

Torres Erazo, Darwin*
 Domínguez Méndez, Jessica*
 Buenfil Vera, Leydi**
 Cícero Ancona, Miguel*

Características clínicas y microbiológicas de pacientes con infecciones asociadas a los cuidados de la salud en un hospital de alta especialidad de Yucatán

Clinical and microbiological characteristics of patients with health care associated infections in a high specialized hospital in Yucatan

Fecha de aceptación: febrero 2018

Resumen

Las infecciones asociadas a los cuidados de la salud (IACS), anteriormente denominadas nosocomiales, representan un importante problema de salud pública y hospitalaria. Se presenta el patrón de las infecciones nosocomiales registradas durante el año 2015 en un hospital regional de alta especialidad de Yucatán.

MATERIAL Y MÉTODO. De forma prospectiva, se realizó el registro y documentación de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud de acuerdo con los criterios de la NOM-045. Se obtuvieron los datos demográficos y de identificación de los pacientes, factores de riesgo, localización de la infección, microorganismos aislados y perfil de resistencia/susceptibilidad a los antibióticos. Los datos se presentan con estadística descriptiva.

RESULTADOS. De enero a diciembre de 2015 se registraron 211 casos de IACS, de los cuales 41.3% (88) correspondieron a mujeres y la edad promedio de todos los pacientes fue de 52 años. La tasa promedio de IACS para el hospital fue de 4.9% durante 2015, y las localizaciones más frecuentes fueron: sitio quirúrgico, neumonía asociada a la ventilación mecánica e infección de vías urinarias relacionadas con la sonda urinaria. Los servicios con más IACS acumuladas fueron: UCI-Adultos, Medicina Interna, Cirugía General y Cardiología. Se lograron 236 aislamientos bacterianos, de los cuales 37 corresponden a *Pseudomonas aeruginosa*, 33 a *Escherichia coli*, 31 a *Staphylococcus aureus*, 26 a *Klebsiella pneumoniae* y 11 a cepas BLEE de *E. coli*. Sólo un aislamiento correspondió a *Pseudomonas aeruginosa* extensamente drogo-resistente. Entre los hongos, el aislamiento más común fue de *Candida albicans*. Hubo una tendencia lineal hacia el descenso de la tasa por 100 egresos y de la tasa por mil días de estancia al comparar 2015 con 2014.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES. En este hospital la tasa de IACS se encuentra por debajo de la tasa nacional de referencia. Las características clínicas de los pacientes, la localización de las infecciones y los microorganismos aislados son similares a las descritas en otras instituciones.

Palabras clave: infecciones asociadas a los cuidados de la salud, infecciones nosocomiales, resistencia antimicrobiana.

Abstract

Health care associated infections (HCAI), formerly known as nosocomial infections, represent an important public health and hospital problem. The pattern of nosocomial infections recorded during 2015 in a high specialty regional hospital of Yucatan is presented.

MATERIAL AND METHOD. Registration of health care associated infections was performed prospectively according to the criteria of NOM-045. We obtained the demographic and identification data of the patients, risk factors, location of the infection, isolated microorganisms and profile of resistance/susceptibility to antibiotics. The data is presented with descriptive statistics.

RESULTS. From January to December 2015 there were 211 cases of HCAI, of which 41.3% (88) corresponded to women, the average age of all patients was 52 years. The average rate of HCAI for the hospital was 4.9% during 2015 and the most frequent locations were: surgical site, pneumonia associated with mechanical ventilation and urinary tract infection associated with urinary catheter. The services with the most HCAI accumulated were: UCI-Adults, Internal Medicine, General Surgery and Cardiology. We obtained 236 bacterial isolates of which 37 corresponded to *Pseudomonas aeruginosa*, 33 to *Escherichia coli*, 31 to *Staphylococcus aureus*, 26 to *Klebsiella pneumoniae* and 11 to ESBL strains of *E. coli*. Only one isolate corresponded to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Among the fungi, the most common isolate was *Candida albicans*. There was a linear tendency towards the decrease of the rate for 100 expenses and the rate for one thousand days of stay when comparing 2015 with 2014.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS. The HCAI rate in this hospital is below the national reference rate. The clinical characteristics of the patients, the location of the infections and the isolated microorganisms are similar to those described in other institutions.

