.1 .HARDWARE

Para todos los trabajos informáticos se ha empleado un ordenador personal Hewlett Packard Company Intel[®] Core[™] i7 ENVY.

3.2.3.2. SOFTWARE

3.2.3.2.1. Texto

La transcripción del presente trabajo se ha realizado mediante el programa de tratamiento de textos Microsoft[®] Word 2010 para Windows 8[®] número de ID 02260-0128-0000106-48968.

3.2.3.2.2. Estadística

El trabajo estadístico se ha realizado con el programa Statistical Package for the Social Sciences[®] SPSS versión 15.0 para Windows[®] y el software estadístico R versión 3.1.3.

3.2.3.2.3. Gráficos

Para su confección se ha utilizado el Statistical Package for the Social Sciences[®] SPSS versión 15.0 para Windows[®].

4. RESULTADOS

4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

4.1.1. DATOS DE FILIACIÓN. DATOS DE COMORBILIDAD

Tabla 22: Datos de filiación y de comorbilidad de la muestra	
	Casos, N(Me±DT) Casos, n(%)
Datos de filiación	N=321 (100%)
Edad (años)	321 (65.0±13.1)
Sexo (n=321)	
Hombre	178 (55.5%)
Mujer	143 (44.5%)
Datos de comorbilidad	N=321 (100%)
Diabetes	63 (19.6%)
Hipertensión	155 (48.3%)
EPOC	27 (8.41%)
Cardiopatía	55 (17.1%)
Obesidad	85 (26.5%)
Desnutrición	117 (36.6%)
Insuficiencia renal crónica	16 (4.98%)
Neoplasias	170 (53.1 %)
Ingreso últimos 18 meses	224 (69.8%)
ASA:	
1	48 (15.0%)
2	161 (50.2%)
3-4	112 (34.9%)
Charlson:	
0	23 (7.19%)
1	22 (6.88%)
2	16 (5.00%)
3	37 (11.6%)
+4	222 (69.4%)

Tabla 22: Datos de filiación y de comorbilidad de la muestra.

La muestra quedó constituida por 321 pacientes, 178 hombres (55.5%) y 143 mujeres (44.5%) con una media de edad de 65±13.1 años.

Respecto a las comorbilidades, 63 pacientes (19.6%) eran diabéticos, 155 (48.3%) eran hipertensos, 27 (8.41%) tenían EPOC, 55 (17.1%) eran cardiopatas, 85 (26.5%) eran obesos, 117 (36.6%) presentaban desnutrición proteica, 16 (4.98%) presentaban insuficiencia renal crónica, 170 (53.1%) tenían antecedentes neoplásicos y 224 (69.8%) habían sido ingresados en un centro sanitario en los últimos 18 meses.

El riesgo ASA era de 1 en 48 (15.0%), de 2 en 161 (50.2%) y de 3-4 en 112 (34.9%). En cuanto al índice de Charlson, era de 0 puntos en 23 pacientes (7.19%), de 1 punto en 22 pacientes (6.88%), de 2 puntos en 16 (5.00%), de 3 puntos en 37 (11.6%) y mayor de 4 puntos en 222 (69.4%).

4.1.2. DATOS DE VITAMINA D

Tabla 23: Datos de vitamina D de la muestra	
	Casos, N (Me±DT) Casos, n (%)
Datos de vitamina D	N=301 (100%)
Concentración sérica de vitamina D	301 (38.3±24.6)
<50 nmol/l	229 (76.1%)
50-75 nmol/l	51 (16.9%)
>75 nmol/l	21 (6.98%)
Terciles de vitamina D	
[8.8,25.5]	102 (33.9%)
(25.5,43.3]	99 (32.9%)
(43.3,233]	100 (33.2%)
Suplementación	(5.61%)

Tabla 23: Datos de vitamina D de la muestra.

En cuanto a la concentración sérica de vitamina D de las 301 muestras analizadas, la media fue de 38.3±24.6 nmol/l. 229 pacientes (76.1%) presentaban niveles inferiores a 50 nmol/l concordantes con una deficiencia de vitamina D, 51 (16.9%) presentaban niveles entre 50 y 75 nmol/l concordantes con una insuficiencia de vitamina D y 21 (6.98%) tenían niveles superiores a 75 nmol/l compatibles con una concentración sérica normal.

4.1.3. DATOS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Tabla 24: Datos de diagnóstico, tratamiento y procedimiento de la muestra	
Datos de diagnóstico	
Grupo diagnóstico	N=321 (100%)
Hígado y vías biliares	133 (41.6%)
Páncreas	64 (20.0%)
Vesícula	121 (37.7%)
Duodeno	3 (0.94%)
Diagnóstico	N=321 (100%)
Metástasis hepática	81 (25.2%)
Quistes hepáticos	21 (6.54%)
Hepatocarcinoma	16 (4.98%)
Colangiocarcinoma	18 (5.61%)
Colecistitis	23 (7.17%)
Colelitiasis	99 (30.8%)
Lesion vía biliar	5 (1.56%)
Neoplasia cabeza páncreas	38 (11.9%)
Neoplasia páncreas cuerpo-cola	13 (4.05%)
Pancreatitis	3 (0.94%)
Neoplasia de duodeno y ampolla duodenal	4 (1.25%)
Datos de tratamiento	
	N=321 (100%)
Segmentectomía	41 (12.77%)
Hepatectomía menor	36 (11.21%)
Hepatectomía mayor	41 (12.8%)
Duodenopancreatectomía cefálica	31 (9.66%)
Pancreatectomía corporocaudal	10 (3.11%)
Pancreatectomía total	5 (1.56%)
Colecistectomía	122 (38.0%)
Esplenectomía	1 (0.31%)
Sutura perforación+derivación digestiva	6 (1.87%)
Laparotomía exploradora	28 (8.72%)

Tabla 24: Datos de diagnóstico, tratamiento y procedimiento de la muestra.

Respecto al diagnóstico, en cuanto a grupo diagnóstico, 133 pacientes (41.6%) presentaban patología del hígado y las vías biliares, 64 (20.0%) presentaban patología pancreática, 121 (37.7%) presentaban patología vesicular y solamente 3(0.94%) duodenal.

Atendiendo al diagnóstico, 81 pacientes (25.2%) presentaban metástasis hepáticas, 21 pacientes (6.54%) quistes hepáticos, 16 (4.98%) hepatocarcinoma, 18 (5.61%) colangiocarcinoma, 23 (7.71%) colecistitis, 99 (30.8%) coledocistitis, 5 (1.56%) lesión en vía biliar, 38 (11.9%) neoplasia de cabeza de páncreas, 13 (4.05%) neoplasias de cuerpo-cola de páncreas, 3 (0.94%) pancreatitis y 4 (1.25%) neoplasias de duodeno y ampolla duodenal.

En cuanto al tratamiento, se realizaron 41 (12.77%) segmentectomías, 36 (11.21%) hepatectomías menores, 41 (12.8%) hepatectomías mayores, 31 (9.66%) duodenopancreatectomías cefálicas, 10 (3.11%) pancreatectomías corporocaudales, 5 pancreatectomías totales (1.56%), 1 esplenectomía (0.31%), 6 suturas de perforación y derivación digestiva¹ y 28 laparotomías exploradoras (8.72%).

4.1.4. DATOS DE PROCEDIMIENTO

Tabla 25: Datos de procedimiento de la muestra		
Datos de procedimiento	(Me±DT)	Casos, n (%)
		N=321 (100%)
Tipo de Cirugía		
Urgente		22 (6.85%)
Programada		299 (93.1%)
Abordaje:		
Abierto		208 (64.8%)
Laparoscópico		113 (35.2%)
Duración (minutos)	199±94.3	
Índice de NNIS:		
0		50 (15.6%)
1		98 (30.5%)
2		119 (37.1%)
3		54 (16.8%)
Trasfusiones		53 (16.9%)
Vasopresores		38 (12.1%)
Drenaje abdominal		204 (65.2%)
Prótesis en vía biliar		31 (9.66%)

Tabla 25: Datos procedimiento de la muestra.

¹ Se decidió agrupar esta categoría dado el escaso número de intervenciones de este tipo registradas.

En referencia a los procedimientos, se realizaron 22 (6.85%) cirugías urgentes y 299 (93.1%) cirugías programadas, de las cuales 208 (64.8%) fueron mediante abordaje abierto y 113 (35.2%) fueron mediante abordaje laparoscópico. Su duración media fue de 199 ± 94.3 minutos.

El índice de NNIS fue de 0 puntos en 50 pacientes (15.6%), de 1 punto en 98 (30.5%), de 2 puntos (37.1%) en 119 y de 3 en 54 pacientes (16.8%).

Precisaron de transfusión de hemoderivados durante la cirugía y/o durante su estancia hospitalaria 53 pacientes (16.9%). Durante el procedimiento quirúrgico se administraron vasopresores a 38 pacientes (12.1%).

Se colocó un drenaje abdominal a 204 pacientes (65.2%) y 31 (9.66%) presentaban una prótesis biliar en el momento de la intervención.

4.1.5. DATOS DE ESTANCIA Y RESULTADOS

Tabla 26: Datos de estancia y resultados de la muestra		
Datos de estancia y resultados	(Me±DT)	Casos, n (%)
		N=321 (100%)
Ingreso en UCI		129 (40.2%)
Estancia UCI (días)	2.09±5.30	
Estancia total (días)	10.4±11.3	
Reingreso		32 (10.0%)
Reintervención		32 (10.0%)
Clasificación Clavien-Dindo		
0		136 (42.4%)
1		29 (9.03%)
2		52 (16.2%)
3		73 (22.7%)
4		19 (5.92%)
5		12 (3.74%)
Infección nosocomial		91 (28.35%)
Mortalidad		12 (3.74%)

Tabla 26: Datos de estancia y resultados de la muestra.

129 pacientes (40.2%) requirieron de ingreso en UCI en el postoperatorio inmediato o diferido por su patología de base, comorbilidades y procedimiento realizado. La estancia media en esta unidad fue de 2.09 ± 5.30 días y la estancia total en la unidad de cirugía hepatobiliopancreática fue de 10.4 ± 11.3 días.

32 pacientes (10.0%) fueron reingresados en la unidad y otros 32 pacientes (10.0%) fueron reintervenidos durante el primer ingreso o cuando reingresaron.

En cuanto a las complicaciones, según la clasificación de Clavien-Dindo, 136 (42.4%) no tuvieron ninguna complicación en el postoperatorio, 29 (9.03) obtuvieron una puntuación de un punto, 52 (16.2%) de 2 puntos, 73 (22.7%) de 3 puntos, 19 (5.92%) de 4 puntos y 12 (3.74%) de 5 puntos. Se registraron 91 infecciones nosocomiales (28.35%) que serán analizadas posteriormente.

En cuanto a los datos de mortalidad, durante su ingreso fallecieron 12 pacientes (3.74%) por complicaciones postoperatorias o de su patología de base.

4.1.6. DATOS DE INFECCIÓN

4.1.6.1. DATOS DE CULTIVOS CLASIFICADOS POR GRUPO DIAGNÓSTICO

Tabla 27: Datos de cultivos por grupo diagnóstico	
Hígado y vías biliares	N=69 (100%) ²
Tipo de muestra	
Sangre	19 (27.54%)
Orina	2 (2.90%)
Herida	3 (4.35%)
Catéter	2 (2.90%)
Espuito	8 (11.59%)
Punción	6 (8.70%)
Exudado	2 (2.90%)
Ascitis	27 (39.13%)
Gérmenes aislados³	
<i>Escherichia coli</i>	4 (5.80%)
<i>Klebsiella</i> spp.	4 (5.80%)
Otros gram negativos	18 (26.09%)
<i>Enterococcus</i> spp.	10 (14.49%)
<i>Streptococcus</i> spp.	12 (17.39%)
<i>Staphylococcus aureus</i> y Otros <i>Staphylococcus</i>	15 (21.74%)
Otros gram positivos	3 (4.35%)
<i>Candida</i> spp.	3 (4.35%)

Tabla 27: Datos de cultivos clasificados por grupo diagnóstico.

² N=Número total de muestras positivas.

³ Se han considerado los microorganismos causantes de manera individual, puesto que en algunas muestras se han aislado varios microorganismos

Tabla 28: Datos de cultivos por grupo diagnóstico (Continuación)	
Páncreas	N=89 (100%)
Tipo de muestra	
Sangre	10 (11.24%)
Orina	4 (4.49%)
Herida	8 (8.99%)
Catéter	2 (2.25%)
Espujo	2 (2.25%)
Punción	15 (16.85%)
Prótesis	2 (2.25%)
Exudado	2 (2.25%)
Ascitis	44 (49.44%)
Gérmenes aislados	
<i>Escherichia coli</i>	16 (17.98%)
<i>Klebsiella</i> spp.	10 (11.24%)
<i>Pseudomonas</i> spp.	3 (3.37%)
Otros gram negativos	15 (16.85%)
<i>Enterococcus</i> spp.	16 (17.98%)
<i>Streptococcus</i> spp.	4 (4.49%)
<i>Staphylococcus aureus</i> y Otros <i>Staphylococcus</i>	6 (6.74%)
Otros gram positivos	12 (13.48%)
<i>Candida</i> spp.	7 (7.87%)
Vesícula	N=30 (100%)
Tipo de muestra	
Sangre	1 (3.33%)
Orina	2 (6.67%)
Punción	8 (26.67%)
Ascitis	19 (63.33%)
Gérmenes aislados	
<i>Escherichia coli</i>	9 (30%)
<i>Klebsiella</i> spp.	3 (10%)
Otros gram negativos	4 (13.34%)
<i>Enterococcus</i> spp.	5 (16.67%)
<i>Streptococcus</i> spp.	1 (3.33%)
Otros gram positivos	4 (13.34%)
<i>Candida</i> spp.	4 (13.34%)
Duodeno	N=4 (100%)
Tipo de muestra	
Herida	1 (25%)
Prótesis	1 (25%)
Exudado	1 (25%)
Ascitis	1 (25%)
Gérmenes aislados	
<i>Pseudomonas</i> spp.	2 (50%)
Otros gram positivos	1 (25%)
<i>Staphylococcus aureus</i> y Otros <i>Staphylococcus</i>	1 (25%)

Tabla 28: Datos de cultivos clasificados por grupo diagnóstico (continuación).

En cuanto a las 69 muestras extraídas en el grupo de pacientes con infección nosocomial en el grupo de hígado y vías biliares, 19 (27.54%) fueron de sangre, 2 (2.90%) de orina, 3 (4.35%) de herida quirúrgica, 2 (2.90%) de catéter, 8 (11.59%) de esputo, 6 (8.70%) de punción, 2 (2.90%) de exudado y 27 (39.13%) de ascitis. Los gérmenes aislados fueron: *E. coli* en 4 muestras (5.80%), *Klebsiella* spp. en 4 muestras (5.80%), otros gram negativos en 18 muestras (26.09%), *Enterococcus* spp. en 10 muestras (14.49%), *Streptococcus* spp. en 12 muestras (17.39%), *S. aureus* y otros *Staphylococcus* en 15 muestras (21.74%), otros gram positivos en 3 muestras (4.35%) y *Candida* spp. en 3 muestras (4.35%).

En el grupo de pacientes con patología pancreática infectados, se extrajeron 89 muestras de las cuales 10 (11.24%) eran de sangre, 4 (4.49%) de orina, 8 (8.99%) de herida quirúrgica, 2 (2.25%) de catéter, 2 (2.25%) de esputo, 15 (16.85%) de punción, 2 (2.25%) de prótesis, 2 (2.25%) de exudado y 44 (49.44%) de ascitis. Los gérmenes aislados fueron: *E. coli* en 16 muestras (17.98%), *Klebsiella* spp. en 10 muestras (11.24%), *Pseudomonas* en 3 muestras (3.37%), otros gram negativos 15 (16.85%), *Enterococcus* spp. 16 (17.98%), *Streptococcus* spp. 4 (4.49%), *S. aureus* y otros *Staphylococcus* en 6 muestras (6.74%), otros gram positivos 12 (13.48%) y *Candida* spp. en 7 muestras (7.87%).

En el grupo de patología vesicular con infección nosocomial, se extrajeron 30 muestras de las cuales 1 (3.33%) fue de sangre, 2 (6.67) de orina, 8 (26.67%) de punción y 19 (63.33%) de ascitis. En cuanto a los gérmenes aislados, en 9 (30%) muestras se aisló *E. coli*, en 3 (10%) *Klebsiella* spp., en 4 (13.34%) otros gram negativos en 5 (16.67%) *Enterococcus* spp., en 1 (3.33%) muestra *Streptococcus* spp., en 4 (13.34%) otros gram positivos y en otras 4 (13.34%) muestras *Candida* spp.

Finalmente, en el grupo de patología duodenal con infección nosocomial asociada, se extrajeron 4 muestras que procedían de: herida, prótesis, exudado y ascitis. Los microorganismos aislados fueron: *Pseudomonas* spp. en 2 (50%) muestras, otros gram positivos en 1 (25%) muestra y *S. aureus* y otros *Staphylococcus* en otra muestra.

4.1.6.2. DATOS DE CULTIVOS CLASIFICADOS POR TIPO DE INFECCIÓN

Tabla 29: Datos de cultivos por tipo de infección	
Casos, n (Me±DT) Casos, N (%)	
Datos de infección de sitio quirúrgico	85 (100%)
Tipo:	
Superficial	3 (3.57%)
Profunda	3 (3.57%)
Órgano-cavitaria	78 (92.9%)
Cultivo:	
Si	78 (91.8%)
No	7 (8.24%)
Agente causal:	Nº de aislamientos
<i>Escherichia coli</i>	24
<i>Klebsiella spp.</i>	15
<i>Pseudomonas spp.</i>	2
Otros gram negativos	29
<i>Enterococcus spp.</i>	21
<i>Streptococcus spp.</i>	10
<i>Staphylococcus aureus</i> y Otros <i>Staphylococcus</i>	8
Otros gram positivos	22
Datos de infección del tracto urinario	7 (100%)
Sondaje:	
Si	7 (100%)
No	0 (0%)
Cultivo	
Si	7 (100%)
No	0 (0%)
Duración sondaje (días):	16.9±16.2
Agente causal	Nº de aislamientos
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Pseudomonas spp.</i>	1
Otros gram negativos	1
<i>Enterococcus spp.</i>	2
<i>Cándida spp.</i>	2

Tabla 29: Datos de cultivos clasificados por tipo de infección.

Tabla 30: Datos de cultivos por tipo de infección (Continuación)	
Casos, n (Me±DT) Casos,N (%)	
Datos de Neumonía Nosocomial	9 (100%)
Ventilación mecánica:	
Si	6 (66.7%)
No	3 (3.33%)
Cultivo:	
Si	7 (77.8%)
No	2 (22.2%)
Agente causal:	Nº Aislamientos
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Klebsiella spp.</i>	1
Otros gram negativos	3
<i>Streptococcus spp.</i>	2
<i>Cándida spp.</i>	1
Datos de bacteriemia asociada a catéter	13 (100%)
Portador de catéter central:	
Si	13 (100%)
No	0 (0%)
Tiempo:	10.7±7.97
Cultivo	
Si	12 (92.3%)
No	1 (7.69%)
Agente causal	Nº Aislamientos
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Pseudomonas spp.</i>	1
<i>Streptococcus spp.</i>	6
<i>Staphylococcus aureus</i> y Otros <i>Staphylococcus</i>	7
Otros gram positivos	1

Tabla 30: Datos de cultivos clasificados por tipo de infección (continuación).

Se registraron 85 casos de infección de sitio quirúrgico: 3 (3.57%) de tipo superficial, 3 (3.57%) de tipo profunda y 78 (92.9%) de tipo órgano-cavitaria. Se tomó cultivo en 78 (91.8%) casos y no se realizó cultivo en 7 (8.24%).

En cuanto a los microorganismos aislados, se aisló *E. coli* en 24 ocasiones, *Klebsiella spp.* en 15, *Pseudomonas spp.* en 2, otros gram negativos en 29, *Enterococcus spp.* en 21, *Streptococcus spp.* en 10, *S. aureus* y otros *Staphylococcus* en 8, otros gram positivos en 22 y *Candida spp.* en 14.

En el caso de la infección del tracto urinario, se registraron 7 casos presentando todos ellos sondaje vesical con una duración media de 16.9±16.2 días y realizándose cultivo en todos ellos. En cuanto a los aislamientos, se detectó 1 *E. coli*, 1 *Pseudomonas spp.*, 1 otros gram negativos, 2 *Enterococcus spp.* y 2 *Candida spp.*

Se detectaron 9 casos de neumonía nosocomial, habiendo precisado durante el postoperatorio de ventilación mecánica 6 (66.7%) de ellos. Se obtuvo cultivo en 7 de ellos (77.8%), aislándose 1 *E. coli*, 1 *Klebsiella* spp., 3 otros gram negativos, 2 *Streptococcus* y 1 *Candida* spp.

Finalmente, en el caso de las bacteriemias asociadas a catéter, se detectaron 13 casos presentando vía central todos ellos y realizando cultivos en 12 de ellos. Se objetivó un aislamiento de *E. coli*, 1 de *Pseudomonas* spp., 6 *Streptococcus* spp., 7 *S. aureus* y otros *Staphylococcus* y 1 otros gram positivos.

4.1.7. DATOS DE SENSIBILIDADES Y RESISTENCIAS POR GRUPO ANTIBIÓTICO

4.1.7.1. BETALACTÁMICOS

Tabla 31: Datos de sensibilidades y resistencias a betalactámicos								
BETALACTÁMICOS	<i>E. coli</i> N=30	<i>Klebsiella</i> N=16	<i>Pseudomonas</i> N=5	Otros gram negativos N=33	<i>Enterococcus</i> N=31	<i>Streptococcus</i> N=16	<i>S.aureus</i> y otros <i>Staphylococcus</i> N=21	Otros gram positivos N=16
BETALACTÁMICOS								
Ampicilina Amoxicilina:								
Intermedio	0 (0.00%)	-	-	0 (0.00%)	1 (3.23%)	3 (18.8%)	0 (0.00%)	1 (6.67%)
Resistente	15 (57.7%)	-	-	24 (72.7%)	12 (38.7%)	3 (18.8%)	14 (93.3%)	11 (73.3%)
Sensible	11 (42.3%)	-	-	9 (27.3%)	18 (58.1%)	10 (62.5%)	1 (6.67%)	3 (20.0%)
Ampicilina Sulbactam:								
Resistente	11 (52.4%)	9 (64.3%)	2 (100%)	14 (93.3%)	-	-	-	2 (40.0%)
Sensible	10 (47.6%)	5 (35.7%)	0 (0.00%)	1 (6.67%)	-	-	-	3 (60.0%)
Amoxicilina Clavulánico:								
Resistente	13 (46.4%)	4 (26.7%)	-	15 (51.7%)	7 (46.7%)	1 (50.0%)	9 (60.0%)	9 (56.2%)
Sensible	15 (53.6%)	11 (73.3%)	-	14 (48.3%)	8 (53.3%)	1 (50.0%)	6 (40.0%)	7 (43.8%)
Aztreonam:								
Intermedio	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (25.0%)	2 (12.5%)	-	-	-	-
Resistente	2 (12.5%)	0 (0.00%)	2 (50.0%)	1 (6.25%)	-	-	-	-
Sensible	14 (87.5%)	9 (100%)	1 (25.0%)	13 (81.2%)	-	-	-	-
Penicilina:								
Intermedio	-	-	-	-	0 (0.00%)	4 (25.0%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Resistente	-	-	-	-	1 (25.0%)	2 (12.5%)	13 (92.9%)	0 (0.00%)
Sensible	-	-	-	-	3 (75.0%)	10 (62.5%)	1 (7.14%)	3 (100%)

Tabla 31: Datos de sensibilidades y resistencias a betalactámicos.

NOTA: Los antibióticos no testados en un determinado microorganismo se referencian con un guión.

4.1.7.1. BETALACTÁMICOS (continuación)

Tabla 32: Datos de sensibilidades y resistencias a betalactámicos								
ANTIBIÓTICOS	<i>E. coli</i> N=30	<i>Klebsiella</i> N=16	<i>Pseudomonas</i> N=5	Otros gram negativos N=33	<i>Enterococcus</i> N=31	<i>Streptococcus</i> N=16	<i>S.aureus</i> y otros <i>Staphylococcus</i> N=21	Otros gram positivos N=16
BETALACTÁMICOS (CONTINUACIÓN)								
Piperacilina:								
Intermedio	0 (0.00%)	1 (7.69%)	0 (0.00%)	2 (11.8%)	-	-	-	0 (0.00%)
Resistente	13 (56.5%)	9 (69.2%)	2 (100%)	3 (17.6%)	-	-	-	0 (0.00%)
Sensible	10 (43.5%)	3 (23.1%)	0 (0.00%)	12 (70.6%)	-	-	-	9 (100%)
Piperacilina Tazobactam:								
Intermedio	2 (7.69%)	1 (7.14%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Resistente	4 (15.4%)	4 (28.6%)	3 (75.0%)	2 (9.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Sensible	20 (76.9%)	9 (64.3%)	1 (25.0%)	20 (90.9%)	0 (0.00%)	1 (100%)	1 (100%)	14 (100%)
Imipenem:								
Resistente	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (75.0%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (50.0%)	-	0 (0.00%)
Sensible	16 (88.9%)	10 (100%)	1 (25.0%)	22 (100%)	13 (100%)	1 (50.0%)	-	14 (100%)
Ertapenem:								
Intermedio	1 (5.88%)	0 (0.00%)	-	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	-	0 (0.00%)
Resistente	0 (0.00%)	0 (0.00%)	-	1 (6.25%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	-	0 (0.00%)
Sensible	16 (94.1%)	8 (100%)	-	15 (93.8%)	9 (100%)	2 (100%)	-	14 (100%)
Meropenem:								
Resistente	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (75.0%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	-	1 (7.14%)
Sensible	20 (100%)	10 (100%)	1 (25.0%)	19 (100%)	8 (100%)	5 (100%)	-	13 (92.9%)

Tabla 32: Datos de sensibilidades y resistencias a betalactámicos (continuación).

