

ARTICULO ORIGINAL

Prevalencia de infecciones intrahospitalarias en el servicio de clínica médica del hospital regional de Encarnación 2014-2015**Prevalence of intrahospital infections in the internal medicine service of the regional hospital of Encarnación 2014-2015**Manuel Esteban Codas¹, Manuel Alejandro Silva Rojas², Sandra Almada³

- 1 Servicio de Clínica Médica. Hospital Regional de Encarnación. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Encarnación, Paraguay
- 2 Postgrado en Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Itapúa. Encarnación, Paraguay
- 3 Servicio de Bacteriología Hospital Regional de Encarnación. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Encarnación, Paraguay

RESUMEN

Introducción: las infecciones asociadas a cuidados de la salud, conocidas también como infecciones nosocomiales (IN), son un problema relevante de salud pública, se asocian con altas tasas de morbilidad y mortalidad, lo que se traduce en un incremento en los días de hospitalización y los costos de atención.

Objetivos: determinar los gérmenes intrahospitalarios más frecuentes y su sensibilidad antibiótica en la sala de Clínica Médica del Hospital Regional de Encarnación periodo 2014-2015.

Metodología: estudio descriptivo, observacional de corte transversal, prospectivo, de prevalencia y con componente analítico.

Resultados: se evaluaron pacientes hospitalizados encontrándose 114 (6%) pacientes con infecciones intrahospitalarias. El perfil epidemiológico se caracterizó por predominio del sexo femenino (53%), con edad media 56,5 ±

22,5 años y una estancia hospitalaria prolongada. Los aislamientos fueron más frecuentes en orina. Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. El germen más frecuente aislado fue *Klebsiella pneumoniae*, con una sensibilidad solo a amikacina y cabapenemes, con 64% BLEE(+) y 20% KPC, seguido por *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* con buena sensibilidad a oxacilina.

Conclusión: se halló 6% de infecciones intrahospitalarias y el germen más frecuente fue *K. pneumoniae*

Palabras claves: infección intrahospitalaria, Resistencia y sensibilidad antibiótica

ABSTRACT

Introduction: infectious related to health care, also known as nosocomial infections (NI) are an important public health problem, are associated with high rates of morbidity and mortality, resulting in an increase in days of hospitalization and costs.

Objectives: to determine the most frequent nosocomial germs and antibiotic sensitivity in a Medical Ward of the Regional Hospital of Encarnación 2014-2015.

Methodology: descriptive, observational cross-sectional study with prospective approach, and analytical component.

Results: Hospitalized patients were evaluated and were found 114 (6%) patients with nosocomial infections, below the global average. The epidemiological profile, were characterized by predominance of females 53%, aged 56.5 ± 22.5 years. And a prolonged hospital stay. The germs more common commonly isolated were in urine, the more frequent comorbidities were hypertension and diabetes mellitus. The most frequent isolated germ was *Klebsiella pneumoniae*, with a sensitivity only to amikacin and Cabapenemes, followed by a *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* oxacillin with good sensitivity.

Conclusions: 6% of nosocomial infections were found and the more frequent isolated germ was *K. pneumoniae*

Keywords: Hospital-acquired-resistance, sensitivity

Autor correspondiente: Manuel Alejandro Silva Rojas

Postgrado en Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Itapúa. Encarnación, Paraguay

Correo electrónico: tito_slv@hotmail.com

Fecha de recepción: agosto 2016.

Fecha de aprobación: noviembre 2016

INTRODUCCIÓN

Los estudios sobre infecciones nosocomiales (IN) comenzaron en los Estados Unidos en la década de los cincuenta con las investigaciones de brotes de infecciones por Estafilococos resistentes a las penicilinas por los Centros para el Control de las Enfermedades (CDC)⁽¹⁾.

Las IN ocurren en todo el mundo y afectan a los países desarrollados y a los carentes de recursos. Las infecciones contraídas en los establecimientos de atención de salud están entre las principales causas de mortalidad y el aumento de la morbilidad en pacientes hospitalizados. Son una pesada carga para el paciente y para el sistema de salud pública ⁽²⁾. Constituyen un problema de gran trascendencia económica y social, además de ser un desafío para las instituciones de salud y el personal médico responsable. Son de importancia clínica y epidemiológica porque condicionan altas tasas de morbilidad y mortalidad e inciden en los años de vida potencialmente perdidos de la población que afectan, a lo cual se suma el incremento en los costos de atención ⁽³⁾.

