



Caracterización de la resistencia antimicrobiana en las unidades de cuidados intensivos

Characterization of antimicrobial resistance in the Intensive Care Units

Marielys Pacheco Mosquera¹, Jorge Ernesto Oliva Santos², Lázaro Yoan Ordóñez Álvarez³, Miguel L. González Martínez⁴

¹Estudiante de cuarto año de Medicina. Alumno ayudante de Cirugía General. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto che Guevara de la Serna". Pinar del Río. Cuba. marielys17@princesa.pri.sld.cu

²Estudiante de cuarto año de Medicina. Alumno ayudante de Oftalmología. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto che Guevara de la Serna". Pinar del Río. Cuba. jorge93@princesa.pri.sld.cu

³Estudiante de tercer año de Medicina. Alumno ayudante de Medicina Intensiva y Emergencias. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto che Guevara de la Serna". Pinar del Río. Cuba. lazaro.ordonez@ucm.pri.sld.cu

⁴Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Microbiología. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Asistente. Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río. Cuba.

RESUMEN

Introducción: epidemiológicamente los microorganismos multirresistentes se definen como aquellos microorganismos que son resistentes a una o más clases de antibióticos.

Objetivo: caracterizar la resistencia antimicrobiana en las unidades de cuidados intensivos del Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado, de Pinar del Río, de junio a diciembre de 2015.

Métodos: se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal. El universo muestral integrado por todos los gérmenes que fueron aislados en los diferentes cultivos en las unidades de cuidados intensivos del Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado, desde junio a diciembre de 2015. La muestra quedó constituida por 418 gérmenes (n= 418) que fueron aislados en los diferentes cultivos durante los meses correspondientes. Los datos fueron obtenidos a través de los mapas microbiológicos <http://galeno.pri.sld.cu>

aportados por el Laboratorio de Microbiología de la institución. Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado.

Resultados: los gérmenes Gram negativos prevalecieron sobre los Gram positivos, siendo las enterobacterias y *Staphylococcus epidermidis* coagulasa negativo los más representativos por cada grupo respectivamente. El cultivo microbiológico que mostró mayor índice de aislamiento fue el de las secreciones endotraqueales. Las cefalosporinas constituyeron el grupo farmacológico de mayor resistencia antimicrobiana, y dentro de ellas la Ceftriaxona fue el antibiótico que mostró un mayor índice de resistencia por parte de los principales gérmenes.

Conclusiones: la presencia de microorganismos con resistencia adquirida a múltiples antibióticos complica el manejo y la evolución de los pacientes críticos. El intensivista, en su actividad diaria, se enfrenta a este problema desde la responsabilidad de la prevención y control y desde el reto de prescribir el tratamiento antibiótico apropiado ante una posible infección.

DeCS: FARMACORRESISTENCIA MICROBIANA; MICROBIOLOGÍA; ANTIBACTERIANOS

ABSTRACT

Introduction: multiresistant microorganisms are epidemiologically defined as those that are antibiotic resistant; to one or more types of antibiotics.

Objective: to characterize antimicrobial resistance in the Intensive Care Units at Abel Santamaria Cuadrado General Hospital, from June to December 2015.

Methods: an observational, descriptive and cross-sectional study was conducted. The sampling universe was composed of all germs isolated in different cultures at the intensive care units of Abel Santamaria Cuadrado General Teaching Hospital, from June to December 2015. The sample consisted of 418 germs (n = 418), which were isolated in different cultures during the corresponding months. Data were obtained through microbiological maps provided by the Microbiology Laboratory at Abel Santamaria Cuadrado General Teaching Hospital.

Results: Gram negative germs prevailed over Gram positive, Enterobacteriaceae and coagulase-negative *Staphylococcus epidermis* were the most representative for each group respectively. The microbiological culture showing the highest rate of isolation was the one corresponding to the endotracheal secretions. *Cephalosporins* were the antibiotic group with the highest antimicrobial resistance, and among them ceftriaxone (Rocephin) was the antibiotic showing the highest rate of resistance by the main germs.

Conclusions: the presence of microorganisms having resistance to multiple antibiotics complicates the management and evolution of critically-ill patients. The intensive care professionals, in their daily activity, face this problem because of their responsibility for the <http://galeno.pri.sld.cu>

prevention and control of complications, and the challenge to prescribe appropriate antibiotic therapy for a possible infection was proved.