Keywords: infections associated with health care, antimicrobial resistance, nosocomial infections.

* Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán

** Enfermera especialista en salud pública, Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán

Correspondencia: Dr. Darwin Torres Erazo

Dirección electrónica: darwintorresera@yahoo.com.mx

Unidad de Infectología y Vigilancia Epidemiológica
 Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán
 Calle 7 núm. 433, Fracc. Altabrisa, C.P. 97130, Mérida, Yucatán, México

Teléfono: (999) 942 7600, ext. 51213

Introducción

Las infecciones asociadas a los cuidados de la salud (IACS), anteriormente denominadas nosocomiales o intrahospitalarias, continúan siendo un importante problema de salud pública e institucional, tanto por su prevalencia como por sus características clínicas o epidemiológicas.^{1,2}

El efecto de estas infecciones ha sido dramático para los pacientes porque condicionan una mayor necesidad de estancia hospitalaria, de procedimientos diagnósticos y terapéuticos e incluso mayor mortalidad; pero también se han traducido en problemas importantes para los hospitales porque implican costos elevados, mayor utilización de insumos como antimicrobianos, y más posibilidad de generar resistencia bacteriana.²⁻⁶ Esto ha dado lugar a que, en la actualidad, la identificación de una infección asociada a los cuidados de la salud no sólo se considere como un evento adverso para el paciente, sino que también se ha convertido en un parámetro de la calidad de atención que se ofrece dentro de los hospitales y las instituciones de salud.⁶⁻⁸

Tomando en cuenta este antecedente y con base en la información publicada que resalta la importancia de conocer, prevenir y controlar las infecciones asociadas a los cuidados de la salud en las instituciones,^{2,9} en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPY) se decidió conocer las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de las IACS documentadas en el año 2015, con el fin de dirigir las estrategias de control y vigilancia hacia objetivos específicos que permitan mejorar y/o limitar el efecto de estas infecciones dentro del hospital.

Material y método

Se creó una base de datos en Excel para el registro de las IACS que se presentaron durante el año 2015 en el HRAEPY. Se recabó la información demográfica, se hizo la identificación de los pacientes, los factores de riesgo, la localización de la infección, los microorganismos aislados y el perfil de resistencia a los antimicrobianos obtenido a partir de los reportes de cultivos realizados en el laboratorio de microbiología del hospital.

La información se obtuvo prospectivamente mediante una pesquisa activa diaria en la que el equipo médico y de enfermería tomó información del expediente clínico y visitó físicamente a los pacientes en las áreas de hospitalización, cuidados intensivos (pediátricos y de adultos), admisión continua y hemodiálisis en busca de una probable infección intrahospitalaria. Cuando se identificó alguna que cumplía con el criterio de infección nosocomial que establece la Norma Oficial Mexicana 045 para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales,¹⁰ se registró en el formato de pesquisa y se sometió a validación por dos observadores independientes (infectólogo y/o epidemiólogo) para confirmar o descartar que se trató de una IACS y posteriormente se registró en la base de Excel.