Una IN puede definirse como aquella que se presenta en un paciente, en un hospital o en otro establecimiento de salud, estando internado o luego del alta hospitalaria, en quien la infección no estaba presente ni en periodo de

incubación al momento del ingreso; También comprende las infecciones ocupacionales del personal del establecimiento, y pudiendo presentarse también a familiares y visitas ⁽⁴⁾.

Frecuencia y focos de la infección nosocomial

Una encuesta de prevalencia realizada bajo los auspicios de la OMS en 55 hospitales de 14 países mostró que un promedio de 8,7% de los pacientes hospitalizados presentaba IN⁽²⁾.

A partir de los datos del Estudio de Prevalencia de Infección Nosocomial en España (EPINE), que se realiza desde hace 2 décadas, y del Point Prevalence Study, efectuado en diversos países de Europa durante el año 2010, se estableció que alrededor de 7% de los pacientes hospitalizados presentan una infección relacionada con la asistencia durante el corte de prevalencia, estimándose que alrededor del 5% de los pacientes hospitalizados desarrollaban una IN durante el ingreso ⁽⁵⁾.

En general, estas infecciones están relacionadas con procedimientos asistenciales invasivos, por ejemplo: la infección urinaria nosocomial con el cateterismo urinario, la infección quirúrgica con el procedimiento quirúrgico, la infección respiratoria con la ventilación mecánica invasiva y la bacteriemia por catéter con el cateterismo vascular⁽⁵⁾.

Agentes etiológicos

Los principales agentes implicados son los bacilos Gram negativos: *Pseudomona aeruginosa*, Enterobacterias (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*). Entre los bacilos Gram positivos están a los Clostridios (*Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium tetani*). En el grupo de cocos Gram positivos mencionamos fundamentalmente a *Streptococcus B hemolítico*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y los Enterococos⁽⁶⁾.

Los microorganismos productores de BLEE (beta-lactamasas de espectro extendido) frecuentemente son multirresistentes a distintos antimicrobianos, con excepción de los carbapenémicos y cefamicinas. La producción de BLEE se relaciona con fallas terapéuticas y es un serio problema para el control de infecciones en los hospitales. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* se encuentran entre los microorganismos productores de BLEE y son causa

frecuente de infecciones hospitalarias y comunitarias. Es importante estudiar su epidemiología ya que representan un problema creciente en las instituciones de salud⁽⁷⁾. En nuestro país, cepas multirresistentes de enterobacterias productoras de KPC están presentes en varios hospitales de Asunción y Departamento Central, tanto en instituciones públicas como privadas⁽⁸⁾. El Laboratorio Central de Salud Pública, de septiembre 2.009 a agosto de 2.011, recibió varias muestras sospechosas de ser productoras de KPC de diferentes laboratorios de Hospitales de Asunción y Central. Fueron confirmadas 76 cepas con portación de genes que confieren resistencia a los carbapenemes mediante la enzima KPC en 8 centros sanitarios públicos y privados de Asunción y Central: 66 de estas cepas correspondieron a *K. pneumoniae* (87 %), 8 a *E. cloacae* (11 %), 1 a *K. oxytoca* (1 %) y 1 a *S. marcescens*⁽⁸⁾. En el Hospital Nacional de Itauguá, entre el 10 al 24 de junio, se confirmó el primer caso de KPC en un paciente de 58 años de edad internado en la unidad de cuidados intensivos⁽⁹⁾

La cadena de transmisión

La IN interrelaciona 3 factores importantes: el agente etiológico, la transmisión y el huésped. Por parte del individuo, la evolución del proceso infeccioso está determinada por la resistencia, el estado nutricional, el estrés, la edad y el sexo. Mientras que por parte del agente influyen características como la infectividad, la virulencia y otras⁽³⁾.

La frecuencia con que un paciente adquiere microorganismos hospitalarios depende de diversos factores, entre los que se incluyen factores intrínsecos, el uso de antimicrobianos, la duración de la exposición (estancia), el nivel de cumplimiento de las medidas de prevención y la presión de colonización.