NOTA: Los antibióticos no testados en un determinado microorganismo se referencian con un guión.

4.1.7.2. AMINOGLUCÓSIDOS Y SULFAMIDAS

Tabla 33: Datos de sensibilidades y resistencias a aminoglucósidos y sulfamidas								
ANTIBIÓTICOS	<i>E. coli</i> N=30	<i>Klebsiella</i> N=16	<i>Pseudomonas</i> N=5	Otros gram negativos N=33	<i>Enterococcus</i> N=31	<i>Streptococcus</i> N=16	<i>S. aureus</i> y otros <i>Staphylococcus</i> N=21	Otros gram positivos N=16
AMINOGLUCÓSIDOS								
Amicacina:								
Intermedio	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (100%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (9.09%)
Resistente	1 (4.35%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	17 (94.4%)	2 (100%)	4 (66.7%)	0 (0.00%)
Sensible	22 (95.7%)	13 (100%)	0 (0.00%)	17 (100%)	1 (5.56%)	0 (0.00%)	2 (33.3%)	10 (90.9%)
Gentamicina:								
Resistente	5 (16.7%)	0 (0.00%)	4 (80.0%)	2 (9.52%)	20 (90.9%)	2 (100%)	14 (66.7%)	0 (0.00%)
Sensible	25 (83.3%)	16 (100%)	1 (20.0%)	19 (90.5%)	2 (9.09%)	0 (0.00%)	7 (33.3%)	15 (100%)
Tobramicina:								
Intermedio	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (5.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (6.25%)
Resistente	6 (24.0%)	3 (27.3%)	4 (80.0%)	2 (10.0%)	10 (50.0%)	1 (25.0%)	5 (35.7%)	2 (12.5%)
Sensible	19 (76.0%)	8 (72.7%)	1 (20.0%)	17 (85.0%)	10 (50.0%)	3 (75.0%)	9 (64.3%)	13 (81.2%)
Estreptomina:								
Resistente	-	-	-	-	6 (35.3%)	-	0 (0.00%)	-
Sensible	-	-	-	-	11 (64.7%)	-	1 (100%)	-
SULFAMIDAS								
Trimetoprim - Sulfametoxazol								
Intermedio	1 (3.85%)	1 (8.33%)	-	0 (0.00%)	-	1 (12.5%)	2 (11.8%)	1 (6.25%)
Resistente	8 (30.8%)	3 (25.0%)	-	1 (3.85%)	-	3 (37.5%)	4 (23.5%)	3 (18.8%)
Sensible	17 (65.4%)	8 (66.7%)	-	25 (96.2%)	-	4 (50.0%)	11 (64.7%)	12 (75.0%)

Tabla 33: Datos de sensibilidades y resistencias a aminoglucósidos y sulfamidas.

NOTA: Los antibióticos no testados en un determinado microorganismo se referencian con un guión.

4.1.7.3. MACRÓLIDOS

Tabla 34: Datos de sensibilidades y resistencias a macrólidos				
ANTIBIÓTICOS	<i>Enterococcus</i> N=31	<i>Streptococcus</i> N=16	<i>S. aureus</i> y otros <i>Staphylococcus</i> N=21	Otros gram positivos N=16
MACRÓLIDOS				
Eritromicina:				
Resistente	23 (95.8%)	5 (38.5%)	12 (100%)	0 (0.00%)
Sensible	1 (4.17%)	8 (61.5%)	0 (0.00%)	1 (100%)
Azitromicina:				
Resistente	-	1 (50.0%)	-	-
Sensible	-	1 (50.0%)	-	-
Claritromicina:				
Resistente	-	1 (50.0%)	-	-
Sensible	-	1 (50.0%)	-	-

Tabla 34: Datos de sensibilidades y resistencias a macrólidos.

NOTA: Los antibióticos no testados en un determinado microorganismo se referencian con un guión.

4.1.7.4. TETRACICLINAS Y OXAZOLINDIONAS

Tabla 35: Datos de sensibilidades y resistencias a Tetraciclinas y oxazolindionas							
ANTIBIÓTICOS	<i>E. coli</i> N=30	<i>Klebsiella</i> N=16	Otros gram negativos N=33	<i>Enterococcus</i> N=31	<i>Streptococcus</i> N=16	<i>S.aureus</i> y otros <i>Staphylococcus</i> N=21	Otros gram positivos N=16
TETRACICLINAS							
Minociclina:							
Intermedio	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (22.2%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (16.7%)
Resistente	1 (20.0%)	1 (100%)	0 (0.00%)	11 (61.1%)	0 (0.00%)	1 (16.7%)	0 (0.00%)
Sensible	4 (80.0%)	0 (0.00%)	7 (77.8%)	7 (38.9%)	1 (100%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)
Tigeciclina:							
Intermedio	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (7.69%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Sensible	13 (100%)	8 (100%)	12 (92.3%)	7 (100%)	1 (100%)	4 (100%)	11 (100%)
Tetraciclina:							
Resistente	1 (16.7%)	0 (0.00%)	4 (40.0%)	1 (16.7%)	0 (0.00%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)
Sensible	5 (83.3%)	3 (100%)	6 (60.0%)	5 (83.3%)	2 (100%)	5 (62.5%)	6 (75.0%)
OXAZOLINDIONAS							
Linezolida:							
Resistente	-	-	-	0 (0.00%)	1 (10.0%)	1 (14.3%)	0 (0.00%)
Sensible	-	-	-	16 (100%)	9 (90.0%)	6 (85.7%)	6 (100%)

Tabla 35: Datos de sensibilidades y resistencias a tetraciclinas y oxazolindionas.
 NOTA: Los antibióticos no testados en un determinado microorganismo se referencian con un guión.

4.1.7.5. NITROIMIDAZOLES, LINCOSAMIDAS, QUINOLONAS

Tabla 36: Datos de sensibilidades y resistencias a nitroimidazoles, lincosamidas y quinolonas								
ANTIBIÓTICOS	<i>E. coli</i> N=30	<i>Klebsiella</i> N=16	<i>Pseudomonas</i> N=5	Otros gram negativos N=33	<i>Enterococcus</i> N=31	<i>Streptococcus</i> N=16	<i>S.aureus</i> y otros <i>Staphylococcus</i> N=21	Otros gram positivos N=16
NITROIMIDAZOLES								
Metronidazol:								
Sensible	-	-	-	-	-	-	-	-
LINCOSAMIDAS								
Clindamicina:								
Resistente	-	-	-	-	-	4 (33.3%)	9 (81.8%)	2 (50.0%)
Sensible	-	-	-	-	-	8 (66.7%)	2 (18.2%)	2 (50.0%)
QUINOLONAS								
Ciprofloxacino:								
Resistente	7 (28.0%)	4 (30.8%)	2 (40.0%)	3 (14.3%)	8 (38.1%)	2 (50.0%)	4 (28.6%)	2 (12.5%)
Sensible	18 (72.0%)	9 (69.2%)	3 (60.0%)	18 (85.7%)	13 (61.9%)	2 (50.0%)	10 (71.4%)	14 (87.5%)
Levofloxacino:								
Intermedio	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (10.5%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Resistente	7 (35.0%)	3 (23.1%)	4 (100%)	4 (16.0%)	6 (31.6%)	2 (20.0%)	4 (33.3%)	1 (7.14%)
Sensible	13 (65.0%)	10 (76.9%)	0 (0.00%)	21 (84.0%)	11 (57.9%)	8 (80.0%)	8 (66.7%)	13 (92.9%)
Norfloxacino:								
Resistente	3 (100%)	1 (100%)	0 (.%)	1 (100%)	2 (100%)	1 (50.0%)	2 (66.7%)	0 (0.00%)
Sensible	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (.%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (100%)

Tabla 36: Datos de sensibilidades y resistencias a nitroimidazoles, lincosamidas y quinolonas.
 NOTA: Los antibióticos no testados en un determinado microorganismo se referencian con un guión.

4.1.7.6. CEFALOSPORINAS

Tabla 37: Datos de sensibilidades y resistencias a cefalosporinas.							
ANTIBIÓTICOS	<i>E. coli</i> N=30	<i>Klebsiella</i> N=16	<i>Pseudomonas</i> N=5	Otros gram negativos N=33	<i>Streptococcus</i> N=16	<i>S.aureus</i> y otros <i>Staphylococcus</i> N=21	Otros gram positivos N=16
CEFALOSPORINAS 1ª GENERACIÓN							
Cefalotina:							
Resistente	0 (0.00%)	5 (100%)	1 (100%)	10 (100%)	-	1 (100%)	6 (100%)
Sensible	1 (100%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	-	0 (0.00%)	0 (0.00%)
CEFALOSPORINAS 2ª GENERACIÓN							
Cefoxitina:							
Intermedio	2 (14.3%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (14.3%)	-	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Resistente	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (100%)	9 (64.3%)	-	2 (40.0%)	6 (50.0%)
Sensible	12 (85.7%)	8 (100%)	0 (0.00%)	3 (21.4%)	-	3 (60.0%)	6 (50.0%)
Cefuroxima:							
Resistente	2 (14.3%)	1 (11.1%)	1 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (50.0%)	2 (40.0%)	1 (33.3%)
Sensible	12 (85.7%)	8 (88.9%)	1 (50.0%)	3 (75.0%)	1 (50.0%)	3 (60.0%)	2 (66.7%)

Tabla 37: Datos de sensibilidades y resistencias a cefalosporinas.

NOTA: Los antibióticos no testados en un determinado microorganismo se referencian con un guión.

4.1.7.6. CEFALOSPORINAS (Continuación)

Tabla 38: Datos de sensibilidades y resistencias a cefalosporinas (continuación).							
ANTIBIÓTICOS	<i>E. coli</i> N=30	<i>Klebsiella</i> N=16	<i>Pseudomonas</i> N=5	Otros gram negativos N=33	<i>Streptococcus</i> N=16	<i>S. aureus</i> y otros <i>Staphylococcus</i> N=21	Otros gram positivos N=16
CEFALOSPORINAS 3ª GENERACIÓN							
Ceftacidima:							
Intermedio	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Resistente	2 (12.5%)	1 (12.5%)	3 (75.0%)	3 (17.6%)	0 (0.00%)	2 (33.3%)	0 (0.00%)
Sensible	14 (87.5%)	7 (87.5%)	1 (25.0%)	14 (82.4%)	1 (100%)	4 (66.7%)	12 (100%)
Cefotaxima:							
Intermedio	1 (4.76%)	1 (8.33%)	0 (0.00%)	2 (9.09%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (7.69%)
Resistente	2 (9.52%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (4.55%)	1 (20.0%)	3 (37.5%)	0 (0.00%)
Sensible	18 (85.7%)	11 (91.7%)	1 (100%)	19 (86.4%)	4 (80.0%)	5 (62.5%)	12 (92.3%)
CEFALOSPORINAS 4ª GENERACIÓN							
Cefepime:							
Intermedio	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (5.56%)	0 (0.00%)	1 (14.3%)	0 (0.00%)
Resistente	2 (12.5%)	1 (10.0%)	3 (75.0%)	1 (5.56%)	1 (25.0%)	1 (14.3%)	1 (7.14%)
Sensible	14 (87.5%)	9 (90.0%)	1 (25.0%)	16 (88.9%)	3 (75.0%)	5 (71.4%)	13 (92.9%)

Tabla 38: Datos de sensibilidades y resistencias a cefalosporinas (continuación).

4.1.7.7. POLIMIXINAS, FOSFONATOS

Tabla 39: Datos de sensibilidades y resistencias a fenicoles, polimixinas, fosfonatos								
ANTIBIÓTICOS	<i>E. coli</i> N=30	<i>Klebsiella</i> N=16	<i>Pseudomonas</i> N=5	Otros gram negativos N=33	<i>Enterococcus</i> N=31	<i>Streptococcus</i> N=16	<i>S.aureus</i> y otros <i>Staphylococcus</i> N=21	Otros gram positivos N=16
POLIMIXINAS								
Colistina:								
Resistente	1 (6.25%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (28.6%)	-	-	-	-
Sensible	15 (93.8%)	8 (100%)	4 (100%)	10 (71.4%)	-	-	-	-
FOSFONATOS								
Fosfomicina:								
Resistente	0 (0.00%)	1 (9.09%)	1 (50.0%)	4 (22.2%)	1 (10.0%)	0 (0.00%)	2 (18.2%)	2 (14.3%)
Sensible	21 (100%)	10 (90.9%)	1 (50.0%)	14 (77.8%)	9 (90.0%)	3 (100%)	9 (81.8%)	12 (85.7%)

Tabla 39: Datos de sensibilidades y resistencias a fenicoles, polimixinas, fosfonatos.
 NOTA: Los antibióticos no testados en un determinado microorganismo se referencian con un guión.

4.1.7.8. LIPOPÉPTIDOS Y GLUCOPÉPTIDOS

Tabla 40: Datos de sensibilidades y resistencias a lipopéptidos y glucopéptidos				
ANTIBIÓTICOS	<i>Enterococcus</i> N=31	<i>Streptococcus</i> N=16	<i>S.aureus</i> y otros <i>Staphylococcus</i> N=21	Otros gram positivos N=16
LIPOPEPTIDOS				
Daptomicina:				
Resistente	2 (28.6%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Sensible	5 (71.4%)	5 (100%)	6 (100%)	3 (100%)
GLUCOPÉPTIDOS				
Teicoplanina:				
Resistente	1 (4.76%)	1 (14.3%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Sensible	20 (95.2%)	6 (85.7%)	12 (100%)	4 (100%)
Vancomicina:				
Resistente	1 (4.76%)	0 (0.00%)	1 (8.33%)	2 (25.0%)
Sensible	20 (95.2%)	12 (100%)	11 (91.7%)	6 (75.0%)

Tabla 40: Datos de sensibilidades y resistencias a lipopéptidos y glucopéptidos

Analizando las resistencias y sensibilidades observadas en nuestra muestra, podemos apreciar que los *E. coli* aislados presentaban una alta sensibilidad a los betalactámicos, sobre todo a amoxicilina-clavulámico, aztreonam, imipenem, meropenem, ertapenem y piperacilina-tazobactam. Por el contrario, demostraron altas resistencias en el caso de la ampicilina-sulbactam y de la piperacilina, con más de un 50% de resistencias en las muestras aisladas.

Los aislados de *E. coli*, también presentaron una alta sensibilidad a los aminoglucósidos con porcentajes de sensibilidad del 80-90%. Esta tendencia también se mantuvo en el caso de los macrólidos, las tetraciclinas y las quinolonas, con una elevada sensibilidad a ciprofloxacino y levofloxacino.

En el caso de las cefalosporinas testadas contra este microorganismo, se demostraron porcentajes de sensibilidad elevados de más del 80% de los aislamientos; así como a las polimixinas y los fosfonatos.

De los 30 aislamientos de *E. coli*, únicamente 4 de ellos presentaron betalactamasas de espectro extendido (BLEA).

Los aislamientos de *Klebsiella* spp. obtenidos en nuestro estudio, presentaron un alto porcentaje de resistencias a betalactámicos siendo, por otra parte, muy sensibles a imipenem, ertapenem y meropenem. Los aminoglucósidos y las sulfamidas, presentaron un alto porcentaje de sensibilidad que roza casi el 100%.

Las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, también presentaron un buen perfil de sensibilidad frente a *Klebsiella* spp., como también los presentaron los fenicoles, las polimixinas.

Pseudomonas spp. demostró ser altamente resistente a todos los betalactámicos, aminoglucósidos, sulfamidas y quinolonas. Se registraron 3 aislamientos de *Pseudomonas* XDR (Extensively drug resistant).

Los gram negativos por su lado, presentaron un alto porcentaje de resistencias a betalactámicos, exceptuando los carbapenémicos que presentaron sensibilidades superiores al 90%, al igual que a los aminoglucósidos, tetraciclinas y quinolonas, con excepción del norfloxacino.

Pseudomonas spp., por otro lado, presentó una sensibilidad superior al 80% a las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación.

Los enterococos presentaron porcentajes elevados de sensibilidad a betalactámico y elevadas resistencias a aminoglucósidos, sulfamidas y macrólidos.

Por su parte, el linezolid, demostró porcentajes de sensibilidad contra este microorganismo del 100%, tendencia que se repitió en el caso de cloranfenicol, daptomicina, teicoplanina y vancomicina.

En cuanto a los *Streptococcus* spp. demostraron ser altamente sensibles a los betalactámicos, sobre todo en el caso de los carbapenémicos con sensibilidades cercanas al 100%, como también es el caso del linezolid. Por otro lado, fueron altamente resistentes a los aminoglucósidos con resistencias del 100%. También presentaron buenos perfiles de sensibilidad contra estos microorganismos, daptomicina, teicoplanina y vancomicina.

En *S. aureus* y otros *Staphylococcus*, se registraron niveles de resistencia altos a betalactámicos con perfiles de resistencia de un 80-90%, exceptuando al meropenem con un porcentaje de sensibilidad de más del 85%. Además, fueron detectadas dos cepas de SARM (*S. aureus* meticilin resistente) en nuestra muestra. También demostraron elevados porcentajes de resistencia a amikacina, tobramicina y eritromicina.

Por otro lado, tigeciclina y linezolid presentaron buenos porcentajes de sensibilidad; siendo sin embargo los antibióticos más sensibles a estos microorganismos daptomicina, teicoplanina y vancomicina.

Finalmente, los gram positivos, mostraron elevados porcentajes de sensibilidad a prácticamente todos los betalactámicos y aminoglucósidos; así como a las tetraciclinas, el linezolid y las quinolonas. Asimismo, las cefalosporinas de 1ª y 2ª generación presentaron peores perfiles de sensibilidad en comparación con las de 3ª y 4ª; presentando por su parte, vancomicina, teicoplanina y daptomicina sensibilidades del 100%.

4.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

4.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE

4.2.1.1. CARACTERÍSTICAS AGRUPADAS POR LA PRESENCIA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL (IN)

4.2.1.1.1. Datos de filiación y Datos de comorbilidad

Tabla 41: Datos de filiación y comorbilidad agrupados por la presencia de infección nosocomial				
	Casos, N%			
	TOTAL N=321	NO N=230	SI N=91	p
Datos de filiación				
Sexo:				0.003
Hombre	178 (55.5%)	115 (50.0%)	63 (69.2%)	
Mujer	143 (44.5%)	115 (50.0%)	28 (30.8%)	
Edad (años) (Me±DT)	65.0±13.1	64.0±13.9	67.3±10.5	0.021
Datos de comorbilidad				
Diabetes	63 (19.6%)	49 (21.3%)	14 (15.4%)	0.295
Hipertensión	155 (48.3%)	111 (48.3%)	44 (48.4%)	1.000
EPOC	27 (8.41%)	11 (4.78%)	16 (17.6%)	<0.001
Cardiopatía	55 (17.1%)	35 (15.2%)	20 (22.0%)	0.199
Obesidad	85 (26.5%)	62 (27.0%)	23 (25.3%)	0.867
Desnutrición proteica	117 (36.6%)	67 (29.3%)	50 (54.9%)	<0.001
IRC	16 (4.98%)	10 (4.35%)	6 (6.59%)	0.403
Neoplasias	180 (56.1%)	118 (51.3%)	62 (68.1%)	0.009
Ingreso últimos 18 meses	224 (69.8%)	150 (65.2%)	74 (81.3%)	0.007
ASA:				0.001
1	48 (15.0%)	41 (17.8%)	7 (7.69%)	
2	161 (50.2%)	123 (53.5%)	38 (41.8%)	
3-4	112 (34.9%)	66 (28.7%)	46 (50.5%)	
Charlson:				0.056
0	23 (7.19%)	18 (7.86%)	5 (5.49%)	
1	22 (6.88%)	19 (8.30%)	3 (3.30%)	
2	16 (5.00%)	15 (6.55%)	1 (1.10%)	
3	37 (11.6%)	28 (12.2%)	9 (9.89%)	
+4	222 (69.4%)	149 (65.1%)	73 (80.2%)	

Tabla 41: Datos de filiación y comorbilidad agrupados por la presencia de infección nosocomial.

En cuanto a las características de la muestra agrupadas por la presencia o ausencia de infección nosocomial entendiendo como tal, como ya se ha mencionado, la presencia de infección de sitio quirúrgico, neumonía nosocomial, infección del tracto urinario y /o bacteriemia asociada a catéter se obtuvo que, atendiendo al sexo; había un 55.5% de hombres y un 44.5% de mujeres en la cohorte. Sin embargo, en el grupo de infectados, el 69.2% (63/91) eran hombres y el 30.8% mujeres (28/91) siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0.003$).

Observando la edad de los pacientes, la media de edad de los infectados fue significativamente mayor ($p=0.021$) que la de los pacientes que no presentaron infecciones 67.3 ± 10.5 frente a 64 ± 13.9 años.

Cuando estudiamos las comorbilidades que presentaban los enfermos sometidos a intervención quirúrgica, se observó que la presencia de EPOC y desnutrición se asociaban significativamente a IN. Así, casi el 60% ($16/27\times 100$) de los individuos con EPOC y el 43% ($50/117\times 100$) de aquellos que tenían desnutrición desarrollaron IN. No se observó ninguna asociación entre la IN y la presencia de hipertensión, cardiopatía, IRC y/o obesidad.

El antecedente de neoplasias, así como haber tenido algún ingreso previo durante los 18 meses previos también estuvo asociado a un incremento de IN. Casi un 35% de los pacientes con neoplasias y un 33% de aquéllos con ingresos recientes sufrieron IN ($p=0.009$ y $p=0.007$), respectivamente.

Los resultados obtenidos en la clasificación ASA también presentaron diferencias significativas ($p=0.001$) en cuanto a IN. Los pacientes con ASA I (15%) de la cohorte representaban un 7.69% de los infectados mientras que los individuos con ASA III-IV (34.9% del total de la cohorte) representaban el 50% de los que sufrieron IN. Igualmente se observó un incremento ($p=0.056$) de la presencia de IN en la categoría con más comorbilidades según la clasificación de Charlson: mientras que sólo había un 5.49% de IN en la categoría 0, se observó que un 80.2% estaban en la categoría +4.

4.2.1.1.2. Datos de vitamina D

Tabla 42: Datos de vitamina D agrupados por la presencia de infección nosocomial				
Casos, N%				
	TOTAL N=321	NO N=230	SI N=91	p
Datos de vitamina D				
Niveles séricos de 25OHD (Me±DT)	38.3 (24.6)	40.5 (26.5)	33.0 (18.7)	0.005
Categorías de vitamina D:				0.323
<50 nmol/l	229 (76.1%)	155 (73.8%)	74 (81.3%)	
50-75 nmol/l	51 (16.9%)	38 (18.1%)	13 (14.3%)	
>75 nmol/l	21 (6.98%)	17 (8.10%)	4 (4.40%)	
Terciles de vitamina D				0.043
[8.8,25.5]	102 (33.9%)	63 (30.0%)	39 (42.9%)	
(25.5,43.3]	99 (32.9%)	69 (32.9%)	30 (33.0%)	
(43.3,233]	100 (33.2%)	78 (37.1%)	22 (24.2%)	
Suplementación	18 (5.61%)	11 (4.78%)	7 (7.69%)	0.452

Tabla 42: Datos de vitamina D agrupados por la presencia de infección nosocomial.

Atendiendo a los niveles de 25(OH)D, la media de los niveles séricos de vitamina D de los pacientes con IN fue de 33 ± 18.7 nmol/l, frente a 40.5 ± 26.25 nmol/l de los pacientes sin IN, siendo significativas estas diferencias ($p=0.005$).

Continuado con los niveles de vitamina D y utilizando la clasificación más aceptada, los pacientes con deficiencia (<50 nmol/l) representan el 81.3% (74/91) de los pacientes infectados, los pacientes con insuficiencia (50-75 nmol/l) representan el 14.3% (14/91) y finalmente aquéllos con los niveles más elevados (>75 nmol/l) representan el 4.40% (4/91), no siendo significativas estas diferencias ($p=0.323$).

Por el contrario, si dividimos los niveles de vitamina D en terciles, observamos que el tercil inferior (8.8-25.25) representan el 42.9% (39/91) de los pacientes con IN, los del tercil intermedio (25.5-43.3) el 33% (30/91) y los del tercil superior (43.3-233) el 24.2% (22/91), siendo estas diferencias significativas ($p=0.043$).