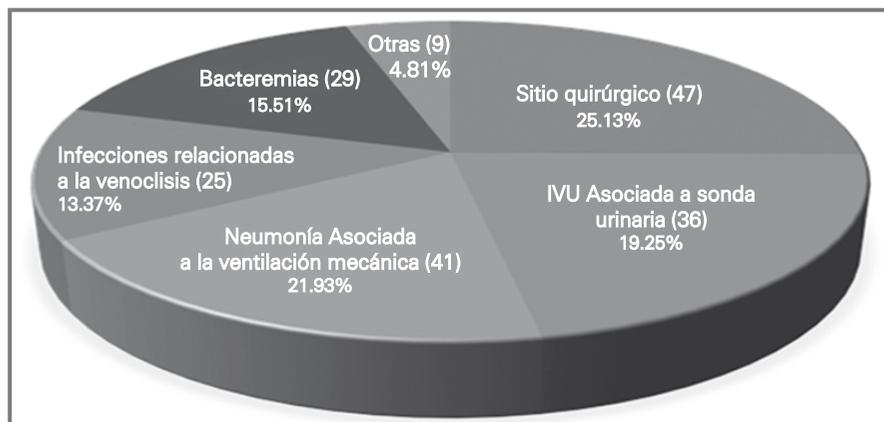
Con los datos obtenidos, se hizo una descripción estadística de la información referente a las IACS en el HRAEPY mediante el paquete estadístico de Excel. El análisis se realizó con estadística descriptiva.

Resultados

El HRAEPY, ubicado en la ciudad de Mérida, Yucatán, tiene actualmente 138 camas censables. De enero a diciembre de 2015 se registraron 211 casos de IACS, la mayoría de las cuales, 123 (58.2%), se presentaron en hombres y 89 (42.1%) en mujeres. Casi la totalidad de quienes contrajeron IACS fueron pacientes propios del HRAEPY y procedentes de la ciudad de Mérida. Sólo un pequeño número fueron originarios de otros hospitales o ciudades, como el Hospital O'Horan de Mérida (2), el Hospital Jesús Kumate de Cancún (7), hospitales privados (2), el Hospital General de Ciudad del Carmen, Campeche (1), el Hospital General de Cozumel (1) y el Hospital General de Playa del Carmen (1). La media de edad de todos los pacientes con IACS fue de 52 años (DE: \pm 21.7), aunque la distribución de los casos por grupo de edad mostró un franco predominio entre los mayores de 65 años.

En el HRAEPY la tasa promedio de IACS fue de 4.9% por 100 egresos durante el año 2015, y las tres localizaciones más frecuentes fueron: sitio quirúrgico, neumonía asociada a la ventilación mecánica e infecciones de vías urinarias (IVUs) asociadas a sonda urinaria. Otras infecciones también alcanzaron un porcentaje significativo entre las localizaciones de IACS (gráfica 1).

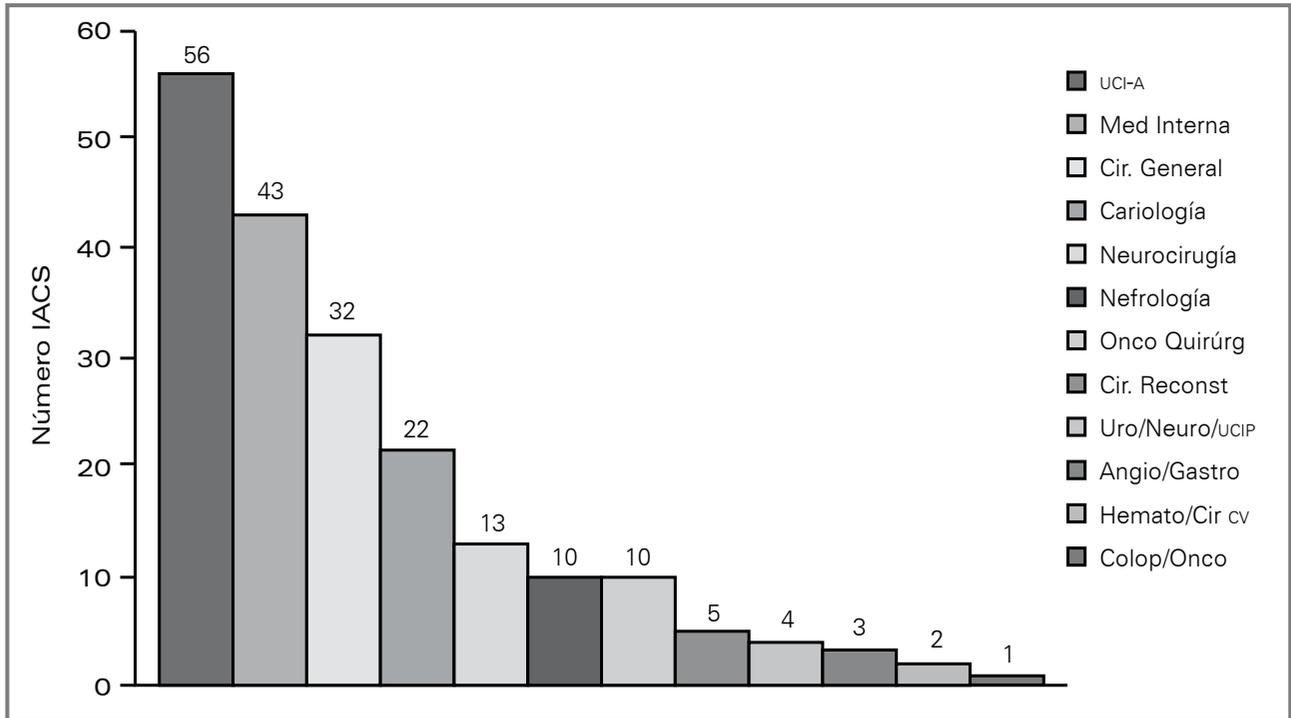
Gráfica 1
Localizaciones más frecuentes de las IACS en el HRAEPY durante 2015