DeCS: Microbial drug resistance; Microbiology; Anti-bacterial agents

INTRODUCCIÓN

Desde el surgimiento de la medicina, esta enfrentó un obstáculo que aún le ha sido imposible vencer en su totalidad: las infecciones.¹

El ingreso a un hospital presenta un riesgo de contraer una infección nosocomial de cinco a 10% y la estancia en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) incrementa este riesgo de 20 a 40%; por lo que el uso de antibióticos es un tratamiento habitual en el paciente hospitalizado.²

El tratamiento empírico de las infecciones se ha establecido como la norma más que la excepción³; este debería durar solo 72 horas y además debe tener una serie de bases que se inician en el conocimiento de la flora bacteriana prevalente en cada ambiente hospitalario, si la infección es intra o extrahospitalaria y si es médico o quirúrgico⁴. Pero lo común es encontrar tratamientos mal enfocados por desconocimiento de la flora prevalente, tratamientos innecesariamente prolongados, desconocimiento de los nuevos conceptos farmacodinámicos y farmacocinéticos, indicación exclusivamente por la gravedad del paciente y no por la posibilidad del germen causal, y desconocimiento de los consensos de tratamientos de las enfermedades más frecuentes. Este irracional uso de antibióticos ha generado un problema creciente a nivel mundial y nacional: la multirresistencia antibiótica.²

Epidemiológicamente los microorganismos multirresistentes se definen como aquellos microorganismos que son resistentes a una o más clases de antibióticos. El concepto puede tener matices diferentes en función de que el enfoque sea clínico, microbiológico o epidemiológico. Desde un punto de vista general, la definición debe incluir al menos dos condiciones: que exista resistencia a más de una familia o grupo de antimicrobianos de uso habitual, y que esa resistencia tenga relevancia clínica (es decir, que suponga o pueda suponer una dificultad para el tratamiento) y epidemiológica (posibilidad de brotes epidémicos, transmisión del mecanismo de resistencia, etc.).⁵

La resistencia a los medicamentos constituye, en la actualidad, un serio problema para el control de las enfermedades infecciosas y es descrita como un fenómeno biológico exacerbado por el uso indebido de fármacos⁶, siendo motivo de gran preocupación, ya que dificulta el enfoque terapéutico de los pacientes infectados.⁷

La capacidad de las bacterias de eludir la acción antibacteriana es inagotable, y la industria farmacéutica ha visto casi agotada su capacidad de introducir nuevos fármacos antibacterianos por los altos costos de investigación y la escasa recuperación de la inversión.⁸

Por ello es indispensable la existencia de un programa de vigilancia de la resistencia bacteriana, que posibilite conocer las bacterias que circulan en las unidades de cuidados intensivos e intermedios, así como la resistencia de las mismas, lo cual permitiría un ajuste en la política de antibióticos a emplear, que posibilite el uso más racional de la quimioterapia antimicrobiana.⁶

Los autores de la investigación consideran como objetivo caracterizar la resistencia antimicrobiana en las unidades de cuidados intensivos del Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado, de junio a diciembre de 2015.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal para caracterizar la resistencia antimicrobiana en las unidades de cuidados intensivos del Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado, desde junio a diciembre de 2015. Se determinó emplear un universo muestral integrado por todos los gérmenes que fueron aislados en los diferentes cultivos en las unidades de cuidados intensivos del Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado, desde junio a diciembre de 2015. La muestra quedó constituida por 418 gérmenes (n= 418).

Los datos de la investigación fueron obtenidos mediante una base de datos sustentada en la información obtenida de los mapas microbiológicos aportados por el Laboratorio de Microbiología del propio Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado.

Los datos fueron registrados en una base de datos digital Excel que permitió el análisis de las variables, y la presentación de sus resultados en tablas.

RESULTADOS

La prescripción de antimicrobianos en los pacientes críticos es una de las estrategias terapéuticas más frecuentemente empleadas en las unidades de cuidados intensivos debido a las patologías propias del paciente y al riesgo de infecciones intrahospitalarias. El uso adecuado de estos medicamentos influye en la evolución clínica de los pacientes, en la resistencia bacteriana y en los costos en salud.

Se observó que los gérmenes Gram negativo prevalecen sobre los Gram positivo, con una representatividad del 81% y 19% respectivamente. (Tabla 1).

Tabla 1. Gérmenes de mayor incidencia según la tinción de Gram. Laboratorio de Microbiología. Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado, junio-diciembre 2015.

Gram positivo			Gram negativo		
Germen	No.	%	Germen	No.	%
S. aureus coagulasa positiva	24	30	Enterobacterias	217	64,2
S. epidermidis coagulasa negativa	46	57,5	A. baumannii	29	8,5
Enterococos spp	4	5	P. aeruginosa	25	7,3
Otros	6	7,5	Otros	67	19,8
Total	80	100	Total	338	100

Fuente: Mapa microbiológico

Dentro de los gérmenes Gram positivos el de mayor prevalencia fue el Staphilococcus epidermidis coagulasa negativo, con un 57,5%. Entre las bacterias Gram negativas de mayor frecuencia de aparición se encuentran las enterobacterias (64,2%), Acinetobacter baumannii (8,5%), Pseudomonas aeruginosa (7,3%). El resto quedó distribuido en otros tipos de gérmenes de menor proporción para esta investigación. (Tabla 2).