4.2.1.1.3. Datos de diagnóstico y tratamiento

Tabla 43: Datos de diagnóstico y tratamiento agrupados por la presencia de infección nosocomial				
Casos, N%				
	TOTAL N=321	NO N=230	SI N=91	p
Datos de diagnóstico				
Grupo diagnóstico:				<0.001
Higado y vías biliares	133 (41.4%)	99 (43.0%)	34 (37.4%)	
Páncreas	64 (19.9%)	27 (11.7%)	37 (40.7%)	
Vesícula	121 (37.7%)	103 (44.8%)	18 (19.8%)	
Duodeno	3 (0.93%)	1 (0.43%)	2 (2.20%)	
Diagnóstico:				<0.001
Metástasis hepática	81 (25.2%)	65 (28.3%)	16 (17.6%)	
Quistes hepáticos	21 (6.54%)	12 (5.22%)	9 (9.89%)	
Hepatocarcinoma	16 (4.98%)	14 (6.09%)	2 (2.20%)	
Colangiocarcinoma	18 (5.61%)	7 (3.04%)	11 (12.1%)	
Colecistitis y Lesión vía biliar	28 (8.72%)	15 (6.52%)	13 (14.3%)	
Neoplasia cabeza páncreas, Pancreatitis y neoplasia de duodeno	45 (14.0%)	18 (7.83%)	27 (29.7%)	
Neoplasia páncreas cuerpo-cola	13 (4.05%)	7 (3.04%)	6 (6.59%)	
Colelitiasis	99 (30.8%)	92 (40.0%)	7 (7.69%)	
Datos de tratamiento				
Tipo de intervención:				<0.001
Segmentectomía y Hepatectomía menor	77 (24.0%)	60 (26.1%)	17 (18.7%)	
Hepatectomía mayor	41 (12.8%)	26 (11.3%)	15 (16.5%)	
Duodenopancreatectomía cefálica y Pancreatectomía total	36 (11.2%)	12 (5.22%)	24 (26.4%)	
Pancreatectomía corporocaudal y esplenectomía	11 (3.43%)	5 (2.17%)	6 (6.59%)	
Colecistectomía	122 (38.0%)	103 (44.8%)	19 (20.9%)	
Laparotomía exploradora	28 (8.72%)	21 (9.13%)	7 (7.69%)	
Otros	6 (1.87%)	3 (1.30%)	3 (3.30%)	

Tabla 43: Datos de diagnóstico y tratamiento agrupados por la presencia de infección nosocomial.

Atendiendo a los grupos diagnóstico, se objetivaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de infección nosocomial ($p < 0.001$). En el caso de las intervenciones realizadas sobre el hígado y las vías biliares se infectó el 37.4% (34/91), en las realizadas sobre el páncreas el 40.7% (37/91), en el grupo de vesícula el 19.8% (18/91) y en el grupo de duodeno el 2.20% (2/91).

También se observaron diferencias en IN atendiendo a los grupos diagnósticos ($p < 0.001$): mientras que la colelitiasis (30.8% de los diagnósticos) representa el 7.69% del total de infecciones, la neoplasia de cabeza de páncreas y duodeno (14%) representó el 29.7% de las IN. Además, el 17.2% de los pacientes con metástasis hepática, el 42% de los pacientes con quistes hepáticos, el 12.5% de los pacientes con hepatocarcinoma, el 61% de los pacientes con colangiocarcinoma y el 7% de los pacientes con colelitiasis presentaron IN.

4.2.1.1.4. Datos de procedimiento

Tabla 44: Datos de procedimiento agrupados por la presencia de infección nosocomial				
Casos, N%				
	TOTAL N=321	NO N=230	SI N=91	p
Datos de procedimiento				
Tipo Cirugía:				<0.001
Urgente	22 (6.85%)	8 (3.48%)	14 (15.4%)	
Programada	299 (93.1%)	222 (96.5%)	77 (84.6%)	
Abordaje:				<0.001
Abierto	208 (64.8%)	130 (56.5%)	78 (85.7%)	
Laparoscópico	113 (35.2%)	100 (43.5%)	13 (14.3%)	
Duración	199 (94.3)	173 (75.9)	262 (106)	<0.001
Índice de NNIS:				<0.001
0	50 (15.6%)	47 (20.4%)	3 (3.30%)	
1	98 (30.5%)	85 (37.0%)	13 (14.3%)	
2	119 (37.1%)	78 (33.9%)	41 (45.1%)	
3	54 (16.8%)	20 (8.70%)	34 (37.4%)	
Trasfusiones	53 (16.9%)	20 (9.01%)	33 (36.3%)	<0.001
Vasopresores	38 (12.1%)	12 (5.36%)	26 (28.6%)	<0.001
Drenaje	204 (65.2%)	119 (53.6%)	85 (93.4%)	<0.001
Prótesis	31 (9.66%)	8 (3.48%)	23 (25.3%)	<0.001

Tabla 44: Datos de procedimiento agrupados por la presencia de infección nosocomial.

Atendiendo al tipo de cirugía, se observaron diferencias significativas ($p < 0.001$) entre cirugía urgente que representaba el 6.85% de la cohorte y cirugía programada que representaba el 93.1% de la cohorte, constituyendo esta última el 84.6% del grupo con IN. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la cirugía programada supuso el 93.1% de las intervenciones.

El abordaje mayoritario fue el abierto con un 64.8% del total, presentando un porcentaje de IN de 37.5% frente al 11.5% de IN del laparoscópico, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

La duración de las intervenciones fue significativamente mayor en las intervenciones cuyos pacientes presentaron infecciones nosocomiales ($p < 0.001$), con una duración media de 262 ± 106 minutos.

Analizando los resultados obtenidos en el índice de NNIS, se observaron diferencias significativas ($p < 0.001$) entre las diferentes categorías en cuanto a las infecciones nosocomiales. El 34.45% de los pacientes con 2 puntos y el 62.96% de los pacientes con 3 puntos, presentaron IN constituyendo entre ellos más del 80% del grupo de infectados.

El 62.26% de los pacientes que recibió transfusiones y el 68.48% de los pacientes a los cuales se les administraron vasopresores presentó IN constituyendo el 36.3% y el 28.6% respectivamente del grupo de infectados ($p < 0.001$).

La presencia de drenaje abdominal (65.2%) y de prótesis biliar (9.66%), también se asoció a un incremento en la tasa de infección nosocomial ($p < 0.001$), representando el 93.4% y el 25.3% respectivamente de los pacientes del grupo de IN.

4.2.1.1.5. Datos de estancia y resultados

Tabla 45: Datos de estancia y resultados agrupados por la presencia de infección nosocomial				
Casos, N%				
	TOTAL N=321	NO N=230	SI N=91	p
Datos de estancia y resultados				
UCI	129 (40.2%)	66 (28.7%)	63 (69.2%)	<0.001
Estancia.UCI	2.09 (5.30)	0.85 (1.67)	5.24 (8.91)	<0.001
Reingreso	32 (10.0%)	9 (3.93%)	23 (25.3%)	<0.001
Reintervención	32 (10.0%)	5 (2.19%)	27 (29.7%)	<0.001
Clavien:				<0.001
0	136 (42.4%)	136 (59.1%)	0 (0.00%)	
1	29 (9.03%)	29 (12.6%)	0 (0.00%)	
2	52 (16.2%)	46 (20.0%)	6 (6.59%)	
3	73 (22.7%)	13 (5.65%)	60 (65.9%)	
4	19 (5.92%)	4 (1.74%)	15 (16.5%)	
5	12 (3.74%)	2 (0.87%)	10 (11.0%)	
Estancia.total	10.4 (11.3)	6.37 (5.50)	20.4 (15.4)	<0.001
Mortalidad	13 (4.08%)	2 (0.88%)	11 (12.1%)	<0.001

Tabla 45: Datos de estancia y resultados agrupados por la presencia de infección nosocomial.

El ingreso en UCI también se asoció con un incremento significativo ($p<0.001$) en la tasa de infección nosocomial representado este grupo el 69.2% de los pacientes infectados, con una estancia media de 5.24 ± 8.91 días.

Del total de la cohorte, el 10% de los pacientes fueron reingresados y otro 10% fueron reintervenidos durante su ingreso en la unidad de cirugía hepatobiliopancreática, presentando IN el 71.88% y el 84.38% respectivamente ($p<0.001$).

Las puntuaciones obtenidas por los pacientes en la clasificación de Clavien, también asociaron un incremento significativo en las IN. El 78.95% de los pacientes con 4 puntos y el 83.33% de los pacientes con 5 puntos, presentaron IN frente al 11.54% de los pacientes con 2 puntos.

La estancia total en la unidad también asoció un aumento del riesgo de IN ($p<0.001$), presentando el grupo de infectados una estancia media de 20.4 ± 15.4 días frente a los 6.37 ± 5.50 días del grupo sin infección.

Analizando la mortalidad de los pacientes, se observa que el 84.6% de los pacientes que fallecieron presentaban IN constituyendo el 12.1% del grupo de infectados.

4.2.1.2. CARACTERÍSTICAS AGRUPADAS POR LA PRESENCIA DE INFECCIÓN DEL SITIO QUIRÚRGICO

4.2.1.2.1. Datos de filiación y datos de comorbilidad

Tabla 46: Datos de filiación y comorbilidad agrupados por la presencia de infección de sitio quirúrgico				
Casos, N%				
	TOTAL N=321	NO N=238	SI N=83	p
Datos de filiación				
Sexo:				
Hombre	178 (55.5%)	121 (50.8%)	57 (68.7%)	0.007
Mujer	143 (44.5%)	117 (49.2%)	26 (31.3%)	
Edad (años) (Me±DT)	65.0 (13.1)	64.0 (14.0)	67.6 (9.60)	0.011
Datos de comorbilidad				
Diabetes	63 (19.6%)	49 (20.6%)	14 (16.9%)	0.566
Hipertensión	155 (48.3%)	114 (47.9%)	41 (49.4%)	0.914
EPOC	27 (8.41%)	12 (5.04%)	15 (18.1%)	0.001
Cardiopatía	55 (17.1%)	35 (14.7%)	20 (24.1%)	0.074
Obesidad	85 (26.5%)	63 (26.5%)	22 (26.5%)	1.000
Desnutrición proteica	117 (36.6%)	70 (29.5%)	47 (56.6%)	<0.001
IRC	16 (4.98%)	10 (4.20%)	6 (7.23%)	0.378
Neoplasias	180 (56.1%)	123 (51.7%)	57 (68.7%)	0.011
Ingreso últimos 18 meses	224 (69.8%)	155 (65.1%)	69 (83.1%)	0.003
ASA:				0.001
1	48 (15.0%)	41 (17.2%)	7 (8.43%)	
2	161 (50.2%)	128 (53.8%)	33 (39.8%)	
3-4	112 (34.9%)	69 (29.0%)	43 (51.8%)	
Charlson:				0.064
0	23 (7.19%)	20 (8.44%)	3 (3.61%)	
1	22 (6.88%)	19 (8.02%)	3 (3.61%)	
2	16 (5.00%)	15 (6.33%)	1 (1.20%)	
3	37 (11.6%)	28 (11.8%)	9 (10.8%)	
+4	222 (69.4%)	155 (65.4%)	67 (80.7%)	

Tabla 46: Datos de filiación y comorbilidad agrupados por la presencia de infección de sitio quirúrgico.

Analizando los datos de infección de sitio quirúrgico (ISQ), en se registró un porcentaje significativamente mayor de infección en varones (68.7% frente a 31.3% del total de ISQ)($p=0.007$). También se observaron diferencias en cuanto a la edad, siendo esta mayor en los pacientes con ISQ (67.6 ± 9.60 frente a 64.0 ± 14.0).

En cuanto a comorbilidades, no se observaron diferencias en las tasas de ISQ ni en pacientes diabéticos, hipertensos, cardiópatas ni con insuficiencia renal crónica. Si se registró un incremento en ISQ en pacientes con EPOC y en pacientes con desnutrición proteica presentando infección el 55.5% y el 40% respectivamente ($p=0.001$ y $p<0.001$).

También presentaron mayores tasas de infección de sitio quirúrgico los pacientes con antecedentes neoplásicos y de ingreso en centro hospitalario en los últimos 18 meses ($p=0.011$ y $p=0.003$) representando éstos el 68.7% y el 83.1% respectivamente de los pacientes con ISQ.

Asimismo, la clasificación de ASA presentó un incremento en ISQ directamente proporcional al de sus puntuaciones ($p=0.001$) representando los pacientes con 3-4 puntos el 51.8% de los pacientes infectados.

En relación al índice de Charlson, el 80.7% de los pacientes con ISQ presentaron puntuaciones mayores a 4, sin embargo, no se demostraron diferencias significativas en cuanto a la ISQ puesto que los pacientes infectados sólo representaban el 30% de los pacientes con estas puntuaciones.

4.2.1.2.2. Datos de vitamina D

Tabla 47: Datos de vitamina D agrupados por la presencia de infección de sitio quirúrgico						
Casos, N%						
		TOTAL	NO	SI	p	
		N=321	N=238	N=83		
Datos de vitamina D						
Concentraciones séricas de 25OHD (Me±DT)		38.3 (24.6)	40.2 (26.2)	33.2 (19.0)	0.012	
Categorías de vitamina D:					0.471	
<50 nmol/l		229 (76.1%)	162 (74.3%)	67 (80.7%)		
50-75 nmol/l		51 (16.9%)	39 (17.9%)	12 (14.5%)		
>75 nmol/l		21 (6.98%)	17 (7.80%)	4 (4.82%)		
Terciles de vitamina D					0.074	
[8.8,25.5]		102 (33.9%)	67 (30.7%)	35 (42.2%)		
(25.5,43.3]		99 (32.9%)	71 (32.6%)	28 (33.7%)		
(43.3,233]		100 (33.2%)	80 (36.7%)	20 (24.1%)		
Suplementación		18 (5.61%)	12 (5.04%)	6 (7.23%)	0.421	

Tabla 47: Datos de vitamina D agrupados por la presencia de infección de sitio quirúrgico.

En cuanto a los datos de vitamina D, se observaron concentraciones séricas de vitamina D significativamente menores en pacientes con infección de herida quirúrgica ($p < 0.012$) con una media de 33.2 ± 19.0 .

Sin embargo, al dividir la cohorte en las categorías correspondientes a deficiente (< 50 nmol/l), insuficiente (50-75 nmol/l) y óptimos (> 75 nmol/l) y en terciles esa significación se pierde ($p = 0.471$ y $p = 0.074$) dado que en las categorías correspondientes a los niveles más bajos solo se infectaron el 29.26% y el 34.3% respectivamente, objetivando una pérdida de significación con las divisiones.

4.2.1.2.3. Datos de diagnóstico y tratamiento

Tabla 48: Datos de diagnóstico y tratamiento agrupados por la presencia de infección de sitio quirúrgico				
Casos, N%				
	TOTAL N=321	NO N=238	SI N=83	p
Datos de diagnóstico				
Grupo diagnóstico:				<0.001
Higado y vías biliares	133 (41.4%)	103 (43.3%)	30 (36.1%)	
Páncreas	64 (19.9%)	30 (12.6%)	34 (41.0%)	
Vesícula	121 (37.7%)	104 (43.7%)	17 (20.5%)	
Duodeno	3 (0.93%)	1 (0.42%)	2 (2.41%)	
Diagnóstico:				<0.001
Metástasis hepática	81 (25.2%)	67 (28.2%)	14 (16.9%)	
Quistes hepáticos	21 (6.54%)	13 (5.46%)	8 (9.64%)	
Hepatocarcinoma	16 (4.98%)	15 (6.30%)	1 (1.20%)	
Colangiocarcinoma	18 (5.61%)	8 (3.36%)	10 (12.0%)	
Colecistitis y Lesión vía biliar	28 (8.72%)	15 (6.30%)	13 (15.7%)	
Neoplasia cabeza páncreas, Pancreatitis y Neoplasia de duodeno	45 (14.0%)	19 (7.98%)	26 (31.3%)	
Neoplasia páncreas cuerpo- cola	13 (4.05%)	8 (3.36%)	5 (6.02%)	
Colelitiasis	99 (30.8%)	93 (39.1%)	6 (7.23%)	
Datos de tratamiento				
Tipo de intervención:				<0.001
Segmentectomía y Hepatectomía menor	77 (24.0%)	62 (26.1%)	15 (18.1%)	
Hepatectomía mayor	41 (12.8%)	28 (11.8%)	13 (15.7%)	
Duodenopancreatectomía cefálica y Pancreatectomía total	36 (11.2%)	12 (5.04%)	24 (28.9%)	
Pancreatectomía corporocaudal y esplenectomía	11 (3.43%)	7 (2.94%)	4 (4.82%)	
Colecistectomía	122 (38.0%)	104 (43.7%)	18 (21.7%)	
Laparotomía exploradora	28 (8.72%)	22 (9.24%)	6 (7.23%)	
Otros	6 (1.87%)	3 (1.26%)	3 (3.61%)	

Tabla 48: Datos de diagnóstico y tratamiento agrupados por la presencia de infección de sitio quirúrgico.

Analizando los datos de ISQ según el grupo diagnóstico se observaron diferencias significativas ($p < 0.001$) en cuanto a las distintas categorías representando las intervenciones sobre el páncreas el 41% del total de ISQ, seguidas de cerca por las realizadas sobre el hígado con un 36.1%.

En cuanto a las intervenciones individualmente, se observaron tasas de infección de sitio quirúrgico mayores en las neoplasias de cabeza de páncreas y duodeno que representaron el 31.3% de las ISQ. También presentaron cifras elevadas de infección los pacientes con metástasis hepáticas y con colecistitis, con porcentajes de infección del 16.9% y del 15.7% del total de ISQ.

Las intervenciones con mayor número de ISQ fueron las duodenopancreatectomías cefálicas y neoplasias duodenales con un 57.7% de infección, seguidas de los colangiocarcinomas con un 55.55%, quistes hepáticos con un 38.1% y las segmentectomías hepáticas y hepatectomías menores con un 17.28%.

4.2.1.2.4. Datos de procedimiento

Tabla 49: Datos de procedimiento agrupados por la presencia de infección de sitio quirúrgico				
Casos, N%				
	TOTAL N=321	NO N=238	SI N=83	p
Datos de procedimiento				
Tipo Cirugía:				0.003
Urgente	22 (6.85%)	10 (4.20%)	12 (14.5%)	
Programada	299 (93.1%)	228 (95.8%)	71 (85.5%)	
Abordaje:				<0.001
Abierto	208 (64.8%)	137 (57.6%)	71 (85.5%)	
Laparoscópico	113 (35.2%)	101 (42.4%)	12 (14.5%)	
Duración	199 (94.3)	175 (77.4)	265 (106)	<0.001
Índice NNIS:				<0.001
0	50 (15.6%)	48 (20.2%)	2 (2.41%)	
1	98 (30.5%)	86 (36.1%)	12 (14.5%)	
2	119 (37.1%)	81 (34.0%)	38 (45.8%)	
3	54 (16.8%)	23 (9.66%)	31 (37.3%)	
Trasfusiones	53 (16.9%)	24 (10.4%)	29 (34.9%)	<0.001
Vasopresores	38 (12.1%)	16 (6.90%)	22 (26.5%)	<0.001
Drenaje	204 (65.2%)	126 (54.8%)	78 (94.0%)	<0.001
Prótesis	31 (9.66%)	9 (3.78%)	22 (26.5%)	<0.001

Tabla 49: Datos de procedimiento agrupados por la presencia de infección de sitio quirúrgico.

Las infecciones realizadas de forma urgente (12/22) presentaron un mayor porcentaje de infección, frente a las realizadas de forma programada (71/299) (54.54% frente a 31.14%) siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0.003$).

El abordaje abierto (71/208), también presentó un mayor porcentaje de infección ($p<0.001$) frente al laparoscópico (12/113) (34.13% frente a 10.62%), siendo éste el abordaje mayoritario realizado en la muestra.

Se observó también un incremento de la ISQ asociado a una mayor duración de las intervenciones ($p<0.001$) con una media de 265 ± 106 minutos en los pacientes con ISQ.

En cuanto al índice de NNIS, se observó un número mayor de ISQ en los pacientes con puntuaciones de 3 y 4 constituyendo entre ellos el 45.8% y el 37.3% de la cohorte de pacientes infectados ($p<0.001$).

La administración de transfusiones y de vasopresores, también demostró un incremento en la ISQ ($p<0.001$). El 54.71% de los pacientes que recibieron una transfusión y el 57.89% de los que recibieron vasopresores, presentó infección de sitio quirúrgico.

Finalmente, también se observó un mayor porcentaje de ISQ ($p<0.001$) en los pacientes con drenaje abdominal y prótesis biliar constituyendo respectivamente, el 94% y el 26.5% del grupo de pacientes con ISQ.

4.2.1.2.5. Datos de estancia y resultados

Tabla 50: Datos de estancia y resultados agrupados por la presencia de infección de sitio quirúrgico				
Casos, N%				
	TOTAL N=321	NO N=238	SI N=83	p
Datos de estancia y resultados				
UCI	129 (40.2%)	71 (29.8%)	58 (69.9%)	<0.001
Estancia.UCI	2.09 (5.30)	1.23 (3.86)	4.56 (7.67)	<0.001
Reingreso	32 (10.0%)	10 (4.22%)	22 (26.5%)	<0.001
Reintervención	32 (10.0%)	7 (2.97%)	25 (30.1%)	<0.001
Clavien:				<0.001
0	136 (42.4%)	136 (57.1%)	0 (0.00%)	
1	29 (9.03%)	29 (12.2%)	0 (0.00%)	
2	52 (16.2%)	48 (20.2%)	4 (4.82%)	
3	73 (22.7%)	16 (6.72%)	57 (68.7%)	
4	19 (5.92%)	6 (2.52%)	13 (15.7%)	
5	12 (3.74%)	3 (1.26%)	9 (10.8%)	
Estancia.total	10.4 (11.3)	7.34 (8.93)	19.0 (13.0)	<0.001
Mortalidad	13 (4.08%)	2 (0.85%)	11 (13.3%)	<0.001

Tabla 50: Datos de estancia y resultados agrupados por la presencia de infección de sitio quirúrgico.

Los pacientes con infección de sitio quirúrgico, presentaron porcentajes mayores de ingreso en UCI y estancias más prolongadas en esta unidad ($p < 0.001$). Casi el 45% de los pacientes que precisaron ingreso en UCI se infectaron, con una estancia media en este grupo de 4.56 ± 7.67 días.

Los enfermos que fueron reingresados o reintervenidos, también presentaron diferencias significativas ($p < 0.001$) en cuanto al número de ISQ, constituyendo el 26.5% y el 30.1% de los pacientes del grupo con ISQ.

Analizando las complicaciones registradas según el índice de Clavien, observamos que el 68.42% de los pacientes con puntuaciones de 4 y el 75% de los pacientes con puntuaciones de 5 presentaron ISQ, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

La estancia total y la mortalidad en los pacientes infectados también fueron significativamente mayores ($p < 0.001$) con una estancia total de 19 ± 13 días y una mortalidad del 84,62%.

4.2.1.3. ANÁLISIS DE LA MUESTRA POR RESULTADOS HOSPITALARIOS⁴

4.2.1.3.1. Datos de filiación y datos de comorbilidad

Tabla 51: Datos de filiación y comorbilidad agrupados por resultados hospitalarios				
Casos, N%				
	TOTAL N=321	NO N=121	SI N=200	p
Datos de filiación				
Sexo:				0.001
Hombre	178 (55.5%)	52 (43.0%)	126 (63.0%)	
Mujer	143 (44.5%)	69 (57.0%)	74 (37.0%)	
Edad (años) (Me±DT)	65.0 (13.1)	63.0 (15.3)	66.2 (11.5)	0.049
Datos de comorbilidad				
Diabetes	63 (19.6%)	18 (14.9%)	45 (22.5%)	0.128
Hipertensión	155 (48.3%)	55 (45.5%)	100 (50.0%)	0.500
EPOC	27 (8.41%)	6 (4.96%)	21 (10.5%)	0.127
Cardiopatía	55 (17.1%)	18 (14.9%)	37 (18.5%)	0.495
Obesidad	85 (26.5%)	37 (30.6%)	48 (24.0%)	0.244
Desnutrición proteica	117 (36.6%)	15 (12.5%)	102 (51.0%)	<0.001
IRC	16 (4.98%)	4 (3.31%)	12 (6.00%)	0.418
Neoplasias	180 (56.1%)	36 (29.8%)	144 (72.0%)	<0.001
Ingreso últimos 18 meses	224 (69.8%)	75 (62.0%)	149 (74.5%)	0.025
ASA:				<0.001
1	48 (15.0%)	28 (23.1%)	20 (10.0%)	
2	161 (50.2%)	70 (57.9%)	91 (45.5%)	
3-4	112 (34.9%)	23 (19.0%)	89 (44.5%)	
Charlson:	63 (19.6%)	18 (14.9%)	45 (22.5%)	0.128
0	155 (48.3%)	55 (45.5%)	100 (50.0%)	0.500
1	27 (8.41%)	6 (4.96%)	21 (10.5%)	0.127
2	55 (17.1%)	18 (14.9%)	37 (18.5%)	0.495
3	85 (26.5%)	37 (30.6%)	48 (24.0%)	0.244
+4	117 (36.6%)	15 (12.5%)	102 (51.0%)	<0.001

Tabla 51: Datos de filiación y comorbilidad agrupados por resultados hospitalarios.

⁴ La variable “resultados hospitalarios” se calculó atendiendo a la ocurrencia de infección nosocomial o ingreso en UCI o reintervención o reingreso o utilización de vasopresores o transfusiones o puntuación de Clavien > 0. Se interpreta como la presencia de peores resultados o eventos adversos durante la intervención o durante el ingreso en cirugía hepatobiliar.

Analizando las diferencias en cuanto a resultados hospitalarios por sexo, se registró unos resultados mejores en el caso de las mujeres, entre las cuales el 48.83% no experimentaron ningún evento adverso durante el ingreso ($p=0.001$).

También se registraron peores resultados en el caso de los pacientes de edades más avanzadas, con una media de edad en el grupo que obtuvo peores resultados de 66.2 ± 11.5 años ($p=0.049$).