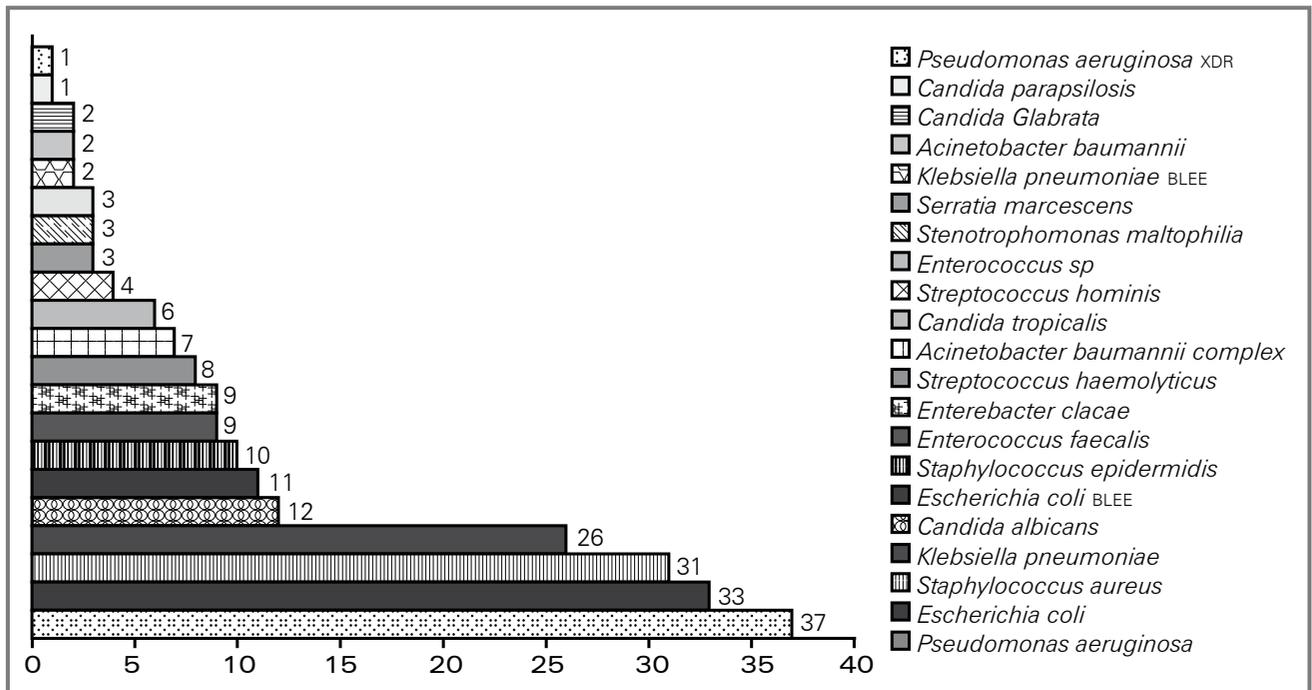
La localización "Otras" incluye: meningitis y ventriculitis post-neuroquirúrgicas, endocarditis, IVUs relacionadas con procesos uroendoscópicos, infecciones del sitio de inserción de catéter Mahurkar e infecciones asociadas con procedimientos específicos (por ejemplo, paracentesis).