La cadena de transmisión se compone de los reservorios o fuentes del patógeno, del mecanismo o mecanismos de transmisión y de la existencia de un huésped susceptible. En cuanto a los mecanismos de transmisión, suelen ser específicos para cada patógeno, aunque hay algunos que pueden emplear más de uno. Los más frecuentes asociados a las IN son por contacto, aéreo y por gotas. El mecanismo de transmisión más frecuente de microorganismos hospitalarios y de la mayoría de los microorganismos resistentes es, con

mucho, el contacto. Finalmente, se necesita un huésped susceptible. Durante la estancia hospitalaria acontecen circunstancias que favorecen el desarrollo de IN, bien por su naturaleza invasiva (cirugía, canalización de accesos vasculares, etc.), por impedir el adecuado funcionamiento de los mecanismos de defensa del propio organismo (ventilación mecánica invasiva, sondaje urinario, etc.), por el empleo de antibioterapia de amplio espectro o de duración prolongada, o por la utilización de inmunosupresores, entre otros. Es en el medio hospitalario donde se rompe el equilibrio agente infeccioso- huésped debido a la aparición de nuevos mecanismos de transmisión, nuevas puertas de entrada y nuevos factores de susceptibilidad asociados al huésped

(10).

Sistemas de vigilancia

Esta situación ha llevado a implementar programas de prevención y control de IN, donde la capacitación y la voluntad política son esenciales; el éxito de estas intervenciones requiere de la participación de un equipo multidisciplinario. El personal debe participar en estos programas, entenderlos y aceptarlos. Está fuera de discusión la relevancia del recurso humano en la productividad de cualquier institución, virtualmente todo depende de lo que hagan las personas:

toma de decisiones, administración, presupuesto y producción ⁽²⁾.

La capacitación busca actualizar conocimientos, modificar políticas de atención de pacientes y actitudes en las actividades del trabajo, procurando siempre que los contenidos de los programas educativos sean consistentes con las funciones y responsabilidades de cada grupo de profesionales o técnicos que forman parte del equipo de salud.

En el Paraguay se inicia el Programa de Prevención y control de IIH, que incluyen la Vigilancia en el año 1992, en el Hospital Nacional (MSP y BS), pionera en el tema, siguiéndole en el año 1994 el Hospital Clínicas (FCM- UNA). Cada una de estas instituciones trabajaba con metodologías y criterios iguales de vigilancia, implementándose acciones preventivas similares. Los profesionales que trabajaban en el tema adquirían experiencias en forma autodidactas, y con esfuerzos individuales en sus hospitales, utilizando experiencias extranjeras. Esta actividad duró casi 12 años contribuyendo a la creación del Programa Nacional de Vigilancia y Control de Infecciones

Intrahospitalarias en el Ministerio de Salud (MSP y BS) en el año 2004 por R.S.G. Nº 1.216⁽⁴⁾. El objetivo de este trabajo fue implementar un Sistema de Vigilancia y Control a nivel nacional en diferentes centros de atención públicos y privados, durante los años 2005-2006⁽⁴⁾.

Papel del Laboratorio de Bacteriología

El laboratorio de microbiología juega un papel fundamental a la hora de brindar un diagnóstico etiológico, además ayuda y orienta en la terapéutica con los estudios de los patrones de sensibilidad y resistencia de las cepas aisladas. Los factores asociados al desarrollo de IN son múltiples, tiempo de estancia hospitalaria, edad del paciente, enfermedad base y gravedad de la misma, estado de conciencia, estado nutricional, entre otros⁽¹¹⁾.

Por ello es importante conocer los patrones de resistencia antibiótica del área propia de atención sanitaria e intrahospitalarios por lo que de dichos datos se pueda derivar en la elección de la terapia adecuada⁽¹²⁾.

OBJETIVOS

Determinar los gérmenes intrahospitalarios más frecuentes y su sensibilidad antibiótica en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Regional de Encarnación, periodo 2014-2015.