No se objetivaron diferencias significativas en cuanto a resultados en pacientes diabéticos, hipertensos, EPOC, cardiópatas, obesos y con insuficiencia renal crónica; pero sí en pacientes con desnutrición proteica, antecedentes neoplásicos e ingreso en los últimos 18 meses ($p<0.001$ y $p=0.025$ respectivamente).

El 79.46% de los pacientes con ASA de III-IV experimentaron significativamente peores resultados en comparación en los pacientes con ASA I, que representan solamente el 10% de los pacientes con eventos adversos.

También experimentaron peores resultados aquellos pacientes con más de 4 puntos en la clasificación de Charlson, que constituyeron el 82.5% del grupo con peores resultados hospitalarios ($p<0.001$).

4.2.1.3.2. Datos de vitamina D

Tabla 52: Datos de vitamina D agrupados por resultados hospitalarios				
	Casos, N%			
	TOTAL N=321	NO N=121	SI N=200	p
Datos de vitamina D				
Concentración sérica de 25OHD (Me±DT)(nmol/l)	38.3 (24.6)	42.8 (30.4)	35.8 (20.5)	0.037
Categorías de vitamina D:				0.091
<50 nmol/l	229 (76.1%)	73 (68.9%)	156 (80.0%)	
50-75 nmol/l	51 (16.9%)	24 (22.6%)	27 (13.8%)	
>75 nmol/l	21 (6.98%)	9 (8.49%)	12 (6.15%)	
Terciles de vitamina D				0.219
[8.8,25.5]	102 (33.9%)	32 (30.2%)	70 (35.9%)	
(25.5,43.3]	99 (32.9%)	32 (30.2%)	67 (34.4%)	
(43.3,233]	100 (33.2%)	42 (39.6%)	58 (29.7%)	
Suplementación	18 (5.61%)	5 (4.13%)	13 (6.50%)	0.520

Tabla 52: Datos de vitamina D agrupados por resultados hospitalarios.

El análisis de los datos de vitamina D reveló unos resultados significativamente peores en los pacientes con más eventos adversos con una concentración sérica media en este grupo de 35.8 ± 20.5 nmol/l ($p=0.037$).

Al dividir a los pacientes en las distintas categorías según su concentración de vitamina D, no se observaron diferencias significativas ($p<0.091$), sin embargo, el grupo con niveles óptimos de vitamina D (>75 nmol/l) representa únicamente el 6.15% de los pacientes con eventos adversos.

Tampoco se registraron diferencias al dividir a los pacientes en terciles de vitamina D, si bien, el 35.9% de los pacientes que experimentaron algún evento adverso se encontraban en el tercil más bajo ($p=0.219$).

No se observaron diferencias en cuanto a los pacientes que tomaron suplementación frente a los que no la tomaron ($p=0.520$).

4.2.1.3.3. Datos de diagnóstico y tratamiento

Tabla 53: Datos de diagnóstico y tratamiento agrupados por resultados hospitalarios				
Casos, N%				
	TOTAL N=321	NO N=121	SI N=200	p
Datos de diagnóstico				
Grupo diagnóstico:				<0.001
Higado y vías biliares	133 (41.4%)	26 (21.5%)	107 (53.5%)	
Páncreas	64 (19.9%)	11 (9.09%)	53 (26.5%)	
Vesícula	121 (37.7%)	84 (69.4%)	37 (18.5%)	
Duodeno	3 (0.93%)	0 (0.00%)	3 (1.50%)	
Diagnóstico:				<0.001
Metástasis hepática	81 (25.2%)	18 (14.9%)	63 (31.5%)	
Quistes hepáticos	21 (6.54%)	4 (3.31%)	17 (8.50%)	
Hepatocarcinoma	16 (4.98%)	4 (3.31%)	12 (6.00%)	
Colangiocarcinoma	18 (5.61%)	1 (0.83%)	17 (8.50%)	
Colecistitis y Lesión vía biliar	28 (8.72%)	6 (4.96%)	22 (11.0%)	
Neoplasia cabeza páncreas, Pancreatitis y Neoplasia de duodeno	45 (14.0%)	6 (4.96%)	39 (19.5%)	
Neoplasia páncreas cuerpo-cola	13 (4.05%)	3 (2.48%)	10 (5.00%)	
Colelitiasis	99 (30.8%)	79 (65.3%)	20 (10.0%)	
Datos de tratamiento				
Tipo de intervención:				<0.001
Segmentectomía y Hepatectomía menor	77 (24.0%)	18 (14.9%)	59 (29.5%)	
Hepatectomía mayor	41 (12.8%)	2 (1.65%)	39 (19.5%)	
Duodenopancreatectomía cefálica y Pancreatectomía total	36 (11.2%)	2 (1.65%)	34 (17.0%)	
Pancreatectomía corporocaudal y esplenectomía	11 (3.43%)	3 (2.48%)	8 (4.00%)	
Colecistectomía	122 (38.0%)	82 (67.8%)	40 (20.0%)	
Laparotomía exploradora	28 (8.72%)	14 (11.6%)	14 (7.00%)	
Otros	6 (1.87%)	0 (0.00%)	6 (3.00%)	

Tabla 53: Datos de diagnóstico y tratamiento agrupados por resultados hospitalarios.

Los resultados obtenidos por grupo diagnóstico, se registraron peores resultados en el grupo de hígado y vías biliares y en el grupo de páncreas, que constituyen respectivamente el 53.5% y el 26.5% del grupo con peores resultados ($p < 0.001$).

Asimismo, se observaron diferencias en cuanto al diagnóstico al ingreso, registrándose un mayor porcentaje de complicaciones en los pacientes con metástasis hepáticas, seguidos de aquéllos que presentaban neoplasia de cabeza de páncreas, pancreatitis o neoplasia de duodeno ($p < 0.001$).

En cuanto al tipo de intervención, las que presentaron peores resultados fueron las hepatectomías mayores y las duodenopancreatectomías cefálicas, que constituyeron el 19.5% y el 17% respectivamente del grupo de pacientes con eventos adversos ($p < 0.001$).

4.2.1.3.4. Datos de procedimiento

Tabla 54: Datos de procedimiento agrupados por resultados hospitalarios				
Casos, N%				
	TOTAL N=321	NO N=121	SI N=200	p
Datos de procedimiento				
Tipo Cirugía:				0.008
Urgente	22 (6.85%)	2 (1.65%)	20 (10.0%)	
Programada	299 (93.1%)	119 (98.3%)	180 (90.0%)	
Abordaje:				<0.001
Abierto	208 (64.8%)	36 (29.8%)	172 (86.0%)	
Laparoscópico	113 (35.2%)	85 (70.2%)	28 (14.0%)	
Duración	199 (94.3)	130 (52.5)	240 (90.0)	<0.001
Indice NNIS:				<0.001
0	50 (15.6%)	47 (38.8%)	3 (1.50%)	
1	98 (30.5%)	45 (37.2%)	53 (26.5%)	
2	119 (37.1%)	24 (19.8%)	95 (47.5%)	
3	54 (16.8%)	5 (4.13%)	49 (24.5%)	
Drenaje	204 (65.2%)	34 (29.1%)	170 (86.7%)	<0.001
Prótesis	31 (9.66%)	1 (0.83%)	30 (15.0%)	<0.001
Datos de estancia				
Estancia.UCI	2.09 (5.30)	0.05 (0.31)	3.33 (6.42)	<0.001
Estancia.total	10.4 (11.3)	3.49 (3.04)	14.5 (12.5)	<0.001

Tabla 54: Datos de procedimiento agrupados por resultados hospitalarios.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a cirugía urgente y programada, si bien, la cirugía programada fue la más frecuente y por tanto, la que presenta un mayor porcentaje de pacientes con algún evento adverso ($p<0.008$).

Sí que se observaron diferencias en cuanto al abordaje, presentando el abordaje abierto un mayor porcentaje de complicaciones (82.69% frente a 24.78%) ($p<0.001$).

La duración de las intervenciones fue significativamente mayor ($p<0.001$) en el grupo de pacientes con peores resultados con una media de 240 ± 90 minutos.

Los pacientes con categorías de NNIS mayores, también presentaron peores resultados, presentando el grupo de mayor puntuación un 90.74% de complicaciones ($p<0.001$).

La presencia de drenaje abdominal y de prótesis biliar, también demostró tener peores resultados ($p<0.001$).

Finalmente, analizando la estancia en UCI y la estancia media se observaron peores resultados en pacientes con estancias prolongadas tanto en UCI como en total ($p<0.001$).

4.2.1.4. CARACTERÍSTICAS AGRUPADAS POR TERCILES DE VITAMINA D

4.2.1.4.1. Datos de filiación y Datos de comorbilidad

Tabla 55: Datos de filiación y comorbilidad agrupados por terciles de vitamina D								
	TOTAL N=301	[8.8,25.5] N=102	(25.5,43.3] N=99	(43.3,233] N=100	p	p.[8.8,25.5] vs (25.5,43.3]	p.[8.8,25.5] vs (43.3,233]	p.(25.5,43.3] vs (43.3,233]
Datos de filiación								
Sexo:					<0.001	<0.001	0.881	<0.001
Hombre	169 (56.1%)	49 (48.0%)	74 (74.7%)	46 (46.0%)				
Mujer	132 (43.9%)	53 (52.0%)	25 (25.3%)	54 (54.0%)				
Edad (años) (Me±DT)	65.4 (12.7)	68.0 (11.0)	66.3 (12.0)	62.0 (14.2)	0.002	0.618	0.002	0.039
Datos de comorbilidad								
Diabetes	61 (20.3%)	23 (22.5%)	24 (24.2%)	14 (14.0%)	0.155	0.907	0.247	0.247
Hipertensión	151 (50.2%)	50 (49.0%)	59 (59.6%)	42 (42.0%)	0.044	0.259	0.390	0.058
EPOC	26 (8.64%)	13 (12.7%)	9 (9.09%)	4 (4.00%)	0.085	0.546	0.141	0.365
Cardiopatía	50 (16.6%)	21 (20.6%)	16 (16.2%)	13 (13.0%)	0.346	0.666	0.630	0.666
Obesidad	82 (27.2%)	26 (25.5%)	27 (27.3%)	29 (29.0%)	0.855	0.910	0.910	0.910
Desnutrición	113 (37.7%)	47 (46.1%)	38 (38.8%)	28 (28.0%)	0.029	0.367	0.036	0.218
IRC	16 (5.32%)	4 (3.92%)	8 (8.08%)	4 (4.00%)	0.326	0.543	1.000	0.543
Neoplasias	175 (58.1%)	62 (60.8%)	63 (63.6%)	50 (50.0%)	0.120	0.786	0.242	0.216
Ingreso últimos 18.meses	212 (70.4%)	80 (78.4%)	73 (73.7%)	59 (59.0%)	0.007	0.539	0.014	0.061
ASA:					0.002	0.937	0.004	0.004
1	42 (14.0%)	9 (8.82%)	9 (9.09%)	24 (24.0%)				
2	150 (49.8%)	51 (50.0%)	47 (47.5%)	52 (52.0%)				
3-4	109 (36.2%)	42 (41.2%)	43 (43.4%)	24 (24.0%)				
Charlson:					0.002	0.929	0.016	0.005
0	19 (6.31%)	4 (3.92%)	4 (4.04%)	11 (11.0%)				
1	17 (5.65%)	4 (3.92%)	2 (2.02%)	11 (11.0%)				
2	15 (4.98%)	3 (2.94%)	3 (3.03%)	9 (9.00%)				
3	36 (12.0%)	13 (12.7%)	10 (10.1%)	13 (13.0%)				
+4	214 (71.1%)	78 (76.5%)	80 (80.8%)	56 (56.0%)				

Tabla 55: Datos de filiación y comorbilidad agrupados por terciles de vitamina D.

4.2.1.4.2. Datos de diagnóstico

Tabla 56: Datos de diagnóstico agrupados por terciles de vitamina D								
	TOTAL N=301	[8.8,25.5] N=102	(25.5,43.3] N=99	(43.3,233] N=100	p	p.[8.8,25.5] vs (25.5,43.3]	p.[8.8,25.5] vs (43.3,233]	p.(25.5,43.3] vs (43.3,233]
Datos de diagnóstico								
Grupo diagnóstico:					0.517	0.962	0.432	0.432
Hgado y vías biliares	129 (42.9%)	46 (45.1%)	42 (42.4%)	41 (41.0%)				
Páncreas	63 (20.9%)	23 (22.5%)	23 (23.2%)	17 (17.0%)				
Vesícula	106 (35.2%)	32 (31.4%)	32 (32.3%)	42 (42.0%)				
Duodeno	3 (1.00%)	1 (0.98%)	2 (2.02%)	0 (0.00%)				
Diagnóstico:					0.6356	0.899	0.698	0.698
Metástasis hepática	79 (26.2%)	26 (25.5%)	29 (29.3%)	24 (24.0%)				
Quistes hepáticos	21 (6.98%)	7 (6.86%)	4 (4.04%)	10 (10.0%)				
Hepatocarcinoma	16 (5.32%)	8 (7.84%)	6 (6.06%)	2 (2.00%)				
Colangiocarcinoma	18 (5.98%)	8 (7.84%)	4 (4.04%)	6 (6.00%)				
Colecistitis y Lesión vía biliar	25 (8.31%)	7 (6.86%)	9 (9.09%)	9 (9.00%)				
Neoplasia cabeza páncreas , Pancreatitis y Neoplasia de duodeno	45 (15.0%)	16 (15.7%)	18 (18.2%)	11 (11.0%)				
Neoplasia páncreas cuerpo-cola	12 (3.99%)	4 (3.92%)	4 (4.04%)	4 (4.00%)				
Colelitiasis	85 (28.2%)	26 (25.5%)	25 (25.3%)	34 (34.0%)				

Tabla 56: Datos de diagnóstico agrupados por terciles de vitamina D.

4.2.1.4.3. Datos de tratamiento

Tabla 57: Datos de tratamiento agrupados por terciles de vitamina D								
	TOTAL	[8.8,25.5]	(25.5,43.3]	(43.3,233]	p	p.[8.8,25.5] vs (25.5,43.3]	p.[8.8,25.5] vs (43.3,233]	p.(25.5,43.3] vs (43.3,233]
	N=301	N=102	N=99	N=100				
Datos de tratamiento								
Tipo de intervención:					0.7125	0.946	0.926	0.946
Segmentectomía y Hepatectomía menor	77 (25.6%)	28 (27.5%)	27 (27.3%)	22 (22.0%)				
Hepatectomía mayor	40 (13.3%)	12 (11.8%)	12 (12.1%)	16 (16.0%)				
Duodenopancreatectomía cefálica y Pancreatectomía total	36 (12.0%)	17 (16.7%)	12 (12.1%)	7 (7.00%)				
Pancreatectomía corporocaudal y esplenectomía	10 (3.32%)	3 (2.94%)	3 (3.03%)	4 (4.00%)				
Colecistectomía	106 (35.2%)	32 (31.4%)	33 (33.3%)	41 (41.0%)				
Laparotomía exploradora	27 (8.97%)	9 (8.82%)	9 (9.09%)	9 (9.00%)				
Otros	5 (1.66%)	1 (0.98%)	3 (3.03%)	1 (1.00%)				

Tabla 57: Datos de tratamiento agrupados por terciles de vitamina D.

4.2.1.4.4. Datos de procedimiento

Tabla 58: Datos de procedimiento agrupados por terciles de vitamina D								
	TOTAL N=301	[8.8,25.5] N=102	(25.5,43.3] N=99	(43.3,233] N=100	p	p.[8.8,25.5] vs (25.5,43.3]	p.[8.8,25.5] vs (43.3,233]	p.(25.5,43.3] vs (43.3,233]
Datos de procedimiento								
Tipo Cirugía:					0.331	0.959	0.670	0.670
Urgente	21 (6.98%)	5 (4.90%)	6 (6.06%)	10 (10.0%)				
Programada	280 (93.0%)	97 (95.1%)	93 (93.9%)	90 (90.0%)				
Abordaje:					0.060	1.000	0.092	0.092
Abierto	202 (67.1%)	73 (71.6%)	71 (71.7%)	58 (58.0%)				
Laparoscópico	99 (32.9%)	29 (28.4%)	28 (28.3%)	42 (42.0%)				
Duración	203 (93.7)	214 (97.7)	207 (97.4)	188 (84.2)	0.116	0.854	0.111	0.309
Índice NNIS:					0.122	0.814	0.075	0.209
0	41 (13.6%)	12 (11.8%)	13 (13.1%)	16 (16.0%)				
1	92 (30.6%)	28 (27.5%)	27 (27.3%)	37 (37.0%)				
2	115 (38.2%)	37 (36.3%)	40 (40.4%)	38 (38.0%)				
3	53 (17.6%)	25 (24.5%)	19 (19.2%)	9 (9.00%)				
Trasfusiones	51 (17.4%)	22 (22.4%)	22 (22.2%)	7 (7.29%)	0.006	1.000	0.010	0.010
Vasopresores	36 (12.2%)	20 (19.8%)	12 (12.2%)	4 (4.17%)	0.004	0.208	0.005	0.112
Drenaje	198 (67.6%)	79 (78.2%)	68 (69.4%)	51 (54.3%)	0.002	0.209	0.002	0.067
Prótesis	29 (9.63%)	12 (11.8%)	8 (8.08%)	9 (9.00%)	0.653	1.000	1.000	1.000

Tabla 58: Datos de procedimiento agrupados por terciles de vitamina D.

4.2.1.4.5. Datos de estancia y resultados

Tabla 59: Datos de estancia y resultados agrupados por terciles de vitamina D								
	TOTAL N=301	[8.8,25.5] N=102	(25.5,43.3] N=99	(43.3,233] N=100	p	p.[8.8,25.5] vs (25.5,43.3]	p.[8.8,25.5] vs (43.3,233]	p.(25.5,43.3] vs (43.3,233]
Datos de estancia y resultados								
Ingreso en UCI	127 (42.2%)	51 (50.0%)	44 (44.4%)	32 (32.0%)	0.030	0.517	0.042	0.145
Estancia.UCI	2.18 (5.45)	3.06 (6.92)	2.11 (4.00)	1.37 (4.88)	0.088	0.435	0.071	0.601
Reingreso	31 (10.3%)	11 (10.8%)	12 (12.1%)	8 (8.08%)	0.636	0.939	0.939	0.939
Reintervención	31 (10.4%)	14 (13.9%)	12 (12.1%)	5 (5.05%)	0.097	0.876	0.179	0.192
Clavien:					0.031	0.384	0.050	0.178
0	121 (40.2%)	37 (36.3%)	39 (39.4%)	45 (45.0%)				
1	27 (8.97%)	7 (6.86%)	5 (5.05%)	15 (15.0%)				
2	50 (16.6%)	13 (12.7%)	21 (21.2%)	16 (16.0%)				
3	73 (24.3%)	28 (27.5%)	25 (25.3%)	20 (20.0%)				
4	18 (5.98%)	9 (8.82%)	6 (6.06%)	3 (3.00%)				
5	12 (3.99%)	8 (7.84%)	3 (3.03%)	1 (1.00%)				
Estancia.total	10.6 (11.3)	11.8 (10.9)	11.6 (13.5)	8.21 (8.95)	0.041	0.989	0.061	0.088
Mortalidad	13 (4.35%)	9 (8.82%)	2 (2.04%)	2 (2.02%)	0.033	0.109	0.109	1.000

Tabla 59: Datos de estancia y resultados agrupados por terciles de vitamina D.

Analizando los pacientes según los terciles de vitamina D, en cuanto al sexo, se registraron diferencias significativas entre hombres y mujeres, presentando estas últimas el mayor porcentaje de pacientes en el tercil más bajo ($p < 0.001$). También, se registró un mayor número de pacientes de mayor edad en el tercil más bajo, con una media de 68 ± 11.0 años ($p < 0.002$).

En cuanto a los datos de comorbilidad, no se objetivaron diferencias significativas entre los terciles de vitamina D en diabetes, hipertensión, EPOC, cardiopatía, obesidad e insuficiencia renal. Si se registraron diferencias, en aquellos pacientes que presentaban desnutrición proteica con un 41.59% de pacientes en el tercil inferior ($p = 0.029$), siendo significativas también estas diferencias al comparar este tercil con el tercil superior ($p = 0.036$). También se observaron diferencias ($p = 0.007$) en aquellos pacientes que habían sido ingresados en los últimos 18 meses, que representaban el 78.4% del tercil inferior, observándose las máximas diferencias al comparar este tercil con el superior ($p = 0.036$).

Las puntuaciones más elevadas en la escala de riesgo de ASA, también predominaron en el tercil inferior, en el cual el 41.8% de los pacientes eran ASA III-IV ($p < 0.002$). Estas diferencias se mantienen tanto al comparar el tercil inferior con el medio y el medio con el superior ($p = 0.004$).

La clasificación de Charlson también reveló diferencias significativas ($p = 0.002$) en cuanto a los terciles de vitamina D, predominando en el tercil inferior aquellos pacientes con +4 puntos en esta escala ($p = 0.002$).

No se registraron diferencias significativas ni en cuanto a grupo diagnóstico ni en cuanto a diagnóstico de forma individual constituyendo los pacientes intervenidos sobre el hígado y las vías biliares el 45.1% del tercil inferior y presentando los niveles más bajos de vitamina D aquellos con metástasis hepáticas y neoplasia de cabeza de páncreas; pacientes todos ellos con peor perfil oncológico.

Asimismo, tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto al tipo de intervención ($p = 0.712$).

Analizando las características de las intervenciones, no encontramos diferencias significativas en cuanto al tipo de cirugía, abordaje ni la duración siendo ésta, sin embargo, mayor en las intervenciones del tercil inferior con una media de 214 ± 97.7 minutos.

El índice de NNIS, las transfusiones y la presencia de una prótesis biliar tampoco presentaron diferencias significativas entre los pacientes del tercil más bajo y los otros dos terciles.

Sí que las presentaron, aquellos pacientes que portaban un drenaje ($p < 0.002$), que constituyeron el 78.2% del tercil inferior.

El ingreso en UCI, demostró estar asociado a niveles inferiores de vitamina D ($p=0.030$) pero no a una estancia más prolongada en esta unidad ($p=0.088$).

Ni el reingreso ni la reintervención, presentaron diferencias significativas que sí se observaron en cuanto a la clasificación de Clavien ($p=0.031$), cuyos pacientes con puntuaciones de 3,4 y 5 constituyeron buena parte del tercil inferior.

Finalmente, se observaron estancias más prolongadas y una mortalidad más elevada, en aquellos pacientes con una concentración de vitamina D más baja, los cuales presentaron una estancia media de 11.8 ± 10.9 días.

4.2.1.5. PATÓGENOS POR TERCILES DE VITAMINA D

4.2.1.5.1. Patógenos aislados en el grupo de Hígado y vías biliares

Tabla 60: Patógenos aislados en el grupo de hígado y vías biliares por terciles de vitamina D				
	[8.8,25.5] N=37	(25.5,43.3] N=16	(43.3,233] N=16	p
Muestra:				0.004
Sangre	7 (18.9%)	3 (18.8%)	9 (56.2%)	
Orina	1 (2.70%)	0 (0.00%)	1 (6.25%)	
Herida	3 (8.11%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
Catéter	1 (2.70%)	0 (0.00%)	1 (6.25%)	
Espujo	7 (18.9%)	1 (6.25%)	0 (0.00%)	
Punción	0 (0.00%)	5 (31.2%)	1 (6.25%)	
Exudado	1 (2.70%)	1 (6.25%)	0 (0.00%)	
Ascitis	17 (45.9%)	6 (37.5%)	4 (25.0%)	
Germen:				
<i>E. coli</i>	1 (2.94%)	0 (0.00%)	3 (18.8%)	
<i>Klebsiella</i> spp.	1 (2.94%)	1 (6.67%)	2 (12.5%)	
Otros gram negativos	13 (38.2%)	3 (20.0%)	2 (12.5%)	
<i>Enterococcus</i> spp.	4 (11.8%)	5 (33.3%)	1 (6.25%)	
<i>Streptococcus</i> spp.	9 (26.5%)	3 (20.0%)	0 (0.00%)	
<i>S.aureus</i> y otros	5 (14.7%)	1 (6.67%)	8 (50.0%)	
<i>Staphylococcus</i>				
Otros gram positivos	1 (2.94%)	2 (13.3%)	0 (0.00%)	

Tabla 60: Patógenos aislados en el grupo de hígado y vías biliares agrupados por terciles de vitamina D.

Analizando los resultados obtenidos según los patógenos registrados por terciles de vitamina D en pacientes con patología hepática y de vía biliar, observamos que la mayor parte de las muestras patológicas se encuentran en el tercil inferior, predominando las muestras obtenidas en las muestras de ascitis que constituyen el 45.9% de éstas.

En cuanto a los patógenos aislados, se observó un predominio de infecciones por gram negativos (38.2%), *Streptococcus* (26.5%) y *S.aureus* y otros *Staphylococcus* (14.7%). Asimismo, analizando el tercil superior se observó una disminución en cuanto a las infecciones por gram negativos, *Enterococcus* spp. y *Streptococcus* spp en comparación con el tercil más bajo.