Los servicios con más IACS acumuladas fueron UCI-Adultos, Medicina Interna, Cirugía General y Cardiología; no obstante, otras áreas tanto clínicas como quirúrgicas contribuyeron con diferentes números a las IACS documentadas en el hospital, como se muestra en la gráfica 2.

Gráfica 2
Número acumulado de IACS por servicios/departamentos del HRAEPY durante 2015



Gráfica 3
Distribución de gérmenes aislados en IACS del HRAEPY 2015



Al hacer el comparativo de IACS de 2015 con las de 2014 se evidenció una tendencia lineal hacia el descenso de la tasa por 100 egresos, así como de la tasa por mil días de estancia.

Se logró un total de 236 aislamientos bacterianos en muestras de pacientes con IACS, de los cuales 37 correspondieron a *Pseudomonas aeruginosa*, 33 a *Escherichia coli*, 31 a *Staphylococcus aureus* y 26 a *Klebsiella pneumoniae*, y que representan a los cuatro gérmenes más frecuentemente aislados en pacientes con IACS. Los aislamientos también permitieron documentar 11 cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) de *E. coli*, todas productoras de betalactamasa CTX-M. Sólo un aislamiento correspondió a *Pseudomonas aeruginosa* extensamente drogo-resistente. Entre los hongos el aislamiento más común fue de *Candida albicans*. Otros microorganismos aislados en IACS también se muestran en la gráfica 3.

El análisis del perfil de resistencia de las cuatro principales bacterias aisladas en las IACS del HRAEPY mostró que existe un porcentaje significativo de resistencia a cefalosporinas entre los gram negativos, como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, particularmente para ceftriaxona, ya que tuvieron resistencia de 62.5 y 85%, respectivamente. De forma paralela, la resistencia a quinolonas (ciprofloxacino) entre los aislamientos de *E. coli* fue de 85%, pero sólo de 6% entre los aislamientos de *P. aeruginosa*, cuyo porcentaje fue similar para penicilinas antipseudomónicas, como piperacilina/tazobactam. En relación con *Staphylococcus aureus* aislado en las IACS, la resistencia a oxacilina fue de 66.2%, pero sólo de 3.7% para vancomicina y trimetoprim/sulfametoxazol. Las tasas de resistencia a otros antibióticos de los cuatro principales microorganismos aislados en IACS del HRAEPY se muestran en el cuadro 1. Todos los aislamientos micológicos mostraron desarrollo de cepas de *Candida* spp. que fueron sensibles a todos los antimicóticos y no se documentó ningún aislamiento con resistencia.

Cuadro 1

Porcentaje de resistencia antibiótica de los principales microorganismos aislados en IACS del HRAEPY durante 2015

Microorganismo	Antibióticos*													
	AMP	SAM	ATM	CRO	CIP	FEP	CLI	ERI	GEN	IMP/MEM	OXA	TZP	SXT	VAN
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		13.3		23.3	6.6	13.3				13.3		6.6		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		56.2	37.5	62.5	18.7	6.2			31.2	12.5				
<i>Escherichia coli</i>	21.4	43.0		85.0	85.0				22.5					
<i>Staphylococcus aureus</i>							51.8	25.9			66.2		3.5	3.7

*Antibióticos de acuerdo con las abreviaturas establecidas por la red WHONET de la OMS/OPS.