Caracterizar la muestra según datos demográficos, principales focos de infección, comorbilidades asociadas, tipos de gérmenes frecuentes y la sensibilidad antibiótica de dichos gérmenes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional de corte transversal retrospectivo, de prevalencia y componente analítico, realizado en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Regional de Encarnación, Paraguay, en el periodo de marzo del año 2014 a setiembre del 2015.

Población de estudio: pacientes internados con foco infeccioso. La muestra fue del 100% de la población accesible que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se incluyeron los pacientes hospitalizados por más de 48 horas y hasta diez días del alta, que presentaban un cuadro infeccioso y cultivos positivos.

Fueron excluidos los pacientes remitidos de otros centros asistenciales que fueron diagnosticados con gérmenes no propios del Servicio.

Tipo de muestreo: no probabilístico de casos consecutivos.

Esta investigación contó con la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Itapúa.

RESULTADOS

Se evaluaron 1802 pacientes hospitalizados, encontrándose 114 (6%) con IN. En el perfil epidemiológico predominó el sexo femenino (53%), con edades de 17 a 99 años con un promedio de $56,5 \pm 22,5$ años. La estancia hospitalaria promedio fue $11 \pm 6,9$ días (Fig. 1)

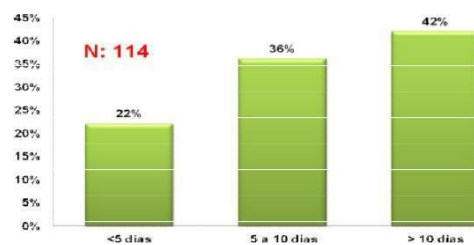


Fig. 1. Distribución porcentual de pacientes internados con cultivos positivos según días de hospitalización.

Las muestras positivas fueron sobre todo en orina (54%) (Fig. 2).

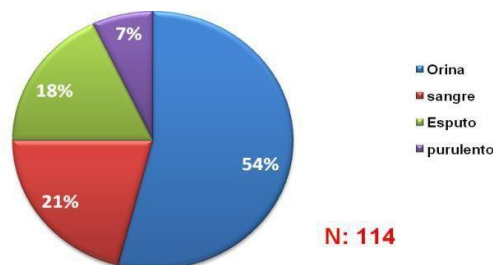


Fig. 2. Distribución porcentual de los sitios de aislamiento microbiano de infecciones nosocomiales

Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (49%) y la diabetes mellitus (35%).

En muestras de urocultivo el germen más frecuente aislado fue *Klebsiella pneumoniae* (35%) (Fig. 3) como así también en hemocultivos (26%) (Fig. 4). Como segundo germen más aislado fue *Echerichia coli* (27%), sensible a quinolonas y betalactámicos y 28% son BLEE.

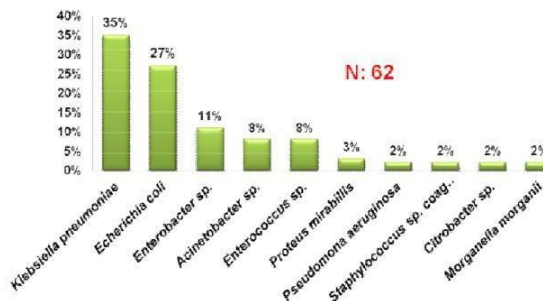


Fig. 3: Aislamientos de gérmenes en urocultivos de infecciones nosocomiales

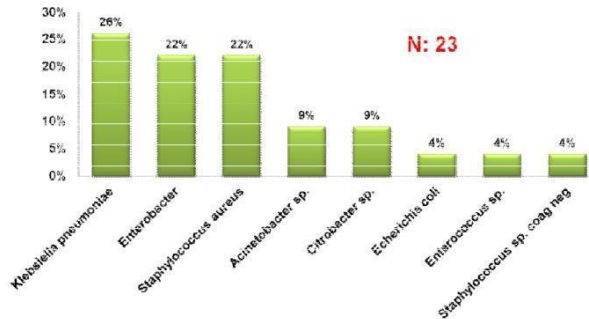


Fig.4. Aislamientos en hemocultivos de infecciones nosocomiales

En relación a la sensibilidad antibiótica de *K. pneumoniae*, sólo 16% carecían de resistencia (Fig. 5). El imipenem y meropenem mostraron la mayor sensibilidad (Fig. 6).