4.2.1.5.2. Patógenos aislados en el grupo de Páncreas

Tabla 61: Patógenos aislados en el grupo de páncreas por terciles de vitamina D				
	[8.8,25.5] N=37	(25.5,43.3] N=16	(43.3,233] N=16	p
Muestra:				0.004
Sangre	7 (18.9%)	3 (18.8%)	9 (56.2%)	
Orina	1 (2.70%)	0 (0.00%)	1 (6.25%)	
Herida	3 (8.11%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
Catéter	1 (2.70%)	0 (0.00%)	1 (6.25%)	
Espujo	7 (18.9%)	1 (6.25%)	0 (0.00%)	
Punción	0 (0.00%)	5 (31.2%)	1 (6.25%)	
Exudado	1 (2.70%)	1 (6.25%)	0 (0.00%)	
Ascitis	17 (45.9%)	6 (37.5%)	4 (25.0%)	
Germen:				
<i>E. coli</i>	1 (2.94%)	0 (0.00%)	3 (18.8%)	
<i>Klebsiella</i> spp.	1 (2.94%)	1 (6.67%)	2 (12.5%)	
Otros gram negativos	13 (38.2%)	3 (20.0%)	2 (12.5%)	
<i>Enterococcus</i> spp.	4 (11.8%)	5 (33.3%)	1 (6.25%)	
<i>Streptococcus</i> spp.	9 (26.5%)	3 (20.0%)	0 (0.00%)	
<i>S.aureus</i> y otros	5 (14.7%)	1 (6.67%)	8 (50.0%)	
<i>Staphylococcus</i>				
Otros gram positivos	1 (2.94%)	2 (13.3%)	0 (0.00%)	

Tabla 61: Patógenos aislados en el grupo de Páncreas agrupados por terciles de vitamina D.

En este grupo se observó un predominio de las muestras obtenidas de ascitis en el tercil inferior, que supusieron el 45.9% de las mismas y de las obtenidas de sangre que representaron el 18.9%. Por el contrario, en el tercil superior, predominaron las muestras obtenidas en sangre (56.2%) y en líquido ascítico (25%).

Los microorganismos aislados fueron gram negativos (38.2%) y *Streptococcus* spp. (26.5%) en el tercil inferior y *S. aureus* y otros *Staphylococcus* en el superior (80%). También se observó, por otro lado, un predominio de *Enterococcus* spp. en el grupo intermedio constituyendo estos el 33.3% del mismo.

4.2.1.5.3. Patógenos aislados en el grupo de Vesícula

Tabla 62: Patógenos aislados en el grupo vesícula por terciles de vitamina D				
	[8.8,25.5]	(25.5,43.3]	(43.3,233]	p
	N=15	N=8	N=7	
Muestra:				0.407
Sangre	0 (0.00%)	1 (12.5%)	0 (0.00%)	
Orina	1 (6.67%)	0 (0.00%)	1 (14.3%)	
Punción	6 (40.0%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	
Ascitis	8 (53.3%)	6 (75.0%)	5 (71.4%)	
Germen:				0.795
<i>E. coli</i>	4 (28.6%)	4 (50.0%)	1 (25.0%)	
<i>Klebsiella</i> spp.	2 (14.3%)	1 (12.5%)	0 (0.00%)	
Otros gram negativos	3 (21.4%)	1 (12.5%)	0 (0.00%)	
<i>Enterococcus</i> spp.	2 (14.3%)	2 (25.0%)	1 (25.0%)	
<i>Streptococcus</i> spp.	1 (7.14%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
Otros gram positivos	2 (14.3%)	0 (0.00%)	2 (50.0%)	

Tabla 62: Patógenos aislados en el grupo de Vesícula agrupados por terciles de vitamina D.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a los patógenos aislados ($p=0.795$) en este grupo ni en cuanto al tipo de muestra ($p=0.407$) del cual se aislaron, si bien, en el tercil inferior se observó un predominio de *E. coli* y de otros gram negativos.

4.2.1.5.4. Patógenos aislados en el grupo de Duodeno

Tabla 63: Patógenos aislados en el grupo duodeno por terciles de vitamina D			
	[8.8,25.5] N=2	(25.5,43.3] N=2	p
Muestra:			1.000
Herida	0 (0.00%)	1 (50.0%)	
Prótesis	1 (50.0%)	0 (0.00%)	
Exudado	1 (50.0%)	0 (0.00%)	
Ascitis	0 (0.00%)	1 (50.0%)	
Germen:			0.333
<i>Pseudomonas</i>	2 (100%)	0 (0.00%)	
Otros gram negativos	0 (0.00%)	1 (50.0%)	
<i>S.aureus</i> y otros <i>Staphylococcus</i>	0 (0.00%)	1 (50.0%)	

Tabla 63: Patógenos aislados en el grupo Duodeno agrupados por terciles de vitamina D.

Finalmente, en este grupo tampoco se observaron diferencias significativas ni en cuanto al tipo de muestra ($p=1.000$) ni en cuanto a los gérmenes aislados ($p=0.333$), siendo estos resultados poco demostrativos dado el pequeño tamaño de esta cohorte.

4.2.1.6. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL

Tabla 64: Análisis univariante de infección nosocomial		
	OR	p.ratio
Sexo:		
Hombre	Ref.	Ref.
Mujer	0.45 [0.26;0.74]	0.002
Edad	1.02 [1.00;1.04]	0.042
Comorbilidades		
Diabetes	0.68 [0.34;1.27]	0.232
Hipertensión	1.00 [0.62;1.63]	0.988
EPOC	4.21 [1.87;9.79]	0.001
Cardiopatía	1.57 [0.84;2.89]	0.157
Obesidad	0.92 [0.52;1.59]	0.767
Desnutrición	2.94 [1.78;4.88]	<0.001
IRC	1.57 [0.51;4.42]	0.416
Neoplasias	2.02 [1.22;3.41]	0.006
Ingreso últimos 18 meses	2.30 [1.29;4.29]	0.004
ASA:		
1	Ref.	Ref.
2	1.78 [0.77;4.67]	0.185
3-4	3.99 [1.72;10.5]	0.001
Charlson:		
0	Ref.	Ref.
1	0.58 [0.10;2.86]	0.511
2	0.27 [0.01;2.04]	0.227
3	1.14 [0.33;4.36]	0.836
+4	1.72 [0.65;5.50]	0.286
Prótesis biliar	9.19 [4.06;23.0]	<0.001
Concentración sérica de vitamina D	0.98 [0.97;1.00]	0.014
Categorías de vitamina D:		
<50 nmol/l	Ref.	Ref.
50-75 nmol/l	0.72 [0.35;1.41]	0.348
>75 nmol/l	0.51 [0.14;1.45]	0.217
Terciles de vitamina D		
[8.8,25.5]	Ref.	Ref.
(25.5,43.3]	0.70 [0.39;1.27]	0.241
(43.3,233]	0.46 [0.24;0.85]	0.013
Suplementación	1.67 [0.59;4.44]	0.323

Tabla 64: Análisis univariante de infección nosocomial.

4.2.1.6. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL (Continuación)

Tabla 65: Análisis univariante de infección nosocomial (continuación)		
	OR	p.ratio
Tipo de Cirugía:		
Urgente	Ref.	Ref.
Programada	0.20 [0.08;0.49]	<0.001
Abordaje:		
Abierto	Ref.	Ref.
Laparoscópico	0.22 [0.11;0.41]	<0.001
Duración	1.01 [1.01;1.01]	<0.001
Trasfusiones	5.69 [3.06;10.8]	<0.001
Vasopresores	6.97 [3.38;15.1]	<0.001
Drenaje	11.9 [5.38;31.9]	<0.001
Ingreso en UCI	5.54 [3.29;9.54]	<0.001
Estancia en UCI	1.46 [1.28;1.66]	<0.001
Reingreso	8.12 [3.68;19.5]	<0.001
Reintervención	18.2 [7.23;56.3]	<0.001
Estancia total	1.18 [1.13;1.23]	<0.001
Índice de NNIS		
0	Ref.	Ref.
1	2.30 [0.69;10.9]	0.188
2	7.81 [2.63;34.9]	<0.001
3	24.7 [7.69;116]	<0.001

Tabla 65: Análisis univariante de infección nosocomial (continuación).

En relación a los datos obtenidos en el análisis univariante realizado sobre la infección nosocomial en nuestra cohorte, en cuanto a las características de los pacientes, se observaron diferencias significativas en cuanto al sexo ($p=0.002$), presentando el sexo femenino una menor predisposición a padecer infecciones (OR 0.45 IC: [0.26;0.74]). También se observó un mayor riesgo de padecer infección en aquellos pacientes con mayor edad, siendo estas diferencias poco significativas ($p<0.042$) (OR 1.04 IC:[1.00-1.004]).

Analizando las comorbilidades, no se observaron diferencias significativas en cuanto a diabetes ($p=0.232$), hipertensión ($p=0.988$), cardiopatía ($p=0.157$), obesidad ($p=0.767$) e IRC ($p=0.416$). Sin embargo, sí que se observaron diferencias en los pacientes con EPOC ($p=0.001$) que presentaron 4 veces más riesgo de padecer infección nosocomial.

Los pacientes con desnutrición proteica, presentaron casi 3 veces más riesgo de padecer infección nosocomial ($p < 0.001$) (OR 2.94 [1.78;4.88]). Asimismo, los pacientes con antecedente de haber sido objeto de un ingreso en los últimos 18 meses, registraron significativamente mayor riesgo de padecer infección nosocomial ($p = 0.004$).

Atendiendo a la clasificación de riesgo ASA, se encontraron diferencias significativas en los pacientes con ASA III-IV en comparación con aquéllos con ASA I, presentando los primeros casi 4 veces más riesgo de infección nosocomial ($p = 0.001$). Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en la clasificación de riesgo de Charlson, presentando ésta, sin embargo, un incremento del riesgo de padecer infección nosocomial según aumenta la puntuación obtenida.

Los pacientes que portaban una prótesis biliar en el momento de la intervención, registraron un incremento de riesgo de casi 9 veces en comparación con aquéllos que no la presentaban ($p < 0.001$).

Analizando los datos obtenidos en cuanto a la concentración de vitamina D, observamos una disminución del riesgo de padecer infección nosocomial según aumentan los niveles en sangre de esta vitamina ($p = 0.014$). También se detectó un descenso significativo del riesgo de padecer infección nosocomial al comparar el tercil superior con respecto al inferior ($p < 0.013$) (OR 0.46 IC [0.24;0.85]). La suplementación con esta vitamina, sin embargo, no supuso diferencias significativas en cuanto al padecimiento de infección nosocomial.

El abordaje abierto presentó un descenso del riesgo de padecer infección nosocomial con respecto al laparoscópico (OR 0.22 IC [0.11;0.41]) ($p < 0.001$); estas diferencias también se observaron al comparar la cirugía programada frente a la urgente, presentando la primera un menor riesgo de padecer infección nosocomial (OR 0.20 IC [0.08;0.49]) ($p = 0.20$).

Los pacientes a los que se les realizaron cirugías más largas, presentaron un incremento de riesgo de padecer infección nosocomial pequeño pero significativo (OR 1.01 IC [1.01;1.01]) ($p < 0.001$). También se observaron diferencias en aquellos pacientes que precisaron de transfusiones y vasopresores ($p < 0.001$), presentando respectivamente un aumento del riesgo de padecer infección nosocomial de casi 6 y 7 veces; estas diferencias también se verificaron en el uso de drenaje abdominal (OR 11.9 IC [5.38;31.9]) ($p < 0.001$).

El ingreso en UCI, así como estancias prolongadas en la misma asociaron un mayor riesgo de padecer infecciones nosocomiales, así como el reingreso y la reintervención con un incremento este último del riesgo de casi 8 veces.

La estancia total prolongada, también registró un incremento en el riesgo de padecer infección nosocomial, así como una puntuación de NNIS elevada, presentando aquéllos

pacientes con 3 puntos más de 20 veces más riesgo de padecer infección nosocomial en comparación con la categoría de referencia ($p < 0.001$).

4.2.1.7. ANÁLISIS DE RESULTADOS HOSPITALARIOS EN FUNCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE VITAMINA D

Tabla 66: Análisis de resultados hospitalarios en función de la concentración sérica de vitamina D			
	Incidencia N (%)	OR (2.5%-97.5% CI)	p (Wald)
Infecciones nosocomiales	91 (28.3)	0.66 (0.48-0.92)	0.014
Inf. Tracto urinario	6 (1.9)	0.81 (0.28-2.29)	0.686
Inf. Herida quirúrgica	83 (25.9)	0.68 (0.49-0.96)	0.026
Neumonía nosocomial	9 (2.8)	0.33 (0.09-1.18)	0.089
Bacteriemia por catéter	13 (4)	0.32 (0.11-0.94)	0.037
Ingreso en UCI	129 (40.2)	0.65 (0.49-0.88)	0.005
Reintervención	32 (10)	0.54 (0.3-0.97)	0.039
Reingreso	32 (10)	0.96 (0.63-1.45)	0.828
Trasfusiones	53 (16.9)	0.45 (0.28-0.75)	0.002
Vasopresores	38 (12.1)	0.34 (0.18-0.65)	0.001
Mortalidad	13 (4.1)	0.27 (0.09-0.85)	0.025
Resultados hospitalarios	163 (50.8)	0.67 (0.51-0.88)	0.005

Tabla 66: Análisis de resultados hospitalarios en función de la concentración sérica de vitamina D

Los resultados hospitalarios en función de la concentración sérica de vitamina D, en cuanto a infección nosocomial se refiere, se observaron diferencias significativas en la infección de sitio quirúrgico ($p=0.026$) y la bacteriemia por catéter ($p=0.037$) presentando más riesgo aquéllos pacientes con niveles menores de esta vitamina. Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a la neumonía nosocomial ($p=0.089$) y la infección del tracto urinario ($p=0.686$).

Los pacientes con niveles inferiores de vitamina D también presentaron mayor frecuencia de ingreso en UCI ($p=0.005$), de reintervención ($p=0.039$) y de necesidad de transfusiones ($p=0.002$) y vasopresores ($p=0.001$), además de mayor mortalidad global ($p=0.025$). No se observaron diferencias significativas en cuanto a los reingresos ($p=0.828$).

De forma global, los pacientes del tercer tercil de vitamina D presentaron peores resultados hospitalarios ($p=0.005$).

4.2.1.8. GRÁFICO DE RESULTADOS HOSPITALARIOS EN FUNCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE VITAMINA D

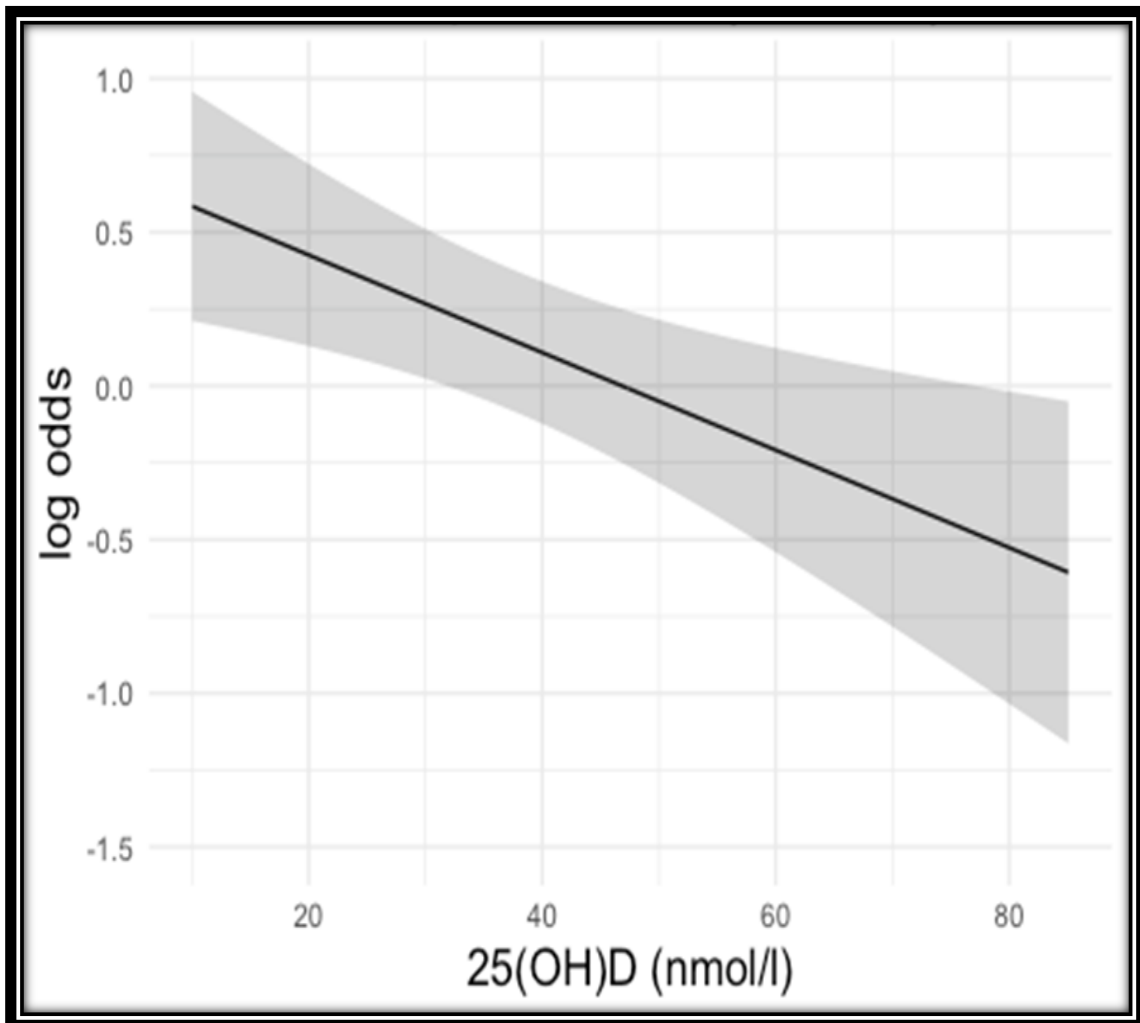


Figura 7: Gráfico de resultados hospitalarios en función de la concentración sérica de vitamina D.

En este gráfico, que representa un modelo de regresión logística entre la variable “resultados hospitalarios” y la concentración de vitamina D, se observa una disminución de los eventos adversos acontecidos durante la hospitalización según aumenta la concentración sérica de vitamina D.

Como ya se comentó previamente, la variable “resultados hospitalarios” reúne la ocurrencia de infección nosocomial, ingreso en UCI, reintervención, reingreso, uso de vasopresores, necesidad de transfusiones, Clavien >0 y mortalidad. Con esta variable, se analizaron los resultados hospitalarios en cuanto a morbilidad y mortalidad se refiere.

4.2.1.9. GRÁFICO DE RESULTADOS HOSPITALARIOS POR TERCILES DE VITAMINA D

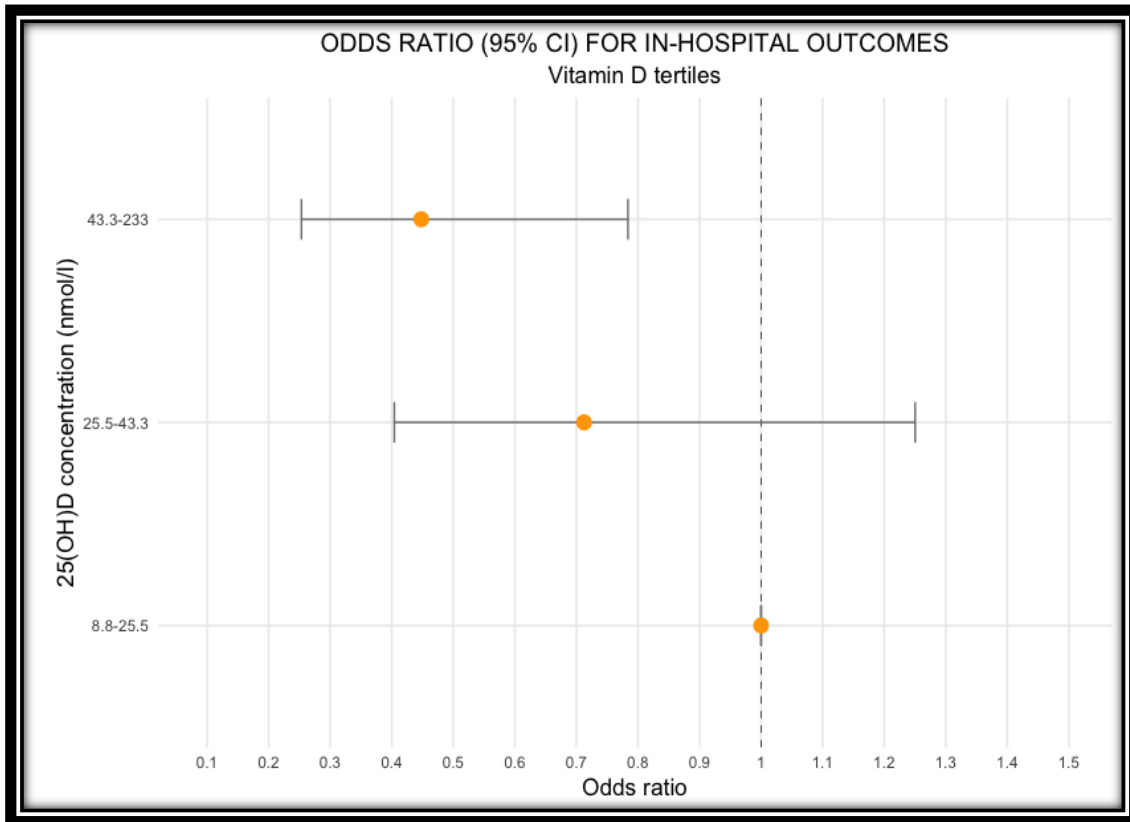


Figura 8: Gráfico de resultados hospitalarios por terciles de vitamina D.

En este gráfico se representa la Odd ratio (IC 95%) calculadas para cada tercil de vitamina D en función de la variable “resultados hospitalarios”. Comparando el tercil superior el tercil inferior, que constituyó la categoría de referencia, se observó una disminución significativa del Odds ratio, determinando por tanto un descenso significativo de los eventos adversos según aumentan los niveles de vitamina D.

Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en cuanto al tercil intermedio con el rango de 25.5-43.3 nmol/l.

4.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

4.2.2.1. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DEL RIESGO DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN FUNCIÓN DE LOS TERCILES DE VITAMINA D

El análisis multivariante se realizó modelizando el riesgo de sufrir infección nosocomial en función de los terciles de vitamina D. El cálculo de los Odds ratio se realizó en función del tercil más bajo (OR=1).

4.2.2.1.1. Modelo ajustado por sexo y edad

Tabla 67: Análisis multivariante del riesgo de infección nosocomial en función de los terciles de vitamina D ajustado por sexo y edad				
	OR	IC (2.5 %)	IC (97.5 %)	p
1° tercil	1	-	-	-
2° tercil	0.567	0.303	1.047	0.072
3° tercil	0.488	0.254	0.923	0.029

Tabla 67: Análisis multivariante del riesgo de infección nosocomial en función de los terciles de vitamina D ajustado por sexo y edad.

En el análisis multivariante ajustado por sexo y edad, se observan diferencias significativas ($p < 0.029$) entre el tercil superior y el inferior, presentando el primero una disminución de la Odds ratio concordante con una disminución del riesgo de infección nosocomial.

Como hemos observado antes, los pacientes varones y de mayor edad, presentaban más riesgo de infección nosocomial, que las mujeres y los pacientes más jóvenes.

4.2.2.1.2. Modelo ajustado por sexo, edad, categoría ASA e ingreso en UCI.

Tabla 68: Análisis multivariante del riesgo de infección nosocomial en función de los terciles de vitamina D ajustado por sexo, edad, categoría de ASA e ingreso en UCI				
	OR	IC (2.5 %)	IC (97.5 %)	pr
1º tercil	1	-	-	-
2º tercil	0.631	0.322	1.222	0.174
3º tercil	0.662	0.328	1.326	0.245

Tabla 68: Análisis multivariante del riesgo de infección nosocomial en función de los terciles de vitamina D ajustado por sexo, edad, categoría de ASA e ingreso en UCI.

Ajustando por sexo, edad, categoría ASA e ingreso en UCI, no se observó un descenso significativo del Odds ratio al aumentar la concentración sérica de vitamina D, no identificándose por tanto una variación significativa en el riesgo de infección nosocomial.

4.2.2.1.3. Modelo ajustado por sexo, edad, categoría ASA, Charlson y tipo de cirugía (urgente/programada).

Tabla 69: Análisis multivariante del riesgo de infección nosocomial en función de los terciles de vitamina D ajustado por sexo, edad, categoría de ASA, Charlson y tipo de cirugía (urgente/programada).				
	OR	IC (2.5 %)	IC (97.5 %)	p
1º tercil	1	-	-	-
2º tercil	0.543	0.283	1.025	0.062
3º tercil	0.476	0.236	0.94	0.035

Tabla 69: Análisis multivariante del riesgo de infección nosocomial en función de los terciles de vitamina D ajustado por sexo, edad, categoría de ASA, Charlson y tipo de cirugía (urgente/programada).

En cuanto al modelo ajustado por sexo, edad, categoría ASA, índice de Charlson y tipo de cirugía, se observa una disminución significativa del Odds ratio entre el primer tercil y el tercer tercil ($p < 0.035$). No se observaron diferencias significativas en el tercil intermedio ($p < 0.062$)

5. DISCUSIÓN

5.1.SOBRE EL MATERIAL Y MÉTODO

Los CDC definen la vigilancia epidemiológica como “la recolección, análisis e interpretación continuada y sistemática de datos de salud esenciales para la planificación, implementación y evaluación de la práctica de la salud pública, directamente integrada con una diseminación oportuna de estos datos a aquellos que quieran conocerlos”^{103,153}.

La vigilancia epidemiológica es un proceso dinámico que comporta la recogida de datos, su análisis, la interpretación de los mismos y la diseminación de resultados que afectan a un problema de salud con el objetivo de reducir la morbimortalidad que comporta y mejorar la salud^{4,103,154}.