AMP: ampicilina, SAM: ampicilina/sulbactam, ATM: aztreonam, CRO: ceftriaxona, CIP: ciprofloxacino, FEP: cefepime, CLI: clindamicina, ERI: eritromicina, GEN: gentamicina, IMP: imipenem, MEM: meropenem, OXA: oxacilina, TZP: piperacilina/tazobactam, SXT: trimetoprim/sulfametoxazol, VAN: vancomicina.

Fuente: Pan American Health Organization (PAHO), "Annual report of the network for monitoring/surveillance of antibiotic resistance and health care associated infections", Rev Patol Trop, 2014, 43 (2): 1-102.

Discusión

El conocimiento del patrón clínico/microbiológico de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud y su efecto en cada unidad hospitalaria o institución, es fundamental para la implementación de medidas y estrategias que permitan su control y se traduzcan en recomendaciones de vigilancia y control intrahospitalario.^{1,6}

En México, durante 2015 la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE)¹¹ reportó una tasa global de incidencia de IACS de 4.7 por 100 egresos, lo que se tradujo en un incremento de 3.7% en comparación con el año 2014, y las tres principales IACS documentadas en el ámbito nacional fueron las infecciones del torrente sanguíneo, neumonías e infecciones de vías urinarias, las cuales también prevalecieron en los institutos nacionales y otros hospitales de alta especialidad.¹¹ Esta información contrasta con los resultados

de este trabajo, ya que muestran que las infecciones asociadas a los cuidados de la salud en el HRAEPY se han mantenido en una tasa promedio que no ha superado el 5%, lo cual es similar a lo reportado en todo el país por la RHOVE en 2015, pero es mucho menor que la tasa de IACS documentadas en hospitales de alta especialidad (5.2 por 100 egresos), y los tipos/sitios de infección difieren parcialmente de lo reportado en otros hospitales o institutos nacionales, donde las principales IACS corresponden a infecciones del torrente sanguíneo e infecciones de vías urinarias.^{11,12}

Los factores de riesgo para el desarrollo de IACS son muy similares en todos los pacientes e instituciones, y están relacionados con características específicas del huésped. En este trabajo, los pacientes mayores de 65 años fueron el grupo de edad más afectado, quizás por la mayor prevalencia de

comorbilidades, que en esta población incrementa el riesgo de adquirir una IACS,^{13,14} y otro aspecto interesante, también fueron más frecuentes en hombres que en mujeres, sin que se haya encontrado una justificación particular para esta diferencia.

El conocimiento del hospital y el lugar de procedencia de los pacientes con IACS tuvo interés para nuestra investigación, debido a que esta información permitía hacer una inferencia empírica del probable microorganismo causante de la IACS (por ejemplo, el Hospital General de Cancún = *Pseudomonas aeruginosa* MDR), y en consecuencia tomar las precauciones de aislamiento necesario así como de tratamiento empírico. Las localizaciones y servicios donde se documentaron las IACS de este trabajo, fueron similares a las reportadas en otras publicaciones internacionales¹⁵ y no difieren de las descritas en instituciones mexicanas.¹² No obstante, es importante recalcar que estos hallazgos son dinámicos y diferentes para cada hospital, por lo que no es posible hacer una generalización.

En cuanto al perfil microbiológico y de resistencia reportado aquí, se pone de manifiesto una condición de interés epidemiológico por el hecho de que las IACS en el HRAEPY están dominadas por gérmenes gram negativos. Este hallazgo es similar con lo publicado en la literatura internacional¹⁶ y no está distante de lo reportado en el ámbito nacional,¹¹ donde también los gram negativos son causantes del mayor número de IACS. Cabe hacer notar que en el HRAEPY, las IACS causadas por *Staphylococcus aureus* (sobre todo oxacilino resistente) están en cuarto lugar y en este momento no representan un problema significativo para nuestra institución.