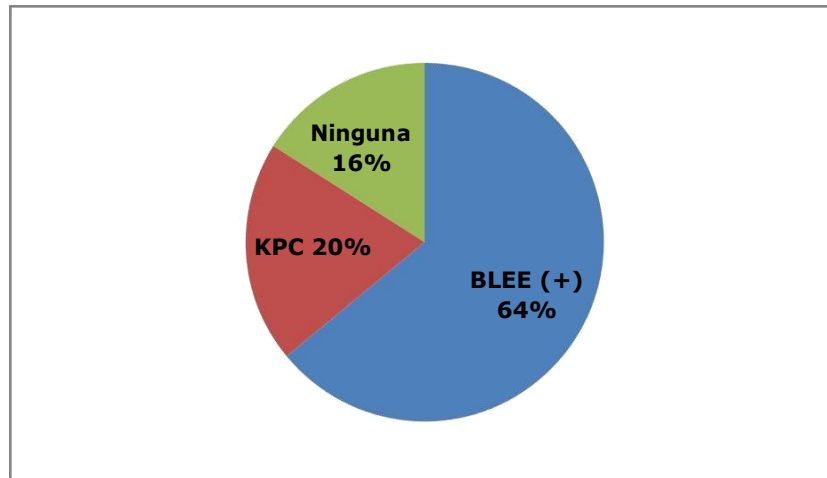


Fig. 5: Mecanismo de resistencia de *K. pneumoniae* en infecciones nosocomiales (n 39)

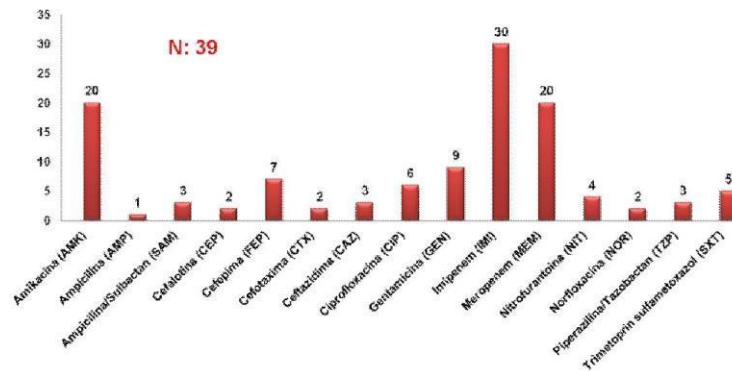


Fig. 6: Sensibilidad antibiótica de *K. pneumoniae* en infecciones nosocomiales

En las secreciones purulentas, se aisló *S. aureus* y *E. coli* (Fig. 7).