Los motivos más importantes para establecer los programas de vigilancia epidemiológica son: establecer tasas basales de infección, reducir la incidencia de infecciones hospitalarias, establecer la eficacia de las medidas de prevención, establecer comparaciones con otros hospitales, detectar brotes, convencer a los clínicos y a los gestores de determinados problemas y disponer de medidas de defensa frente a juicios y demandas^{4,103,153,154}.

En 1974, los “Center for Disease Control” de Estados Unidos iniciaron el “Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control” conocido como SENIC, cuyos objetivos principales fueron dimensionar el alcance de las infecciones hospitalarias, evaluar el grado de implantación de los programas de prevención y establecer si estos programas conducían a una reducción de la tasa de infección nosocomial. Este estudio demostró que los hospitales con programas activos de control de la infección tenían hasta un 30% menos de infecciones hospitalarias que los hospitales que no disponían de esta estructura¹⁵⁴.

Actualmente, existen en España dos programas de vigilancia epidemiológica de las infecciones nosocomiales: el ENVIN HELICS (Estudio de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI) y el EPINE (Estudio de Prevalencia de Infección Nosocomial en España), en el cual se encuentra incluido el Hospital Universitario Miguel Servet a través del Servicio de Medicina Preventiva que recopila los datos obtenidos de los pacientes atendidos en nuestro centro⁹².

El EPINE es un estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales promovido por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) de corte anual que se inició en 1990 en hospitales de más de 100 camas. Actualmente, en el último informe del año 2017 cuenta con 313 hospitales y 61.673 pacientes⁹².

Sin embargo, las infecciones nosocomiales siguen siendo un problema sanitario de primer nivel asociando una elevada morbi-mortalidad e incrementando los costes económicos de la hospitalización significativamente¹⁰⁰.

Estudios realizados en Estados Unidos atribuyen a las infecciones nosocomiales un coste anual de 9.8 billones de dólares, siendo la infección del sitio quirúrgico la culpable de más del 33.7% de los costes, seguida de la neumonía nosocomial que supone el 31.6%¹⁵⁵.

En España, no existen estudios publicados sobre el coste de las infecciones nosocomiales de Cirugía General ni en Cirugía Hepatobiliar. Las publicaciones revisadas analizan fundamentalmente la infección de sitio quirúrgico, como infección específica de este grupo de pacientes.

Un estudio español realizado en el año 2002 sobre 2.794 pacientes quirúrgicos, halló una tasa de ISQ del 7.7% de los pacientes intervenidos, atribuyéndole un incremento en la estancia hospitalaria de 11 días y un incremento del coste de la estancia hospitalaria de 4.000 euros. Además, la infección de sitio quirúrgico demostró estar relacionada con el fallecimiento del 75% de los pacientes que la presentaron durante el periodo postoperatorio^{98,100}.

Según los datos del estudio EPINE en su informe del 2017 la prevalencia de las infecciones nosocomiales en pacientes quirúrgicos se sitúa en un 8.55% presentando un leve descenso con respecto al año 2016 en el cual se situaba en 8.74%. En este informe las infecciones de tracto urinario suponían el 22.09% del total de IN, seguidas de las respiratorias que supusieron el 21.39%, las de sitio quirúrgico con un 20.09% y las bacteriemias asociadas a catéter con un 17.39%⁹².

La deficiencia de vitamina D, es un problema altamente prevalente en España pese a su clima privilegiado en cuanto a la exposición solar se refiere⁴³, probablemente fruto del estilo de vida y la alimentación.

Por otro lado, la influencia de esta vitamina sobre la inmunidad innata como adquirida mediante su receptor VDR, ha sido objeto de numerosas publicaciones como hemos comentado previamente, además de incrementar la predisposición a padecer infecciones por microorganismos como los SARM, el *S. aureus* o la *P. aeruginosa*^{22,41}.

Turan A et al. publicaron en el año 2014 el primer estudio que comparaba los resultados obtenidos en cuanto a infecciones nosocomiales y morbimortalidad atendiendo a su concentración sérica de vitamina D, llegando a la conclusión de que los pacientes con concentraciones séricas más elevadas presentaban menores tasas de infección y mejores resultados³³.

Si bien esta relación también fue descrita por Quaraishi SA et al. en el año 2014 en un estudio realizado en pacientes bariátricos a los cuales se les había realizado un by-pass gástrico, verificando un incremento de hasta 3 veces en la incidencia de las infecciones nosocomiales y de hasta 4 veces en las ISQ, en pacientes con niveles de vitamina D por debajo de 30 ng/mL. Si bien, es necesario tener en cuenta que estos pacientes presentan un secuestro de vitamina D en sus depósitos de grasa²³.

Sin embargo, hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio que estudie la asociación entre la concentración sérica de vitamina D y las infecciones nosocomiales en una cohorte compuesta por pacientes de Cirugía Hepatobiliar, un tipo de cirugía de elevada complejidad y mortalidad, llevada a cabo con frecuencia en pacientes neoplásicos e inmunodeprimidos.

Por ello, hemos realizado un estudio prospectivo analítico observacional de pacientes sucesivos ingresados e intervenidos en la unidad de Cirugía Hepatobiliar del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Estos pacientes fueron reclutados para el estudio tras haber sido incluidos en lista de espera quirúrgica en nuestras consultas externas. Los pacientes oncológicos fueron valorados previamente por el correspondiente Comité Multidisciplinar de Tumores.

A todos ellos se les realizó una determinación de la concentración sérica de vitamina D al ingreso y fueron objeto de seguimiento tanto durante su estancia en planta como tras el alta en nuestras consultas hasta junio de 2019 para el diagnóstico y la documentación de las infecciones nosocomiales padecidas, las cuales fueron diagnosticadas según los criterios del CDC, según se realiza de forma habitual por parte del Servicio de Medicina Preventiva de acuerdo con las directrices del estudio EPINE, en el cual se encuentra incluido nuestro centro^{91,92}.

Los estudios realizados hasta la fecha, como el de Turan A et al. y el de Quaraishi SA et al., se han realizado de forma retrospectiva y con muestras más grandes de entre 3.509 y 802 pacientes respectivamente^{23,43}. Otra de las características diferenciadoras de nuestro estudio frente a los dos anteriores son los criterios diagnósticos, que en el caso de Turan A et al. no se especifican en la publicación y en el caso de Quaraishi SA et al. son los del “American College of Surgeons National Improvement Quality Project”^{23,43}.

En nuestro caso, se decidió realizar un estudio prospectivo, tanto para conseguir la menor pérdida de información posible como para permitir la realización de una determinación de vitamina D a todos los pacientes que aceptaran su participación en el estudio, dado que no se trata de una determinación realizada en todos los casos. Además, la utilización de los criterios diagnósticos del CDC, permite comparar nuestros resultados con los de otros centros tanto a nivel nacional como internacional.

Por otro lado, el tamaño de la muestra vino determinado por la capacidad de reclutamiento del Servicio de Cirugía Hepatobiliar, que al inicio del estudio no podía ser determinada dado los múltiples condicionantes de tiempo y espacio que presentaba nuestro centro. Si bien, hay que tener en cuenta que en el caso de Turan A et al. el periodo de seguimiento fue de 6 años y en el de Quaraishi SA et al. de 4, periodos mucho más largos que el de nuestro estudio, cuyo reclutamiento fue de 1 año de duración^{23,33,153}.

Además, el estudio de Turan A et al. fue realizado sobre pacientes de todas las especialidades quirúrgicas de un hospital, que fueron a su vez analizadas de manera conjunta, sin centrarse en una única cohorte de pacientes como es el caso de los

pacientes bariátrico del estudio de Quaraishi SA et al. y nuestro estudio, únicamente centrado en los pacientes de Cirugía Hepatobiliar para evitar factores de confusión^{23,33}.

Pese a ello el objetivo, en un futuro próximo sería la realización de un estudio con mayor tamaño muestral y mayor periodo de seguimiento que los registrados hasta la fecha, si bien es cierto que no hemos encontrado ningún estudio de las mismas características que el nuestro y con la misma cohorte.

La determinación de la concentración sérica de vitamina D se determinó al ingreso mediante el equipo “Alinity i” 25-OH Vitamin D (Abbott, Estados Unidos), que utiliza el inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas. Este método permite detectar concentraciones más bajas de vitamina D, que no son detectadas por CPB o por RIA, por lo que se trata de un método de alta sensibilidad²⁸.

Sin embargo, los estudios de Turan A et al. y Quaraishi SA et al. no mencionan qué tipo de metodología se utilizó para la obtención de los niveles séricos de vitamina D por lo que no podemos comparar la fiabilidad de los resultados entre los distintos estudios^{23,33}.

Los datos de filiación, comorbilidad, diagnóstico, procedimiento, resultados e infección, fueron recopilados por parte de la investigadora principal a partir de la historia clínica de los pacientes y de la hoja anestésica tal y como se realizó en el estudio de Turan A et al.³³.

El diagnóstico de infección se realizó de acuerdo con los criterios del CDC⁹¹ por parte del personal quirúrgico del servicio y del personal de la UCI, en el caso de que el paciente hubiera requerido de ingreso en esta unidad de manera similar a los estudios de Turan A et al. y Quaraishi SA et al.^{23,33}.

Dada la gran diversidad de microorganismos analizados, se decidió agruparlos para su análisis en 9 categorías para facilitar su análisis estadístico, de manera similar a la metodología utilizada en el estudio de Frenette E et al. realizado en pacientes trasplantados en cirugía hepatoiliar¹⁵⁶.

La estadística inferencial se llevó a cabo mediante la Odds Ratio, del mismo modo que Turan A et al.³³; dividiendo a los pacientes en dos grupos diferenciados según estuvieran infectados o no. Por otro lado, este autor dividió su muestra en quintiles de vitamina D dado el elevado tamaño de la misma, por lo que en nuestro caso para valorar mejor el comportamiento de la concentración sérica se decidió dividir la misma en terciles.

Además, al igual que el mencionado autor, se creó la variable “resultados hospitalarios”, englobando en nuestro caso la presencia de infección nosocomial o ingreso en UCI o reintervención o reingreso o utilización de vasopresores o transfusiones o puntuación Calvien >0, como medida de registro de los eventos adversos acontecidos durante el seguimiento del paciente³³.

Hay que realizar una serie de puntualizaciones en cuanto a la metodología estadística se refiere.

Por un lado, es posible que se hayan producido algunos sesgos de selección en cuanto a los pacientes se refiere, dado que nuestro hospital es un centro de referencia al cual se derivan los pacientes más complejos en cuanto a patología hepática y pancreática se refiere¹⁵⁷.

Por otro lado, hubo 20 pacientes cuya concentración de vitamina D no pudo ser determinada por errores en la extracción de las muestras o en su tratamiento. Sin embargo, dado que habían otorgado su consentimiento fueron incluidos en el análisis de las variables de infección siendo excluidos en los test estadísticos en los cuales se realizaron comparaciones con la concentración sérica de vitamina D.

Finalmente, en cuanto al periodo de seguimiento se refiere puede existir cierto sesgo dado que en el caso de algunos tipos de infección nosocomial, como es el caso de la infección de sitio quirúrgico en pacientes a los cuales se les colocó material protésico deberían ser de hasta un año tras las intervenciones. Sin embargo, aquellos pacientes que sufrieron una infección sitio quirúrgico grave durante el postoperatorio fueron reingresados por lo que sus datos se registraron correctamente.

Asimismo, como otros autores han constatado, son las infecciones de sitio quirúrgico de tipo superficial las que mayores problemas plantean para su seguimiento llegándose incluso a plantear la realización de encuestas telefónicas para evitar este hecho^{108,157}.

5.2.SOBRE LOS RESULTADOS

5.2.1. INFECCIONES NOSOCOMIALES REGISTRADAS Y SU MICROBIOLOGÍA

El índice de NNIS se ha considerado un buen predictor tanto de infección de sitio quirúrgico como de infección nosocomial. Según este índice los 3 factores que están directamente relacionados con el riesgo de infección son la duración excesiva de la cirugía, el estado previo del paciente medido con el índice ASA y el grado de contaminación de la intervención⁶.

En nuestra muestra, se ha registrado un incremento significativo en cuanto a las infecciones nosocomiales se refiere en los pacientes con puntuaciones de ASA superiores a 3 puntos; resultados verificados también por Iñigo J et al. en cuyo estudio se comprobó un incremento de la OR de 2.18 a 12.1¹⁰⁶.

En nuestro estudio, detectamos un incremento global del riesgo de padecer IN de casi 4 veces en los pacientes con puntuaciones ASA de III-IV, resultados por otro lado similares a los del mencionado estudio¹⁰⁶.

Estas cifras, deben ser analizadas en el contexto de una muestra como la nuestra en la cual existe un elevado porcentaje de pacientes ASA I y II, que presentaron patologías más benignas, como son la colecistitis o la colelitiasis; a diferencia de los estudios de Turan A et al. y de Quarashi SA et al. en los que predominaron los pacientes ASA III y IV. Estas diferencias son debidas fundamentalmente al tipo de muestra que en el caso del estudio de Turan A et al. incluía, como ya hemos mencionado, a pacientes de distintas especialidades quirúrgicas y, en el caso de Quarashi SA et al., a pacientes obesos mórbidos con numerosas comorbilidades asociadas^{3,33,153}.

La prolongación de la intervención mayor a dos horas, también es un factor de riesgo conocido para infección nosocomial. Según datos del estudio EPINE de 2017, una duración superior a las 3 horas eleva la incidencia de IN hasta un 9%⁹². En nuestra cohorte la duración media fue de 199 minutos llegando a ser de 262±106 en pacientes con IN, cifras elevadas que deben ser tenidas en consideración en el contexto de nuestra cohorte en la cual se registró un número elevado de intervenciones de mayor duración como son las DPC, las pancreatectomías totales y las resecciones hepáticas mayores.

La duración de las intervenciones tanto en el estudio de Quarashi SA et al. como en el de Turan A et al., fueron similares a la nuestra encontrándose entre un rango de entre 2 y 6 horas; registrando un incremento del riesgo de IN asociado a una mayor duración de la cirugía en el caso del segundo estudio, pero no en el caso de la cohorte de Quarashi SA et al. dado que la duración de las intervenciones en pacientes con infección y sin ella fue similar^{23,43}.

Por otro lado, Takahashi Y et al. verificaron un incremento significativo del riesgo de ISQ tras una cirugía prolongada ($p < 0.001$) de casi 3 veces, un incremento mayor que el obtenido en nuestra muestra (OR=1.01) si bien en nuestro caso, se han registrado

todas las infecciones nosocomiales no únicamente la ISQ como en el mencionado estudio¹²².

La estancia quirúrgica media de nuestra cohorte fue de 10.4 ± 11.3 días, unas cifras significativamente menores que las del estudio de Takahashi Y et al. que registró una estancia media de 30.9 ± 23.7 días. En cuanto al incremento de riesgo, los resultados del mencionado estudio están en la misma línea que los registrados por nuestra parte, obteniendo una OR de 1.8 (1.32-2.46) frente a la OR de 1.18 ($p < 0.001$) registrada en nuestro estudio¹²².

En cuanto a las cifras registradas por el estudio EPINE 2018, estancias hospitalarias de entre 1-3 días asociaron una prevalencia de IN de un 1% mientras que estancias superiores a los 15 días conllevan un riesgo de casi un 19%, un incremento mayor que el registrado por nuestra muestra que puede ser explicado por las diferencias existentes en cuanto a características y tamaño de la muestra del presente estudio y la del nuestro⁹².

Sin embargo, hay que tener en cuenta que puede existir cierta atenuación de la estancia media en cuanto a que en su cálculo confluyen procesos de muy baja estancia media como es el caso de las colecistectomías laparoscópicas por colelitiasis que usualmente son dadas de alta en las primeras 24 horas frente a otros procedimientos como las DPC, las cuales dependiendo de las complicaciones postoperatorias pueden ser dadas de alta entre 10 y 20 días tras la intervención. Esta atenuación no se registra en estudios como el de Takahashi Y et al. o el de Moreno E et al., dado que en estos estudios se analizaron las cirugías hepáticas y pancreáticas por separado, incluyendo las colecistectomías abiertas únicamente en el caso del estudio de Takahashi Y et al. en el cual supusieron únicamente 39 de los 735 pacientes del estudio^{2,122}.

En nuestra serie, los pacientes subsidiarios de cirugía programada que clásicamente han presentado menos IN que la urgente, obtuvieron una tasa más elevada de infección nosocomial, lo cual puede ser explicado teniendo en cuenta que la mayor parte de los procedimientos se llevaron a cabo de forma programada y mediante abordaje abierto¹⁰³.

Otros factores de riesgo registrados en nuestra cohorte fueron la desnutrición proteica ($p < 0.001$), el antecedente de neoplasia ($p = 0.009$) y el EPOC ($p < 0.001$). Esta asociación también fue comprobada por Haridas M y Malangoni MA, los cuales realizaron un estudio retrospectivo de las infecciones postoperatorias en pacientes de cirugía general durante un periodo de 6 años^{158,159}.

El 28.35% de los pacientes presentaron una infección nosocomial, una cifra elevada en tanto que según lo publicado por Moreno A et al. las tasas de infección se sitúan entre un 4 y un 20%². Sin embargo, es necesario tener en cuenta que, por un lado, que nuestro centro fue uno de los primeros hospitales en adherirse al estudio EPINE en España por lo que nuestros criterios diagnósticos son más estrictos para poder ser comparados con el resto de los centros españoles y, por otro lado, la unidad de Cirugía

Hepatobiliopancreática de nuestro hospital es la unidad de referencia a nivel de la comunidad autónoma para el manejo de patología oncológica pancreática y hepática compleja, lo cual repercute en nuestros resultados.

La infección nosocomial más frecuente en nuestro estudio fue la ISQ, con una tasa de 25.85%, a expensas fundamentalmente de las infecciones órgano-cavitarias que presentaron una incidencia del 24.3%; un resultado por encima del descrito por Takahashi Y et al. y por Moreno A et al. que en el año 2012 obtuvieron unas tasas de infección post hepatectomía de un 4-20% y una incidencia de ISQ tras resección hepática de un 2.1-14.5%. Sin embargo, las tasas registradas en nuestro estudio fueron menores en cuanto a ISQ superficial y profunda, siendo ambas del 1.2%^{2,122}.

Por otro lado, las hepatectomías mayores registraron resultados similares a los descrito anteriormente, con una incidencia de ISQ del 31.7%; no así las duodenopancreatectomías con casi un 67% de ISQ^{2,122}. Estos datos deben ser tenidos en cuenta, como ya hemos mencionado, en el contexto de un centro de referencia de patología hepática y pancreática compleja con pacientes con mayor morbimortalidad y peores resultados.

Cabe señalar también, que el elevado número de infecciones órgano-cavitarias de nuestro estudio, es debido en parte a las fístulas pancreáticas y biliares. Autores como Sugiura T et al. describen un riesgo 3 veces mayor de ISQ órgano cavitaria en presencia de fístula pancreática¹⁶⁰.

Sin embargo, en este estudio no se han analizado de forma singular las fístulas postoperatorias por encontrarse fuera de los objetivos de nuestro trabajo, si bien han sido recogidas como complicación postoperatoria según la clasificación de Clavien-Dindo¹⁵⁰.

Otros factores de riesgo de ISQ observados en el estudio de Takahashi Y et al. fueron: la presencia de un ASA ≥ 3 , la presencia de un drenaje biliar preoperatorio, cirugía prolongada, cirugía concomitante y sangrado masivo intraoperatorio¹²². Estos factores fueron verificados en nuestro estudio obteniendo un incremento de riesgo de casi 4 veces en el caso de ASA ≥ 3 y de 9 veces en el caso de los prótesis biliares preoperatorias. En este último caso, los autores recomiendan además una estrecha valoración del riesgo beneficio de la colocación de un stent en la vía biliar dado que la contaminación del tracto biliar produce un incremento significativo de las ISQ¹²².

Otro estudio, llevado a cabo en el año 2012 por Moreno A et al. sobre 2.332 hepatectomías, obtuvo como factores de riesgo de ISQ la presencia de una herida cutánea abierta previa a la cirugía, la duración de la cirugía, el tabaco, la hipalbuminemia y la malnutrición proteico-calórica; verificándose este último en nuestra serie con incremento de riesgo registrado de casi 3 veces².

Las bacterias endógenas son la causa más importante de ISQ. De acuerdo con los datos del National Nosocomial Infection Surveillance de Estados Unidos (NNIS) la distribución de los patógenos no ha variado sustancialmente en la última década. *S. aureus*, los estafilococos coagulasa negativos, *Enterococcus* spp. y *E.coli* continúan siendo los patógenos más frecuentemente aislados. Una proporción creciente de

infecciones, está causada por patógenos resistentes a los antibióticos, como SARM o *C. albicans*. Este hecho refleja el incremento en el número de pacientes quirúrgicos inmunocomprometidos y con enfermedades graves, además del abuso de los antibióticos de amplio espectro^{102,105}.

Asimismo, los microorganismos aislados con más frecuencia en nuestra serie fueron el *E.coli* y "otros gram negativos" en la misma línea del estudio de Muñoz E del año 2011 sobre la microbiología de la infección se sitio quirúrgico en pacientes intervenidos del tracto digestivo^{123,161}.

Sin embargo, otros autores como Takahashi Y et al. registraron como microorganismos mayoritariamente aislados los *Enterococcus* spp., *S. aureus* y *Klebsiella* spp.¹²². Por otro lado, Sugiura T et al. describieron como aislamientos más frecuentes los *Enterococcus* spp., seguido por *Enterobacter* spp. y *Klebsiella* spp.¹⁶⁰.

Estas diferencias pueden explicarse por los cambios presentes en el microbioma biliar tras la colocación de un stent, tendiendo a desplazar a los *E. coli* en favor de los *Enterococcus* spp.¹⁵⁷. Además, los resultados de ISQ de nuestra muestra se han analizado de manera global, si bien si observamos los microorganismos aislados en el grupo de hígado y vías biliares y en el grupo de páncreas, se aprecia un porcentaje elevado de aislamientos de *Enterococcus* spp. en parte consecuencia de lo anteriormente mencionado.

La necesidad de un mejor control hemodinámico y la administración de fármacos por vía parenteral han convertido los catéteres intravasculares en una herramienta imprescindible en la actividad médico-quirúrgica. Los pacientes de nuestra muestra no son una excepción, dado que buena parte de ellos requieren de la colocación de un catéter central tanto en el momento de la cirugía como tras presentar complicaciones como la fístula biliar.

Las infecciones relacionadas con catéteres constituyen una de las primeras causas de infección nosocomial, con una prevalencia estimada que oscila entre el 3-8% de los catéteres insertados, por lo que suponen la primera causa de bacteriemia adquirida en el hospital con una mortalidad de entre el 5 y el 10%¹²².

En nuestra muestra se detectó un 4% de bacteriemia asociada a catéter, una cifra en consonancia con lo publicado por Ferrer C y Almirante B en el año 2014¹²².

Los microorganismos causantes fueron principalmente los *S. aureus* constituyendo el 44% de los aislamientos, seguidos de los *Streptococcus* spp. que supusieron el 38% de los mismos. Unas cifras algo elevadas, si consideramos lo publicado por Ferrer C y Almirante B y Álvarez F, que cifran la frecuencia de la infección de *S. aureus* en un 20%, estas cifras son debidas fundamentalmente a la contaminación cutánea de los catéteres^{132,163}.

La neumonía nosocomial tuvo una incidencia del 3% en nuestra muestra. Es la infección más frecuente en los pacientes ingresados en UCI con tasas de incidencia que oscilan entre el 6 y el 52%, cifras muy superiores a las encontradas en pacientes hospitalizados fuera de esta unidad oscilando entre el 0.5 y el 2%¹³⁰.

Por otro lado, otros autores como Evaristo-Méndez G y Haydin C, registran unas cifras de neumonía nosocomial tras cirugía abdominal entre un 9 -45%, estableciendo como factores de riesgo la estancia en UCI mayor a 7 días y la estancia postoperatoria mayor de 15 días¹⁶⁴.

Muchos de los pacientes de Cirugía Hepatobiliar requieren de ingreso en UCI tras la cirugía programada, como es el caso de las duodenopancreatectomías o de las hepatectomías mayores. Pese a ello, hemos registrado en nuestra muestra una incidencia adecuada con lo publicado hasta ahora, siendo los microorganismos más frecuentemente aislados los *Streptococcus* spp. y los gram negativos, probablemente fruto del uso de ventilación mecánica^{130,164}.

5.2.2. DATOS DE SENSIBILIDADES Y RESISTENCIAS POR GRUPO ANTIBIÓTICO

Hasta la fecha son pocos los trabajos que han analizado de manera individualizada las resistencias y sensibilidades de los microorganismos aislados en pacientes quirúrgicos que presentaron infecciones nosocomiales, más allá de los datos aportados por estudios de corte similar al estudio EPINE.

Los *E. coli*, aislados fundamentalmente en las infecciones de sitio quirúrgico, presentaron una alta sensibilidad a los betalactámicos, siendo el número de *E. coli* que presentaron BLEA en nuestra muestra de tan solo de 4, unas cifras bajas si consideramos que las publicaciones revisadas refieren porcentajes de hasta el 10%^{93,94}.

En cuanto a las *Klebsiella* spp. aisladas, presentaron una elevada sensibilidad a las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y a los carbapenémicos dado que la betalactamasa codificada en el cromosoma bacteriano no es capaz de hidrolizar estos antibióticos, no se identificó ninguna cepa de *Klebsiella* spp. productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEA), un dato bastante positivo si tenemos en cuenta que distintos estudios epidemiológicos como el SEIMC (*Surveillance of Antimicrobial resistance in Europe*) llevados a cabo en Europa y otras áreas geográficas revelan un aumento de la prevalencia y la dispersión de las BLEA, principalmente en *E. coli* y *Klebsiella* spp.¹⁶⁵.