El hallazgo que cobra interés en nuestro estudio es el aislamiento de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), ya que el efecto clínico y epidemiológico de estos microorganismos es alto por el hecho de que las infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos incrementan la morbilidad, la mortalidad y los costos de atención hospitalaria.^{17,18} El hecho de que todas las cepas BLEE aisladas de IACS en nuestro hospital sean *E. coli*, tiene particular importancia por la evidencia existente de que el mayor predictor significativo de muerte por este microorganismo fue la terapia antimicrobiana inicial inadecuada.¹⁹ Éste es un factor que también puede estar influyendo de manera significativa en la resistencia bacteriana encontrada en los otros microorganismos responsables de IACS en el HRAEPY, y demanda una estrategia inmediata de atención que permita mejorar los hábitos de prescripción y el uso racional/responsable de los antibióticos, como lo sugieren las instituciones de salud a nivel mundial,^{20,21} ya que el uso de cefalosporinas

de tercera generación es una práctica extendida entre los médicos del HRAEPY y sin duda está contribuyendo a las altas tasas de resistencia de las enterobacterias a las cefalosporinas, como lo sugieren algunos estudios.^{22,23}

Finalmente, otro de los resultados de interés de este trabajo está relacionado con el bajo porcentaje de resistencia a ciprofloxacino expresado por *Pseudomonas aeruginosa* aislada en las IACS de nuestro hospital, considerando que este gram negativo exhibe las tasas más altas de resistencia a fluoroquinolonas, que pueden alcanzar rangos de 20 a 35% para ciprofloxacino y levofloxacino.²⁴ Es probable que este hallazgo se deba, por un lado, a la baja tasa de IACS existente en el hospital y, por otro, a la poca frecuencia de uso de quinolonas en nuestra institución, lo que nos obligará a "cuidar" esta alternativa terapéutica en el HRAEPY para evitar que se haga uso irresponsable de este antibiótico con la consecuente generación de resistencia. Esta estrategia también se aplicará para vancomicina y trimetoprim/sulfametoxazol frente a *Staphylococcus aureus* oxacilino-resistente, toda vez que este microorganismo mostró tasas de alta susceptibilidad a estos antibióticos.

En conclusión, el efecto de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud es muy alto por sus consecuencias en la estancia hospitalaria, la discapacidad que puede generar, la elevada resistencia bacteriana a los antibióticos y el significativo peso financiero para las instituciones, los pacientes y sus familias. El conocimiento de las características clínicas/epidemiológicas y microbiológicas de las IACS en las instituciones motiva el fortalecimiento de las estrategias adicionales dentro del hospital, a fin de establecer medidas de control más estrictas a largo plazo. Si bien este trabajo tiene limitaciones ya que se trata de un estudio descriptivo, la información obtenida ha sido el pilar para proponer nuevas medidas de control de las IACS dentro del hospital (como el plan de optimización y uso responsable de los antibióticos) y nos dará la posibilidad de mejorar los estándares de atención que influyan directamente en la calidad de la atención que se ofrece en nuestra institución.

Agradecimientos

Queremos hacer patente nuestro agradecimiento a la doctora Wendy Karina Álvarez Manzanero y a la licenciada en salud pública Mónica Evelyn Sandoval Balbuena por sus aportaciones y apoyo durante la realización de este proyecto.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- Sydnor, E.R.M. y Pearl, T.M., "Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings", *Clin Microbiol Rev*, 2011, 24 (1): 141-173.
- Cardo, D., Dennehy, P.H., Halverson, P., Fishman, N., Kohn, M., Murphy, C.L. y Whitley, L.J., "Moving toward elimination of healthcare-associated infections: a call to action", *Am J Infect Control*, 2010, 38: 671-675.
- Chen, Y.Y., Chou, Y.C. y Chou, P., "Impact of nosocomial infection on cost of illness and length of stay in intensive care units", *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2005, 26: 281-287.
- Ponce de León, S., "El problema de las infecciones hospitalarias", en Macías, A. y De la Torre, A. (eds.), *Manual para la prevención y el control de infecciones asociadas al cuidado de la salud*, 1ª ed., México, Intersistemas, 2014. pp. 17-19.
- Arreguín, R., González, R. y De la Torre, A., "Infecciones adquiridas en los hospitales. ¿Cuánto cuestan y cómo