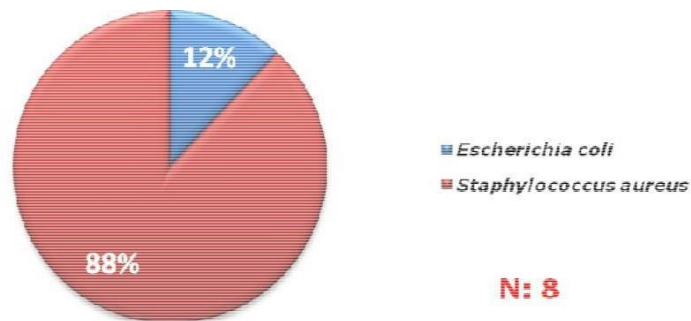


Fig. 7: Cultivos positivos en secreciones purulentas de infecciones nosocomiales

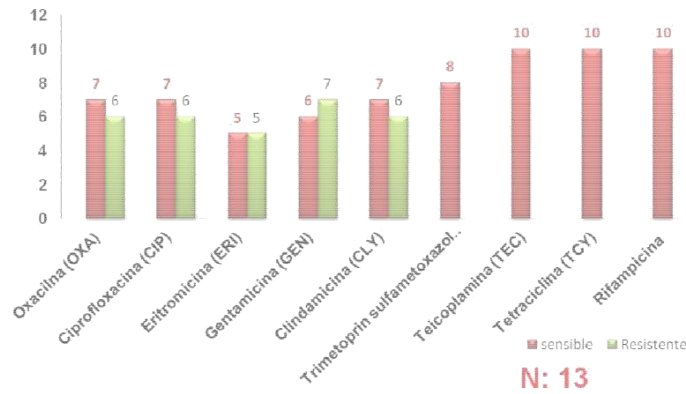


Fig. 8: Sensibilidad antibiótica de *E. coli* en infecciones nosocomiales

DISCUSIÓN

En este estudio se evaluaron 1802 pacientes hospitalizados en el Servicio de Clínica Médica encontrándose 6% de pacientes con infecciones intrahospitalarias, valor que encuentra por debajo del promedio comparando con cifras referidas por la OMS (8,7%).

En el germen más frecuente aislado fue la *Klebsiella pneumoniae*, Como segundo germen más aislado fue el *Echerichia coli*, seguido de el *Staphylococcus aureus*. En este estudio pudimos observa que la sensibilidad antibiótica a la *K. pneumoniae* es principalmente a los carbapenemicos y aminoglucósidos, en contraste con la terapia empírica instaurada que a menudo se utilizan para tratar este tipo de infecciones y que la resistencia encontrada genera retrasos en el tratamiento y produce aumento de la morbilidad y la mortalidad posterior en pacientes⁽¹³⁾. Por lo tanto, las opciones terapéuticas clínicas para el tratamiento de las infecciones nosocomiales, debido a *K. pneumoniae*, se han convertido en un reto^(11,12). Varios estudios de vigilancia a nivel mundial durante la década de 2000 han demostrado que del 20 al 80% de *K. pneumoniae* aislados fueron resistentes a los antibiót

Dentro del estudio también se halló en 20% de cepas KPC lo que es de especial preocupación, ya que estos agentes son a menudo la última línea de la terapia eficaz disponible para el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes resistentes a múltiples fármacos (MDR) como *K. pneumoniae*⁽¹⁷⁾.

Recientemente, la OMS publicó un informe titulado *La resistencia antimicrobiana: Informe mundial sobre la vigilancia de 2014*⁽¹⁸⁾. Específicamente, para *K. pneumoniae*, el informe de la OMS llegó a la conclusión de que la resistencia al tratamiento de último recurso para las infecciones potencialmente mortales causadas por una bacteria intestinal común, *K. pneumoniae*, es decir, los antibióticos de carbapenem, se ha extendido a todas las regiones del mundo. *K. pneumoniae* es una causa importante de infecciones adquiridas en el hospital. En algunos países, debido a la resistencia, los antibióticos carbapenem no funcionarían en más de la mitad de las personas tratadas por este germen.

Un artículo publicado en *New England Journal of Medicine* señaló que el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) es el patógeno resistente más frecuente en las infecciones asociadas a los cuidados de salud en todo el mundo y en un tercio de los países europeos las frecuencias son superiores a 25%. En nuestro estudio aislamos cepas de *Staphylococcus aureus* en el 88% de secreciones purulentas pero con buena sensibilidad a la oxacilina, quinolonas y trimetoprim sulfametoxazol⁽²⁰⁾.

CONCLUSIONES

La prevalencia de infecciones intrahospitalarias es relativamente baja.

En el perfil epidemiológico predominó el sexo femenino (53%) con un promedio de edad $56,5 \pm 22,5$ años, con una estancia hospitalaria promedio de $11 \pm 6,9$ días.

Las muestras analizadas más frecuente fueron de orina (54%).

Dentro de las comorbilidades más frecuentes figuran la hipertensión arterial (49%) y la diabetes mellitus (35%), si bien no se halló relación estadística entre las comorbilidades e infecciones intrahospitalarias.

El germen intrahospitalario más frecuente de el Servicio de Clínica Médica del Hospital Regional de Encarnación es la *Klebsiella pneumoniae*, siendo BLEE (+) y KPC en 84% de los aislamientos.

AGRADECIMIENTOS

Al plantel de salud del Servicio de Clínica Médica y Servicio de Bacteriología del Hospital Regional de Encarnación.