La *Pseudomonas* spp. demostró ser altamente resistente a todos los betalactámicos, aminoglucósidos, sulfamidas y quinolonas, como resultado fundamentalmente de polimorfismos de la porina OprD, cuya función principal es la de permitir la difusión de estos antibióticos a través de la membrana celular, además de otros mecanismos de resistencia como son la sobreexpresión de bombas de expulsión activa, la hiperproducción de betalactamasa cromosómica AmpC y la producción de carbapenemasas.^{166,167}

Por otro lado, fueron sensibles a todos los antipseudomónicos de uso común, un dato favorable si consideramos que el “European Antimicrobial Resistance Network” (EARS-Net) registró en 2015 unos porcentajes de resistencia a piperacilina-tazobactam y carbapenémicos de hasta un 20% y para ceftazidima y aminoglucósidos del 13%^{166,167}.

Se registraron únicamente 3 aislamientos de *Pseudomonas* XDR, una cifra bastante baja teniendo en cuenta la revisión sistemática llevada a cabo por Oliver et al. sobre los factores que condicionan la aparición de clones XDR, su detección en el laboratorio y su repercusión en la salud pública, que registró hasta un 15% de cepas XDR¹⁶⁷.

No se detectaron tampoco bacterias gram negativas MDR (Multi drug resistant), pese a que su incidencia en paciente quirúrgico está aumentando, fundamentalmente, a nivel de las infecciones de sitio quirúrgico, lugar de aislamiento mayoritario de los gram negativos de nuestra muestra, como revela un estudio prospectivo español realizado entre 2007 y 2011 realizado por Rubio-Pérez I et al. en el que se analizaron

prospectivamente durante un periodo de 4 años las infecciones producidas por bacterias gram negativas MDR en un servicio de cirugía general¹⁶⁸.

Los enterococos se han convertido en el tercer microorganismo causante de infección nosocomial y cada vez son aislados con mayor frecuencia en las infecciones de sitio quirúrgico como puede observarse en nuestro estudio donde constituyeron el 16% de los aislamientos en las ISQ¹⁶⁹.

Analizando el espectro antibiótico de los *Streptococcus* spp. aislados fundamentalmente en pacientes con neumonía nosocomial como en el caso del *S. pneumoniae* y como contaminantes procedentes de la piel como es el caso del *S. viridans* en las bacteriemias por catéter, demostraron ser altamente sensibles a los betalactámicos y carbapenémicos. Sin embargo, existen estudios que alertan de la existencia de una creciente resistencia a penicilina, macrólidos y clindamicina en este grupo de microorganismos¹⁷⁰.

Uno de ellos, el estudio español SAUCE-4 (Susceptibility to the Antimicrobials used in the Community in Spain project) realizado sobre 2.559 aislamientos de *S. pneumoniae* registró una tasa de resistencias a penicilinas del 0.9% con una tendencia decreciente a lo largo de los 11 años de duración del estudio (1996-2007), una tasa de resistencia a eritromicina del 21.1% siendo mayor en niños que en adultos (26.7% vs 22.2% $p=0.039$) y una tasa de resistencia a ciprofloxacino del 2.2% siendo mayor en adultos que en niños (0.2% vs 2.6% $p=0.004$)¹⁷¹.

En cuanto a *S. aureus* y otros *Staphylococcus*, los aislamientos procedieron fundamentalmente de las infecciones de sitio quirúrgico y de las bacteriemias asociadas a catéter, detectándose únicamente 2 aislamientos de SARM en nuestros pacientes una cifra baja si consideramos que algunas series publican incidencias de entre un 20-30% de SARM entre los aislamientos de *S. aureus* según datos del Grupo Español para el Estudio de Estafilococos¹⁷². Sin embargo, hay que tener en cuenta que su frecuencia varía entre servicios hospitalarios, siendo mucho mayor en pacientes ingresados en UCI dado el elevado de comorbilidades asociadas¹²³.

La categoría “otros gram positivos”, en la cual se engloban los *Corynebacterium* spp. y otros gram positivos menos prevalentes presentó un buen perfil de sensibilidad frente a betalactámicos y aminoglucósidos; así como a las tetraciclinas, quinolonas y linezolid, lo cual indica que en este grupo no existen muchos microorganismos productores de betalactamasa cromosómica^{93,94}.

Finalmente, en cuanto a las infecciones por *Candida*, se registraron únicamente 3 aislamientos una cifra muy inferior a la de otras series publicadas como la de Muñoz E. et al que analizó la microbiología de las infecciones de sitio quirúrgico entre los años 1999-2006 en todos los centros españoles incluidos en el estudio EPINE, en el cual se registró hasta un 4% de aislamiento de *Candida* en infecciones de sitio quirúrgico sobre todo en aquéllos que afectaban al estómago y al duodeno¹²³.

5.2.3. RELACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE VITAMINA D, LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES Y LOS PATÓGENOS AISLADOS

Siguiendo la línea de los trabajos de Youssef DA et al. sobre los potenciales efectos de la vitamina D en la reducción de las infecciones nosocomiales y de Turan A et al. sobre la relación de las infecciones nosocomiales en paciente quirúrgico y los niveles de vitamina D^{22,33} hemos analizado las características de nuestros pacientes en dependencia de la concentración sérica de vitamina D y las características de las infecciones nosocomiales detectadas en nuestra muestra.

Estudiando las características basales, detectamos que en el tercil más bajo [8.8,25.5], predominaban los pacientes de mayor edad ($p<0.002$) y de sexo femenino ($p<0.001$); siendo estos resultados consecuencia de que el envejecimiento está asociado a una disminución de la concentración de 7-dehidrocolesterol, el precursor de la vitamina D en la piel, por lo que la capacidad de síntesis puede llegar a reducirse en un 75% con el paso de los años⁴¹.

Todo ello, unido a la baja exposición solar y a las deficiencias dietéticas hacen que las mujeres postmenopáusicas y los ancianos sean poblaciones con especial riesgo de desarrollo de deficiencia de vitamina D^{12,22,23,32-35}.

Sería necesario reseñar que la exposición solar no fue objeto de estudio en nuestra población tal y como se llevó a cabo en otras publicaciones como la de Gilaberte Y et al.¹⁸ sobre los niveles de vitamina D en niños con dermatitis atópica y la infección por *S. aureus*. Esto es debido a que el reclutamiento de pacientes se realizó de manera homogénea durante más de un año, lo cual hace difícil medir la radiación solar a la que estuvieron expuestos previa a la determinación de vitamina D, si bien es cierto que como afirman muchos autores los niveles de vitamina D permanecen estables durante aproximadamente un año en la mayoría de los pacientes³³.

Atendiendo a las comorbilidades, las concentraciones más bajas se registraron entre los pacientes hipertensos ($p=0.044$), con desnutrición proteica ($p=0.029$) y en aquéllos pacientes con antecedente de ingreso en los últimos 18 meses ($p=0.036$), como consecuencia del estilo de vida y las carencias dietéticas. Estos datos se encuentran en la línea de las recomendaciones de la SEIOMM (Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral), que ya en 2008, estableció que los suplementos de calcio y vitamina D reducían significativamente la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera en mujeres de más de 65 años con aporte insuficiente de calcio y vitamina D y en personas institucionalizadas^{12,22,23,32-35}.

En cuanto a la hipertensión se refiere, autores como Wang T et al. en su revisión sistemática sobre los efectos de la vitamina D en el riesgo cardiovascular, describió que en ratones “knock out” la ausencia de activación del receptor de vitamina D producía una regulación al alza del eje renina-angiotensina-aldosterona dando lugar a

hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda. Otros autores como Holick et al. incluso describen una mejoría significativa de las cifras tensionales en los pacientes hipertensos tras incrementar su exposición solar durante 3 meses en su revisión sistemática sobre los efectos de la deficiencia de vitamina D en la salud humana, además de relacionar la hipovitaminosis D con un incremento de riesgo de preeclampsia^{41,173}.

Por otro lado, no se encontraron niveles de vitamina D inferiores en pacientes con diabetes pese a que algunos estudios como el ya mencionado de Holick et al. sobre la deficiencia de vitamina D, han descrito un riesgo mayor de desarrollo de esta patología en pacientes con deficiencia de esta vitamina llegando a registrar un descenso de riesgo de padecer diabetes tipo I de hasta un 78% tras suplementar con 2000 UI de vitamina D a un grupo de niños durante su primer año de vida en comparación con la ausencia de suplementación^{41,62-65}.

También se observaron puntuaciones más altas en el índice de ASA ($p=0.002$) y en el de Charlson ($p=0.003$), en los pacientes del tercil inferior unos resultados también obtenidos por Turan A et al. en su estudio sobre la deficiencia de vitamina D en pacientes tras cirugía no cardíaca ($p<0.001$)³³.

Similares resultados se obtuvieron en cuanto a la duración de la intervención, la utilización de vasopresores y transfusiones y la utilización de drenaje biliar o abdominal, que predominaron en el tercil inferior al igual que en el mencionado estudio³³.

Asimismo, es necesario tener en cuenta que todas las variables anteriormente mencionadas están asociadas con un mayor riesgo de infección nosocomial según lo publicado tanto por la SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) como en el manual de Enfermedades infecciosas: Principios y práctica del año 2016^{93,94}.

Por otro lado, en cuanto al índice de NNIS se refiere, no hay publicaciones que lo relacionen con la concentración de vitamina D, si bien es cierto que en nuestro estudio hemos detectado puntuaciones mayores en el mismo en pacientes con niveles bajos de esta vitamina⁵.

No se registraron diferencias significativas en cuanto a los terciles de vitamina D se refiere ni por grupo diagnóstico ni por tipo de tratamiento, si bien los pacientes que fueron intervenidos sobre el hígado y las vías biliares constituyeron el 45.1% del tercil inferior, un dato a tener en cuenta dado que el mayor porcentaje de pacientes infectados fueron las hepatectomías menores y mayores, intervenciones de gran complejidad y con un porcentaje de infección según Takahashi Y et al. de entre un 4-20%³.

No se observaron diferencias significativas en cuanto al reingreso y la reintervención de los pacientes en función de la concentración de vitamina D, pero si en cuanto a la clasificación de Clavien Dindo ($p=0.031$), cuyos pacientes con puntuaciones entre 3 y 5 puntos constituyeron buena parte del tercil inferior.

Sin embargo, analizando la variable “resultados hospitalarios” elaborada de forma similar a la publicación de Turan A et al.³³, que engloba la ocurrencia de infección nosocomial, el ingreso en UCI, reingreso, reintervención, uso de vasopresores y

trasfusiones, Clavien >0 y mortalidad, sí que observamos diferencias significativas entre el tercil inferior y el superior registrando una mejoría en los resultados según asciende la concentración sérica de vitamina D (Figuras 7 y 8).

Como se ha mencionado anteriormente, la relación entre la concentración sérica de vitamina D y las infecciones nosocomiales ha sido estudiada por autores como Quaraishi SA et al. quienes realizaron un estudio retrospectivo en pacientes de cirugía bariátrica obteniendo una relación inversa entre los niveles de 25(OH)D preoperatorios y el riesgo de padecer infecciones nosocomiales²³.

Resultados similares obtuvieron Turan A et al. en su estudio retrospectivo en 3509 pacientes tras cirugía no cardíaca, verificando además peores resultados hospitalarios en los pacientes que presentaron niveles bajos de vitamina D con incremento en la mortalidad, complicaciones cardíacas e infecciosas en pacientes con concentraciones séricas de vitamina D ≤ 13 ng/ml³³.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los obtenidos por las publicaciones anteriores, verificando un aumento del riesgo de padecer infecciones nosocomiales al descender la concentración sérica de vitamina D ($p < 0.005$), relación que se comprueba también al dividir la muestra en terciles de vitamina D ($p = 0.043$).

Sin embargo, al dividir la muestra en las categorías de insuficiente, deficiente y normal, según los límites más aceptados por el Institute of Medicine y la American Endocrine Society^{12,17,18,32} vemos que se pierde la significación ($p = 0.323$), si bien el 81.3% de los pacientes infectado presentaban niveles compatibles con deficiencia de vitamina D. Esta pérdida de significación, puede ser explicada por el tamaño de la muestra, que en nuestro caso sería insuficiente para encontrar diferencias significativas según los límites establecidos por estas sociedades.

La relación inversa existente entre las concentraciones séricas de vitamina D y el riesgo de padecer infección nosocomial también se verifica, coincidiendo con Turan A et al. en su estudio, al realizar un análisis multivariante ajustado por edad y sexo ($p = 0.029$) al comparar el primer tercil con el tercero y al realizar el ajuste por edad sexo, categoría ASA, Charlson y tipo de cirugía (urgente/programada)³³.

Por el contrario, en el modelo ajustado por sexo, edad, ASA e ingreso en UCI, no se verificaron diferencias significativas ($p = 0.245$) entre los dos terciles extremos, lo cual puede explicarse por el elevado número de pacientes con categoría ASA I y II, que representaron más del 60% de la muestra y que, como ya se ha mencionado, sufrieron significativamente menos infecciones que aquellos de categoría III y IV.

Analizando ya cada tipo de infección nosocomial por separado observamos que en cuanto a la infección del tracto urinario, no se observó ninguna relación directa con los niveles de vitamina D ($p = 0.686$) si bien algunos autores como Aslan S et al. han realizado estudios en niños que demuestran que la presencia de determinados polimorfismos del VDR provocan un aumento del riesgo de padecer ITU¹⁴³. Otros

autores, como Hertting O et al. verificaron un aumento de la producción de catelicidinas en pacientes con ITU por *E. coli* tras administrar suplementación¹⁴⁴, no pudiendo comprobarse esta relación en nuestra población dado que nuestro estudio no administró suplementación preoperatoria en pacientes con deficiencia.

Tampoco encontramos ninguna asociación con la neumonía nosocomial ($p=0.089$), pese a que la influencia de la vitamina D en la salud pulmonar es bien conocida y algunos autores sugieren que protege nuestra salud frente a pandemias como la gripe^{128,130}. Otra publicación realizada por Leow et al. en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad sí que verificó un incremento de la mortalidad en pacientes con deficiencia de vitamina D¹⁴¹.

Asimismo, sí que se verificaron diferencias significativas en cuanto a las bacteriemias asociadas a catéter ($p=0.037$) y en cuanto a la infección de sitio quirúrgico ($p=0.026$), sin embargo, no existen publicaciones similares a la nuestra que nos permitan comparar resultados de manera singular, únicamente aquellos procedentes de la revisión bibliográfica realizada por Dima A et al. sobre los potenciales efectos de la vitamina D en la reducción de las infecciones nosocomiales, que recogía un aumento de riesgo de bacteriemia y sepsis en pacientes con catéter de diálisis y una reducción de las ISQ al suplementar a los pacientes con 50.000 UI de vitamina D respectivamente²².

Finalmente, analizando las diferencias existentes en cuanto a los microorganismos aislados y la concentración sérica de vitamina D, no se encontraron diferencias significativas en el grupo de vesícula ni en el grupo de duodeno dado el escaso tamaño de ambos subgrupos.

Sí que se registraron diferencias en el grupo de hígado y vías biliares ($p=0.004$) y en el grupo de páncreas ($p=0.004$), con un predominio de infecciones por gram negativos, *Streptococcus* spp. y *S. aureus* y otros *Staphylococcus*, sin existir estudios de corte similar con los que comparar estos resultados.

Sin embargo, es cierto que algunos autores han relacionado la infección por *S. pneumoniae* con la falta de exposición solar y por ende con el déficit de vitamina D^{22,174} por un lado, y por el otro el incremento de la predisposición a padecer infecciones cutáneas por *S. aureus* en determinados grupos de pacientes como es el caso de los niños que padecen dermatitis atópica como refleja el estudio de Gilaberte Y et al.^{18,145}.

Estudios similares como el de Youssef D et al. en pacientes infectados por *S. aureus* y *C. difficile*, reveló un incremento de costes en los pacientes con deficiencia de vitamina D de hasta 5 veces en comparación con aquellos pacientes con concentraciones séricas normales¹³⁴, resultados similares a un estudio realizado por el mismo autor con SARM y *P. aeruginosa*¹³⁵.

Para finalizar, cabe reseñar que nuestro estudio ha presentado limitaciones en cuanto al tamaño de la muestra, dado que el reclutamiento se realizó según la disponibilidad tiempo-espacio de los quirófanos de Cirugía Hepatobiliar.

Otro punto a destacar, es el seguimiento, que se limitó al periodo de un año, siendo menor en aquéllos pacientes intervenidos al final de nuestra serie. Sería

interesante, por ello, realizar un estudio prospectivo de mayor duración para poder obtener conclusiones a largo plazo de nuestra muestra, así como valorar los efectos de la suplementación con vitamina D en la prevención de las infecciones nosocomiales.

6. CONCLUSIONES

1.-En base a los datos analizados en nuestro estudio podemos afirmar que la incidencia de infección nosocomial de nuestra muestra fue de un 28.35%, siendo la infección más frecuente la de sitio quirúrgico con una tasa del 25.85% a expensas del tipo órgano-cavitario consecuencia, fundamentalmente, de las fístulas biliares y pancreáticas.

2.-Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron por un lado, los pertenecientes al grupo “otros gram negativos”, constituido por *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Haemophilus spp.* y otros gram negativos menos prevalentes, que presentaron un alto porcentaje de resistencias a betalactámicos y un buen perfil de sensibilidad a carbapenémicos; y por otro lado, *E. coli*, aislados fundamentalmente en infecciones de sitio quirúrgico, que presentaron un buen perfil de sensibilidad a betalactámicos y un bajo porcentaje de cepas productoras de betalactamasas de espectro ampliado.

3.-La prevalencia de deficiencia de vitamina D en los pacientes de Cirugía Hepatobiliopancreática entendiéndose como tal la presencia de concentraciones séricas inferiores a 50 nmol/l fue del 76.1% encontrándose casi el 34% de nuestros pacientes en el tercil más bajo de nuestra muestra.

4.-En nuestra serie existe una relación inversa entre la concentración sérica de vitamina D y el riesgo de padecer infecciones nosocomiales, sobre todo en el caso de la infección de sitio quirúrgico y de la bacteriemia asociada a catéter.

5.-En nuestra muestra la deficiencia de vitamina D estuvo asociada además a peores resultados hospitalarios, con mayor tasa de reingreso, reintervención, necesidad de transfusiones, vasopresores, puntuaciones mayores en la escala de Clavien Dindo y a una mayor incidencia de infecciones nosocomiales.

6.-Analizando los microorganismos aislados en relación con la concentración sérica de vitamina D de nuestra muestra, se registró un predominio de *S. aureus* y otros *Staphylococcus*, *Streptococcus spp.* y gram negativos en los pacientes con concentraciones séricas más bajas de vitamina D que fueron objeto de intervención quirúrgica sobre el hígado y el páncreas, sin poder encontrar diferencias significativas en los pacientes con patología duodenal o de vesícula biliar.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Casanova D. *Complicaciones de la cirugía biliar*. Cir Esp. 2001; 69(3): 261–8.
2. Moreno A, Davenport DL, Hundley JC, Daily MF, Gedaly R. *Predictors of surgical site infection after liver resection: A multicentre analysis using National Surgical Quality Improvement Program data*. Hpb. 2012; 14(2): 136–41.
3. Tomita K, Chiba N, Ochiai S, Yokozuka K, Gunji T, Hikita K, et al. *Superficial Surgical Site Infection in Hepatobiliary-Pancreatic Surgery: Subcuticular Suture Versus Skin Staples*. J Gastrointest Surg. 2018; 22(8): 1385–93.
4. Nve E, Badia JM. *Infeción del sitio quirúrgico: definición, clasificación y factores de riesgo*. En: Infecciones quirúrgicas Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. 1ª Edición. Madrid: Aran ediciones; 2006. p. 100–13.
5. Vázquez-Aragón P, Cascales-Sánchez P, Lizan-García M, García-Olmo D, Villar-Cánovas MT, González-Camuñas P, et al. *Estudio prospectivo de la frecuencia de infección nosocomial y factores de riesgo en un servicio de cirugía general*. Cir Esp. 2003; 74(2): 86–91.
6. Steenbock H. *The induction of growth promoting and calcifying properties in a ration by exposure to light*. Science. 1924; 60(1549): 224-5.
7. DeLuca H. *Overview of general physiologic features and functions of vitamin D*. Am J Clin Nutr. 2004; 80(6 Suppl): 1689S-96S.
8. McCollum E, Davis M. *The necessity of certain lipins in the diet during growth*. J.Biol.Chem. 1913; 15: 167-75.
9. Huldshinsky K. *Heilung von Rachitis durch kunstlich Hohen-sonne. [The healing of rickets with artificial high altitude sun]*. Dtsch Med Wochenschr. 1919; 45: 712–3
10. Askew FA Bourdillon R B, Bruce HM, Jenkins RGC, Webster T, Hallet A. *The distillation of vitamin D*. Proc. R. Soc. Lond. B. 1931; 8107: 76–90.
11. Windaus A, Schenck F, von Werder F. *Über das antirachitisch wirksame Bestrahlungs-produkt aus 7-Dehydrocholesterin. (Concerning the antirachitic activity of the irradiation product of 7-dehydrocholesterol.)* Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem 1936; 241: 100–3.
12. Gómez de Tejada MJ, Sosa M, Del Pino J, Jódar E, Quesada JM, Cancelo MJ, et al. *Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D*. Rev Osteoporos y Metab Miner. 2011; 3(1): 53–68.

13. Holick MF, Schnoes HK, DeLuca HF, Suda T, Cousins RJ. *Isolation and identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine.* Biochemistry. 1971; 10(14): 2799–804.
14. Blunt JW, DeLuca HF. *The synthesis of 25-hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D3.* Biochemistry. 1969; 8(2): 671–5.
15. Rosen H, Reshef A, Maeda N, Lippoldt A, Shpizen S, Triger L, et al. *Markedly reduced bile acid synthesis but maintained levels of cholesterol and vitamin D metabolites in mice with disrupted sterol 27-hydroxylase gene.* J Biol Chem. 1998; 273(24): 14805–12.
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(7): 1911–30.
17. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. *IOM committee members respond to endocrine society vitamin D guideline.* J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(4): 1146–52.
18. Gilaberte Y, Sanmartín R, Aspiroz C, Hernandez-Martin A, Benito D, Sanz-Puertolas P, et al. *Correlation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Virulence Genes of Staphylococcus aureus Isolates Colonizing Children with Atopic Dermatitis.* Pediatr Dermatol. 2015; 32(4): 506–13.
19. Quesada JM, Sosa M. *Nutrición y osteoporosis . Calcio y vitamina D.* Rev Osteoporos Metab Miner. 2011; 3(4): 165-182.
20. Holick MF; Garabedian M. *Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical applications.* En John Wiley & sons, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 8º Edición. Washington DC: Wiley and Blackwell; 2006. p. 129–37.
21. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. *Current understanding of the molecular actions of vitamin D.* Physiol Rev. 1998; 78(4): 1193–231.
22. Youssef DA, Ranasinghe T, Grant WB, Peiris AN. *Vitamin D's potential to reduce the risk of hospital-acquired infections.* Dermatoendocrinol. 2012; 4(2): 167–75..
23. Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, Hutter MM, Camargo CA. *Association between preoperative 25-hydroxyvitamin D level and hospital-acquired infections following roux-en-Y gastric bypass surgery.* JAMA Surg. 2014; 149(2): 112–8.
24. Busturia MA. *Vitamina D: Visión desde el laboratorio.* Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2012; 3: 39–45.

25. Wielders JPM, Wijnberg FA. *Preanalytical stability of 25(OH)-vitamin D3 in human blood or serum at room temperature: solid as a rock*. Clin Chem. 2009; 55(8): 1584–5.
26. Van den Ouweland JMW, Beijers AM, Demacker PNM, Van Daal H. *Measurement of 25-OH-vitamin D in human serum using liquid chromatography tandem-mass spectrometry with comparison to radioimmunoassay and automated immunoassay*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2010 May 1; 878(15–16): 1163–8.
27. Farrell C, Soldo J, Williams P, Herrmann M. *25-Hydroxyvitamin D testing: challenging the performance of current automated immunoassays*. Clin Chem Lab Med. 2012; 50(11): 1953–63.
28. Carter GD. *25-hydroxyvitamin D: a difficult analyte*. Clin Chem. 2012; 58(3): 486–8.
29. Elsenberg EHAM, Ten Boekel E, Huijgen H, Heijboer AC. *Standardization of automated 25-hydroxyvitamin D assays: How successful is it?* Clin Biochem. 2017; 50(18): 1126–30.
30. Lips P, Chapuy MC, Pols HAP, Holick MF. *An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements*. Osteoporos Int. 1999; 25: 1–4.
31. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, et al. *Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization*. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(7): 3152–7.
32. Barger-Lux MJ, Heaney RP. *Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption*. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(11): 4952–6.
33. Turan A, Hesler BD, You J, Saager L, Grady M, Komatsu R, et al. *The association of serum vitamin D concentration with serious complications after noncardiac surgery*. Anesth Analg. 2014;119(3): 603–12.
34. Juarez M, Alegría M, Marin C, López-Jiménez J, Pérez-Llamas F, Zamora S. *Evaluation of vitamin D intake in a group of people at the university of Murcia*. Nutr Hosp. 1997; 12(4): 210–4.
35. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. *IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults*. Osteoporos Int. 2010; 21(7): 1151–4.

36. Stechschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. *Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation*. Am J Med. 2009; 122(9): 793–802.
37. Adams JS, Hewison M. *Unexpected actions on vitamin D: Regulation of Innate and Adaptive Immunity*. Nat Clin Pr Endocrinol Metab. 2008; 4: 80–90.
38. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentkover JD, Sen SS. *Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: a systematic review*. QJM. 2005; 98(9): 667–76.
39. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. *A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial*. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(3): 1212–21.
40. Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gomez JM. *Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D3 and 24,25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy Spanish adults: simultaneous assessment by HPLC*. Clin Biochem. 2008; 41(9): 676–80.
41. Holick MF, Chen TC. *Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences*. Am J Clin Nutr. 2008; 87(4): 1080S–6S.
42. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. *Vitamin D intake: a global perspective of current status*. J Nutr. 2005; 135(2): 310–6.
43. Pérez-Llamas F, López-Contreras MJ, Blanco MJ, López-Azorín F, Zamora S, Moreiras O. *Seemingly paradoxical seasonal influences on vitamin D status in nursing-home elderly people from a Mediterranean area*. Nutrition. 2008; 24(5): 414–20.
44. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, et al. *The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective*. Am J Clin Nutr. 2007; 85(3): 649–50.
45. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. *Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004*. Arch Intern Med. 2009; 169(6): 626–32.
46. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. *Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents*. Pediatrics. 2008; 122(5): 1142–52.
47. Cannel JJ, Hollis BW. *Use of vitamin D in clinical practice*. Altern Med Rev. 2008; 13:6–20.

48. Leidig-Bruckner G, Roth HJ, Bruckner T, Lorenz A, Raue F, Frank-Raue K. *Are commonly recommended dosages for vitamin D supplementation too low? Vitamin D status and effects of supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels--an observational study during clinical practice conditions.* Osteoporos Int. 2011; 22(1): 231–40.
49. Holick MF. *Resurrection of vitamin D deficiency and rickets.* J Clin Invest. 2006; 116(8): 2062–72.
50. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. *Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y.* Am J Clin Nutr. 2004; 80(3): 752–8.
51. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. *Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle.* J Biol Chem. 1985; 260(15): 8882–91.
52. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. *A Higher Dose of Vitamin D Reduces the Risk of Falls in Nursing Home Residents: A Randomized, Multiple-Dose Study.* J Am Geriatr Soc. 2007; 55(2): 234–9.
53. Al-Ali H, Fuleihan GE. *Nutritional osteomalacia: substantial clinical improvement and gain in bone density posttherapy.* J Clin Densitom. 2000; 3(1): 97–101.
54. Aaron JE, Gallagher JC, Anderson J, Stasiak L, Longton EB, Nordin BE, et al. *Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur.* Lancet 1974; 1(7851): 229–33.
55. Plotnikoff GA, Quigley JM. *Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain.* Mayo Clin Proc. 2003; 78(12): 1463–70.
56. Grant WB. *An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation.* Cancer. 2002; 94(6): 1867–75.
57. Grant WB, Garland CF. *The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates.* Anticancer Res. 2006; 26(4A): 2687–99.
58. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. *Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men.* J Natl Cancer Inst. 2006; 98(7): 451–9.
59. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. *The role of vitamin D in cancer prevention.* Am J Public Health. 2006; 96(2): 252–61.

60. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. *Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland)*. *Cancer Causes Control*. 2000; 11(9): 847–52.
61. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. *Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial*. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(6): 1586–91.
62. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. *Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring*. *Diabetologia*. 2000; 43(9): 1093–8.
63. Ponsonby AL, McMichael A, Van der Mei I. *Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research*. *Toxicology*. 2002; 181–182: 71–8.
64. Embry AF, Snowdon LR, Vieth R. *Vitamin D and seasonal fluctuations of gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis*. *Ann Neurol*. 2000; 48(2): 271–2.
65. Rostand SG. *Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences*. *Hypertension*. 1997; 30(2 Pt 1): 150–6.
66. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernán MA, Olek MJ, Willett WC, et al. *Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis*. *Neurology*. 2004; 62(1): 60–5.
67. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG, et al. *Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study*. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(1): 72–7.
68. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. *Vitamin D3: A helpful immuno-modulator*. *Immunology*. 2011; 134(2): 123–39.
69. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, Alt C, Habtezion A, Soler D, et al. *DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to “program” T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27*. *Nat Immunol*. 2007; 8(3): 285–93.
70. Adams JS, Gacad MA. *Characterization of 1 alpha-hydroxylation of vitamin D3 sterols by cultured alveolar macrophages from patients with sarcoidosis*. *J Exp Med*. 1985; 161(4): 755–65.
71. Abe E, Miyaura C, Tanaka H, Shiina Y, Kuribayashi T, Suda S, et al. *1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 promotes fusion of mouse alveolar macrophages both by a direct mechanism and by a spleen cell-mediated indirect mechanism*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983; 80(18): 5583–7.

72. Xu H, Soruri A, Gieseler R, Peters J. *1,25-Dihydroxyvitamin D3 exerts opposing effects to IL-4 on MHC class II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes*. Immunobiology. 1993; 189:69.
73. Abu-Amer Y, Bar-Shavit Z. *Impaired bone marrow-derived macrophage differentiation in vitamin D deficiency*. Cell Immunol. 1993; 151(2): 356–68.
74. Dam TN, Møller B, Hindkjaer J, Kragballe K. *The vitamin D3 analog calcipotriol suppresses the number and antigen-presenting function of Langerhans cells in normal human skin*. J Investig dermatology Symp Proc. 1996;1(1): 72–7.
75. Piemonti L, Monti P, Sironi M, Fraticelli P, Leone BE, Dal Cin E, et al. *Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells*. J Immunol. 2000; 164(9): 4443–5.
76. Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, Ciaprini C, Rocchi G, Bergamini A. *1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in Human Monocytes*. Cytokine. 2009; 45: 190–7.
77. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. *Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation*. J Immunol. 2007; 179(3): 1634–47.
78. Vernino L, McAnally LM, Ramberg J, Lipsky PE. *Generation of nondividing high rate Ig-secreting plasma cells in cultures of human B cells stimulated with anti-CD3-activated T cells*. J Immunol. 1992; 148(2): 404–10.
79. Topilski I, Flaishon L, Naveh Y, Harmelin A, Levo Y, Shachar I. *The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on Th2 cells in vivo are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing*. Eur J Immunol. 2004; 34(4): 1068–76.
80. Harishankar M, Selvaraj P. *Influence of Cdx2 and TaqI Gene Variants on Vitamin D3 Modulated Intracellular Chemokine Positive T-Cell Subsets in Pulmonary Tuberculosis*. Clin Ther. 2017; 39(5): 946–57.
81. Rook GA, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O’Riordan J, et al. *Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of Mycobacterium tuberculosis by human monocytes*. Immunology. 1986; 57(1): 159–63.
82. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. *Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response*. Science. 2006; 311(5768): 1770–3.

83. Wang T-T, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. *Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression*. J Immunol. 2004; 173(5): 2909–12.
84. Yim S, Dhawan P, Rangunath C, Christakos S, Diamond G. *Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3)*. J Cyst Fibros. 2007; 6(6): 403–10.
85. Van Der Wilden GM, Fagenholz PJ, Velmahos GC, Quraishi SA, Schipper IB, Camargo CA. *Vitamin D Status and Severity of Clostridium difficile Infections: A Prospective Cohort Study in Hospitalized Adults*. J Parenter Enter Nutr. 2015; 39(4): 465–70.
86. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. *Epidemic influenza and vitamin D*. Epidemiol Infect. 2006; 134(6): 1129–40.
87. Rodríguez M, Daniels B, Gunawardene S, Robbins GK. *High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-Positive patients*. AIDS Res Hum Retroviruses. 2009; 25(1): 9–14.
88. Van Den Bout-Van Den Beukel CJP, Fievez L, Michels M, Sweep FCGJ, Hermus ARMM, Bosch MEW, et al. *Vitamin D deficiency among HIV type 1-infected individuals in the Netherlands: effects of antiretroviral therapy*. AIDS Res Hum Retroviruses. 2008; 24(11): 1375–82.
89. Villamor E. *A potential role for vitamin D on HIV infection?* .Nutr Rev. 2006 May; 64(5 Pt 1): 226–33.
90. Janssen R, Bont L, Siezen CLE, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G, et al. *Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes*. J Infect Dis. 2007; 196(6): 826–34.
91. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. *CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting*. Am J Infect Control. 2008; 36(5): 309–32.
92. Vaque J. Grupo de trabajo estudio EPINE. *Prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles: estudio EPINE-EPPS*. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine>. [Consultado el 27 de octubre de 2019].
93. Relman D, Falkow S. Volumen I: *Principios básicos del tratamiento de las enfermedades infecciosas*. In: *Enfermedades Infecciosas Principios y práctica*. 8ª Edición. Barcelona: Elsevier Saunders; 2016.p.1-733.
94. Gurgui M, Moreno A, Sitges-Serra A. *Peritonitis y otras infecciones intraabdominales*. En: Aguado JM, Almirante B. *Protocolos Clínicos SEIMC*. 2000.[Consultado el 12 de marzo de 2020]. Disponible en:

<https://www.seimc.org/documentos-cientificos/infecciones-por-organo-sistema/peritonitis-y-otras-infecciones-intraabdominales>

95. Levison M, Bush L. *Peritonitis y abscesos intraperitoneales*. En: Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8ª Edición. Barcelona: Elsevier Saunders;2016.p.972-97.
96. Gurgui M, Moreno A, Sitges-Serra A. *Peritonitis y otras infecciones intraabdominales*. En: Aguado JM, Almirante B. Protocolos Clínicos SEIMC. 2000.
97. ECDC. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Stockholm. 2019*. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018>. [Consultado el 10 de diciembre de 2019]
98. Varela JE, Wilson SE, Nguyen NT. *Laparoscopic surgery significantly reduces surgical-site infections compared with open surgery*. Surg Endosc. 2010; 24(2): 270–6.
99. Seamon MJ, Wobb J, Gaughan JP, Kulp H, Kamel I, Dempsey DT. *The effects of intraoperative hypothermia on surgical site infection: an analysis of 524 trauma laparotomies*. Ann Surg. 2012; 255(4): 789–95.
100. Schweizer ML, Cullen JJ, Perencevich EN, Vaughan Sarrazin MS. *Costs Associated With Surgical Site Infections in Veterans Affairs Hospitals*. JAMA Surg. 2014; 149(6): 575–81.
101. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. *Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis. 2014; 59(2): e10-52.
102. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. *Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee*. Am J Infect Control. 1999; 27(2): 97–132; quiz 133–4; discussion 96.
103. Pi MT, Alonso-Echanove J. *Medidas de control y evaluación de la infección de herida quirúrgica*. En: Infecciones quirúrgicas Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. 1ª Edición. Madrid: Aran ediciones; 2006. p. 77–98.
104. CDC. *Procedure associated module.Surgical Site Infection. 2020*. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscscscurrent.pdf>. [Consultado el 17 de diciembre de 2019].
105. WHO. *Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection 2016*. Disponible en: <https://www.who.int/gpsc/ssi-prevention-guidelines/en/>. [Consultado el 18 de agosto de 2019].

106. Juan Íñigo J, Bermejo B, Oronoz B, Herrera J, Tarifa A, Pérez F, et al. *Infección de sitio quirúrgico en un servicio de cirugía general. Análisis de cinco años y valoración del índice National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS)*. Cir Esp. 2006 Apr; 79(4): 224–30.
107. Neumayer L, Vargo D. *Principios de Cirugía Preoperatoria y Postoperatoria*. En: Sabiston. Tratado de Cirugía. 19ª Edición. Madrid; Elsevier: 2013. p. 211–39.
108. Gibson A, Tevis S, Kennedy G. *Readmission after delayed diagnosis of surgical site infection: a focus on prevention using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program*. Am J Surg. 2014; 207(6): 832–9.
109. Fracalvieri D, Kreisler Moreno E, Flor B, Torres A, Muñoz A, Mateo F, et al. *Factores predictivos de infección de herida en cirugía colorectal. Estudio observacional multicéntrico de casos y controles*. Cir Esp. 2014; 92(7): 478–84.
110. Endo S, Tsujinaka T, Fujitani K, Fujita J, Tamura S, Yamasaki M, et al. *Risk factors for superficial incisional surgical site infection after gastrectomy: analysis of patients enrolled in a prospective randomized trial comparing skin closure methods*. Gastric Cancer. 2016; 19(2): 639–44.
111. Tempel Z, Grandhi R, Maserati M, Panczykowski D, Ochoa J, Russavage J, et al. *Prealbumin as a serum biomarker of impaired perioperative nutritional status and risk for surgical site infection after spine surgery*. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2015; 76(2): 139–43.
112. Ruiz-Tovar J, García JG. *Evidence of the effect of immunonutrition on the prevention of surgical site infection*. Surg Technol Int. 2014; 24: 41–4.
113. Angeles-Garay U, Morales-Márquez LI, Sandoval-Balanzarios MA, Velázquez-García JA, Maldonado-Torres L, Méndez-Cano AF. *Risk factors related to surgical site infection in elective surgery*. Cir Cir. 2014; 82(1): 48–62.
114. Tjeertes EK, Hoeks SE, Beks SB, Valentijn TM, Hoofwijk AG, Stolker Rj. *Obesity--a risk factor for postoperative complications in general surgery?*. BMC Anesthesiol. 2015; 15:112.
115. Ghuman A, Chan T, Karimuddin AA, Brown CJ, Raval MJ, Phang PT. *Surgical Site Infection Rates Following Implementation of a Colorectal Closure Bundle in Elective Colorectal Surgeries*. Dis Colon Rectum. 2015; 58(11): 1078–82.
116. Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonocho T, Shields C, Winter DC, Mealy K. *Risk factors for surgical site infection following colorectal resection: a multi-institutional study*. Int J Colorectal Dis. 2016; 31(2): 267–71.
117. Pedroso-Fernández Y, Aguirre-Jaime A, Ramos MJ, Hernández M, Cuervo M, Bravo A, et al. *Prediction of surgical site infection after colorectal surgery*. Am J Infect Control. 2016; 44(4): 450–4.

118. Barbadoro P, Marmorale C, Recanatini C, Mazzarini G, Pellegrini I, D'Errico MM, et al. May the drain be a way in for microbes in surgical infections?. *Am J Infect Control* [Internet]. 2016;44(3):283–8.
119. Baucom RB, Phillips SE, Ehrenfeld JM, Muldoon RL, Poulouse BK, Herline AJ, et al. Association of Perioperative Hypothermia During Colectomy With Surgical Site Infection. *JAMA Surg*. 2015;150(6):570–5.
120. Tanner J, Dumville JC, Norman G, Fortnam M. *Surgical hand antisepsis to reduce surgical site infection*. *Cochrane database Syst Rev*. 2016 Jan 22; (1): CD004288.
121. Guirao X, Badia J. *Profilaxis antibiótica en cirugía*. En: *Infecciones quirúrgicas Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos*. 1ª Edición. Madrid: Aran ediciones; 2006. p. 122–47.
122. Takahashi Y, Takesue Y, Fujiwara M, Tatsumi S, Ichiki K, Fujimoto J, et al. *Risk factors for surgical site infection after major hepatobiliary and pancreatic surgery*. *J Infect Chemother*. 2018; 24(9): 739–43.
123. Muñoz E, Ramos A, Espejo TÁ de, Vaqué J, Sánchez-Payá J, Pastor V, et al. *Microbiología de las infecciones del sitio quirúrgico en pacientes intervenidos del tracto digestivo*. *Cir Esp*. 2011; 89(9): 606–12.
124. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL, et al. *Antibiotic treatment for surgical peritonitis*. *Ann Surg*. 1991; 214(5): 543–9.
125. Picazo J, Gobernado M, Armendáriz C, Sanz-Rodríguez C, García-Rodríguez J, Rosa M, et al. *Patrones de sensibilidad a antimicrobianos de Enterobacteriaceae causantes de infecciones intraabdominales en España: resultados del estudio SMART 2003*. *Rev Esp Quimioter Publ Of la Soc Esp Quimioter*. 2006; 19: 51-9.
126. Hooton T. *Infecciones urinarias nosocomiales*. In: *Enfermedades Infecciosas Principios y práctica*. 8ª Edición. Barcelona: Elsevier Saunders; 2016. p. 3521–34.
127. Pigrau C. *Infecciones del tracto urinario nosocomiales*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31(9): 614–24.
128. Arias J, Zuloaga J. *Infección Urinaria*. En: *Infecciones quirúrgicas Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos*. 1ª Edición. Madrid: Aran ediciones; 2006. p. 387–98.
129. Klompas M. *Neumonía nosocomial*. In: *Enfermedades Infecciosas Principios y práctica*. 8ª Edición. Barcelona: Elsevier Saunders; 2016. p. 3511–20.

130. Arias J, García J. *Infección Respiratoria*. En: Infecciones quirúrgicas Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. 1ª Edición. Madrid: Aran ediciones; 2006. p. 399–409.
131. Membrillo E, Segura M, Sitges-Serra A. *Infección por catéteres intravasculares*. En: Infecciones quirúrgicas Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. 1ª Edición. Madrid: Aran ediciones; 2006. p. 375–85.
132. Ferrer C, Almirante B. *Infecciones asociadas con el uso de catéteres vasculares*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32(2):115–24.
133. Beekman S HD. *Infecciones causadas por dispositivos intravasculares percutáneos*. En: Enfermedades Infecciosas Principios y práctica. 8ª Edición. Barcelona: Elsevier Saunders; 2016. p. 3496–520.
134. Youssef D, Bailey B, El Abbassi A, Copeland R, Adebajo L, Manning T, et al. *Healthcare costs of Staphylococcus aureus and Clostridium difficile infections in veterans: role of vitamin D deficiency*. *Epidemiol Infect*. 2010; 138(9): 1322–7.
135. Youssef D, Bailey B, El-Abbassi A, Vannoy M, Manning T, Moorman JP, et al. *Healthcare costs of methicillin resistant Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa infections in veterans: role of vitamin D deficiency*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31(3): 281–6.
136. Jeng L, Yamshchikov A V., Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, et al. *Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis*. *J Transl Med*. 2009; 7: 1–9.
137. Watkins RR, Yamshchikov A V, Lemonovich TL, Salata RA. *The role of vitamin D deficiency in sepsis and potential therapeutic implications*. *J Infect*. 2011; 63(5): 321–6.
138. Lange N, Litonjua AA, Gibbons FK, Giovannucci E, Christopher KB. *Pre-hospital vitamin D concentration, mortality, and bloodstream infection in a hospitalized patient population*. *Am J Med*. 2013; 126(7): 640.e19-27.
139. Quraishi SA, Litonjua AA, Moromizato T, Gibbons FK, Camargo CA, Giovannucci E, et al. *Association between prehospital vitamin D status and hospital-acquired bloodstream infections*. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98(4): 952–9.
140. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. *Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren*. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(5): 1255–60.
141. Leow L, Simpson T, Cursons R, Karalus N, Hancox RJ. *Vitamin D, innate immunity and outcomes in community acquired pneumonia*. *Respirology*. 2011; 16(4):611–6.

142. Saint S. *Clinical and economic consequences of nosocomial catheter-related bacteriuria*. Am J Infect Control. 2000; 28(1): 68–75.
143. Aslan S, Akil I, Aslan G, Onay H, Ozyurt BC, Ozkinay F. *Vitamin D receptor gene polymorphism in children with urinary tract infection*. Pediatr Nephrol. 2012; 27(3): 417–21.
144. Hertting O, Holm Å, Lüthje P, Brauner H, Dyrdak R, Jonasson AF, et al. *Vitamin D induction of the human antimicrobial Peptide cathelicidin in the urinary bladder*. PLoS One. 2010 Dec 14; 5(12): e15580.
145. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. *Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis*. N Engl J Med. 2002; 347(15): 1151–60.
146. White JH. *Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future*. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010; 121(1–2): 234–8.
147. Turan A, Grady M, You J, Mascha EJ, Keeyapaj W, Komatsu R, et al.. *Low vitamin D concentration is not associated with increased mortality and morbidity after cardiac surgery*. PLoS One. 2013; 8(5): e63831.
148. Fish E, Beverstein G, Olson D, Reinhardt S, Garren M, Gould J. *Vitamin D status of morbidly obese bariatric surgery patients*. J Surg Res. 2010; 164(2): 198–202.
149. Gil-Bona J, Sabaté A, Miguelena Bovadilla JM, Adroer R, Koo M, Jaurrieta E. *Valor de los índices de Charlson y la escala de riesgo quirúrgico en el análisis de la mortalidad operatoria*. Cir Esp. 2010; 88(3): 174–9.
150. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg. 2004; 240(2): 205–13.
151. Colton T. *Estadística en Medicina*. 1ª Edición. Barcelona: Ediciones Masson-Salvat; 1999.
152. Council of Biology Editors. *Manual de estilo: Guía para autores, editores y revisores en el campo de la medicina y la biología*. 1ª Edición. Barcelona: Salvat; 1987.
153. Badia J. *Infección quirúrgica: vigilar para mejorar*. Cirugía Española. Epub: 2019 Nov [pendiente publicación].
154. Pujol M, Limón E. *Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31(2):108–13.

155. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, et al. *Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system.* JAMA Intern Med. 2013; 173(22):2039–46.
156. Frenette C, Sperlea D, Leharova Y, Thirion DJG. *Impact of an Infection Control and Antimicrobial Stewardship Program on Solid Organ Transplantation and Hepatobiliary Surgical Site Infections.* Infect Control Hosp Epidemiol. 2016; 37(12): 1468–74.
157. De Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, Pascal G, Saliba F, Ichai P, et al. *Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short- and long-term outcomes after hepatic resection.* Ann Surg. 2011; 253(6): 1069–79.
158. Londoño FA, Morales EJ, Murilla BM. *Características epidemiológicas y factores de riesgo relacionados con la infección en el sitio operatorio en procedimientos de cirugía general.* Rev Chil cirugía. 2011; 63(6): 559–65.
159. Haridas M, Malangoni MA. *Predictive factors for surgical site infection in general surgery.* Surgery. 2008; 144(4): 496-501; discussion 501-3.
160. Sugiura T, Uesaka K, Ohmagari N, Kanemoto H, Mizuno T. *Risk factor of surgical site infection after pancreaticoduodenectomy.* World J Surg. 2012; 36(12): 2888–94.
161. Schnüriger B, Inaba K, Eberle BM, Wu T, Talving P, Bukur M, et al. *Microbiological profile and antimicrobial susceptibility in surgical site infections following hollow viscus injury.* J Gastrointest Surg. 2010; 14(8): 1304–10.
162. Scheufele F, Aichinger L, Jäger C, Demir IE, Schorn S, Sargut M, et al. *Effect of preoperative biliary drainage on bacterial flora in bile of patients with periampullary cancer.* Br J Surg. 2017; 104(2): e182–8.
163. Álvarez F, Olaechea P, Palomar M, Insausti J, López MJ. *Epidemiología de las bacteriemias primarias y relacionadas con catéteres vasculares en pacientes críticos ingresados en servicios de medicina intensiva.* Med Intensiva. 2010 Oct; 34(7): 437–45.
164. Evaristo-Méndez G, Rocha-Calderón CH. *Factores de riesgo para neumonía nosocomial en pacientes con cirugía abdominal.* Cir Cir. 2016; 84(1): 21–7.
165. García CS, De la Gándara MP, García FJC. *Betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias distintas de Escherichia coli y Klebsiella.* Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28: 12–8.
166. European Centre for Disease Prevention and Control. *Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARSSNet).* Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>. [Consultado el 2 de noviembre de 2019].

167. Oliver A, Mulet X, López-Causapé C, Juan C. *The increasing threat of Pseudomonas aeruginosa high-risk clones*. Drug Resist Updat. 2015; 21-22: 41-59.
168. Rubio-Perez I, Martin-Perez E, Domingo-García D, Garcia-Olmo D. *Specific Clinical Profile and Risk Factors for Mortality in General Surgery Patients with Infections by Multi-Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria*. Surg Infect (Larchmt). 2017; 18(5): 625–33.
169. Esmail MAM, Abdulghany HM, Khairy RM. *Prevalence of Multidrug-Resistant Enterococcus faecalis in Hospital-Acquired Surgical Wound Infections and Bacteremia: Concomitant Analysis of Antimicrobial Resistance Genes*. Infect Dis Res Treat. 2019 Jan 15; 12:117863371988292.
170. Palavecino R. *Streptococcus grupo anginosus: ¿Es su identificación clínicamente importante?*. Rev Chil Infectología. 2004; 21(3): 261–7.
171. Pérez-Trallero E, Martin-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Irirarte V, et al. *Antimicrobial Resistance among Respiratory Pathogens in Spain: Latest Data and Changes over 11 Years (1996-1997 to 2006-2007)*. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54(7): 2953–2959.
172. Aguadero V, González-Velasco C, Vindel A, González-Velasco M, Moreno JJ. *Situación actual de la infección por Staphylococcus aureus resistente a meticilina en Extremadura: sensibilidad, clonalidad, y protagonismo de la adquisición extrahospitalaria*. Rev Esp Quimioter 2014;27(3): 180-189.
173. Judd SE, Tangpricha V. *Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease*. Am J Med Sci. 2009; 338(1): 40–4.
174. Youssef DA, Miller CW, El-Abbassi AM, Cutchins DC, Cutchins C, Grant WB, et al. *Antimicrobial implications of vitamin D*. Dermatoendocrinol. 2011; 3(4): 220–9.