- se calcula?", *Revista Digital Universitaria*, 2012, 13 (9): 1-10, disponible en: <http://www.revista.unam.mx/vol.13/num9/art88/index.html>.
6. Olaechea, P.M., Insausti, J., Blanco, A. y Luque, P., "Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales", *Med Intensiva*, 2010, 34 (4): 256-267.
 7. World Health Organization, *Prevention of hospital-acquired infections. A practical guide*, Ducel, G., Fabry J. y Nicolle, L. (eds.), 2ª ed., Ginebra, 2002, pp. 4-62.
 8. Delpiano, L., "Infecciones asociadas a la atención de salud: de Semmelweis a nuestros días, una historia de logros y desafíos", *Medwave*, 2011, (11) doi: 10.5867/medwave.2011.11.5256.
 9. González Miranda, L. y Miranda Novales, G., "La importancia del comité de prevención y control de infecciones nosocomiales", *Enf Inf Microbiol*, 2006, 26 (3): 82-85.
 10. Secretaría de Salud, "Norma Oficial Mexicana (NOM-045-SSA2-2005), para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales", *Diario Oficial de la Federación*, 20/09/2009, disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5120943&fecha=20/11/2009.
 11. Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica, Informe anual 2014, Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, 2016, México. Disponible en: www.epidemiologia.salud.gob.mx. (Consultado: 27 de septiembre de 2016).
 12. Secretaría de Salud, Dirección General de Evaluación del Desempeño, "Medición de la prevalencia de infecciones nosocomiales en hospitales generales de las principales instituciones públicas de salud", Informe documental en extenso, 2011: 3-67.
 13. Taylor, M.E. y Oppenheim, B.A., "Hospital-acquired infection in elderly patients", *J. Hosp. Infect*, 1998, 38: 245-260.
 14. Ferguson, J.K., Preventing healthcare-associated infection: risks, health care systems and behavior", *Intern Med*, 2009, 39: 574-581.
 15. Wenzel, R.P., "Importance of infection control", en Bearman, G.M.L., Stevens, M., Edmond, M. y Wenzel, R., para la International Society for Infectious Diseases, *A guide to infection control in the hospital*, 5ª ed., Brookline, MA, 2014, pp. 1-5.
 16. Peleg, A.Y. y Hooper, D.C., "Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria", *N Engl J Med*, 2010, 362 (19): 1804-1813.
 17. Cosgrove, S.E., "The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs", *Clin Infect Dis*, 2006, 42 (Suppl. 2): S82-S89.
 18. Schwaber, M.J., Navon-Venezia, S., Kaye, K.S. et al., "Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-B-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*", *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50 (4): 1257-1262.
 19. Oteo, J., Pérez-Vázquez, M. y Campos, J., "Extended-spectrum B-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact", *Curr Opin Infect Dis*, 2010, 23: 320-326.
 20. World Health Organization, "Step-by-step approach for development and implementation of hospital antibiotic policy and standard treatment guidelines", 2011: 35-39.
 21. Hamilton, K.W. y Fishman, N.O., "Antimicrobial stewardship interventions: thinking inside and outside the box", *Infect Dis Clin N Am*, 2014, 28: 301-313.
 22. Muller, A., López-Lozano, J.M., Bertrand, X. y Talon, D., "Relationship between ceftriaxone use and resistance to third-generation cephalosporins among clinical strains of *Enterobacter cloacae*", *J Antimicrobial Chemother*, 2004, 54 (1): 173-177.
 23. Davies, J. y Davies, D., "Origins and evolution of antibiotic resistance", *Microbiol Mol Biol Rev*, 2010, 74 (3): 417-433.
 24. Lister, P.D., Wolter, D.J. y Hanson, N.D., "Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms", *Clin Microbiol Rev*, 2009, 22 (4): 582-610.