REFERENCIAS

1. Moronta EA, Nordelo Fernández Y, Álvarez González SB, Borrego Armas MA. Incidencia de las neumonías asociadas a la ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos de Morón (2010-2013). Disponible en: Disponible en: <http://www.convencional2015.sld.cu/index.php/convencional2015/paper/viewFile/347/291>
2. Holt N. Vigilancia y control de infecciones intrahospitalarias en el Paraguay. Rev. parag. epidemiol. 2011; 2(2) 2011:42-48. Disponible en: <http://vigisalud.gov.py/documentos/revista/vol2%20nro2%20nov2011%20Revista%203/10.TA.%20HOLT%2042-48.pdf>
3. Lebeque Pérez Y, Morris Quevedo HJ, Calás Viamonte N. Infecciones nosocomiales: incidencia de la *pseudomona aeruginosa*. Rev cubana Med. 2006;45(1).
4. Ducel G, Fabry J, Nicolle L, revisores Prevención de las infecciones nosocomiales: guía práctica. 2ª ed. Malta:OMS, 2005. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/ES_WHO_CDS_CSR_EPH_2002_12.pdf
5. Pujol M, Limón E. Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(2):108-113.
6. Pérez L, Zurita I, Pérez N, Patiño N, Calvimonte O. Infecciones Intrahospitalarias: agentes, manejo actual y prevención. Rev Cient Cienc Méd. 2010;13(2):90-94.

7. Navarro-Navarro M, Robles-Zepeda RE, Garibay-Escobar A, Ruiz-Bustos E. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* comunitarias y hospitalarias productoras de -lactamasas en hospitales de Hermosillo, Sonora. *Salud pública de Méx.* 2011;53(4):341-344.
8. Melgarejo N, Martínez M, Franco R, Falcón M. Enterobacterias resistentes a Carbapenemes por producción de KPC, aisladas en hospitales de Asunción y Departamento Central. *Rev. Salud Pública Parag.* 2013; 3(1): 30-35.
9. Bernal C, Rodríguez M, Gómez G, Takahashi V, Martínez H, Vega Me. Estudio de brote por *Klebsiella pneumoniae* multiresistente y productora de Carbapenemasa en una Unidad de Cuidados Intensivos de adultos (UCIA). *Rev Inst Med Trop.* 2011; 6 (Supl.): 43-4.
10. Lupión C, López LE, Rodríguez JB. Medidas de prevención de la transmisión de microorganismos entre pacientes hospitalizados. *Higiene de manos. Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(9):603-609.
11. Quintanilla Chanez JA, Orellana Vicentes R, Alfaro Claros C. Perfil Microbiológico de infecciones nosocomiales en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Clínico Viedma. *Gac Med Bol.* 2011; 34(1): 37-39.
12. Almada S, Benedetti P, Codas M. Caracterización bacteriológica de aislamientos en pacientes internados con pielonefritis aguda. *Revista Virtual de Posgrado - FMUNI.* 2016;1(1):4-13. Disponible en: revista.medicinauni.edu.py/index.php/FM-uni/article
13. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(6):1987-94.
14. Girometti N, Lewis RE, Giannella M, Ambretti S, Bartoletti M, Tedeschi S, et al. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: epidemiology and impact of inappropriate empirical therapy. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(17):298-309.
15. Molton JS, Tambyah PA, Ang BS, Ling ML, Fisher DA. The global spread of healthcare-associated multidrug-resistant bacteria: a perspective from Asia. *Clin Infect Dis.* 2013 56(9):1310-1318.

16. Van Duijn PJ, Dautzenberg MJ, Oostdijk EA. 2011. Recent trends in antibiotic resistance in European ICUs. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(6):658-65.
17. Tzouveleakis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemas in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(4):682-707.
18. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: WHO; 2014. 232 p. Disponible on line: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1 .
19. Cardo D, Dennehy PH, Halverson P, Fishman N, Kohn M, Murphy CL, et al. Moving toward elimination of healthcare-associated infections: a call to action. *Am J Infect Control*. 2010;38(9):671-5.
20. Corey RG b, Kabler H, Mehra P, Gupta S, Overcash JS, Porwal A, et al. Single-Dose Oritavancin in the Treatment of Acute Bacterial Skin Infections. *N Engl J Med* 2014; 370:2180-2190