Tabla 2. Aislamiento de Gérmenes más frecuentes en los diferentes cultivos

Germen	Tipo de muestra. Número y (%)				
	Secreción endotraqueal	Catéter venoso	Hemocultivo	Urocultivo	Heridas y abscesos
Enterobacterias	201(69,7)	8(47)	1 (20)	3 (100)	3
S. coagulasa negativo	41 (14,2)	2 (11,7)	3 (60)	0	0
Acinetobacter baumani	23 (7,9)	5 (29,4)	1 (20)	0	0
Pseudomona aeruginosa	23 (7,9)	2 (11,7)	0	0	0
Total	288 (100)	17(100)	5 (100)	3 (100)	3(100)

Fuente: Mapa microbiológico

<http://galeno.pri.sld.cu>

En la Tabla 2 se puede observar que el sitio de donde se aislaron los gérmenes más frecuentes fue de las secreciones endo-traqueales , seguido de los cultivos de catéter venoso y hemocultivos.

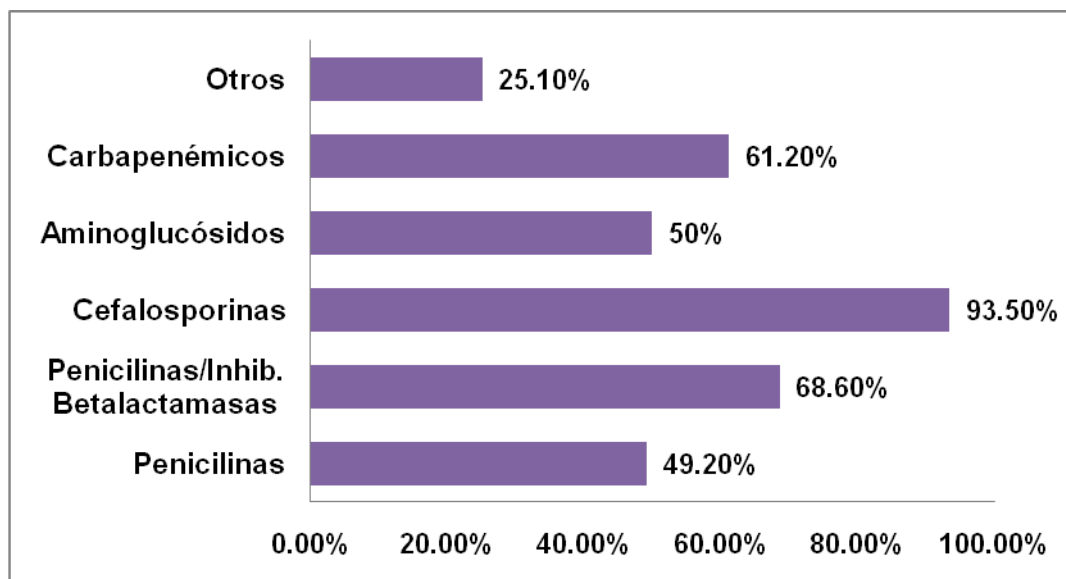


Figura 2. Distribución de la resistencia antimicrobiana según grupos farmacológicos.

Fuente: Mapa microbiológico

Los grupos farmacológicos de mayor índice de aparición de resistencia antimicrobiana fueron por orden de frecuencia: cefalosporinas (93,5%), penicilinas/Inhib. betalactamasas (68,6%), carbapenémicos (61,2%), aminoglucósidos (50%), penicilinas (49,2%). El resto quedó distribuido entre otros grupos farmacológicos de menor importancia para esta investigación. (Tabla 3).

Tabla 3. Antibióticos de mayor resistencia antimicrobiana según gérmenes más frecuentes.

Germen	Antibióticos								
	CRO	CTX	CAZ	KZ	TZP	MRP	FEP	CXM	AK
Enterobacterias	189	186	177	164	128	136	154	147	103
Staphylococcus Coagulasa (-)	22	6	6	3	27	26	3	4	18
Acinetobacter baumani	28	27	27	24	24	22	17	10	24
Pseudomona aeruginosa	15	17	16	21	9	10	12	13	8
Total	254	236	226	212	188	194	186	174	153

Fuente: Mapa microbiológico

CRO: Ceftriaxona; CTX: Cefotaxima; CAZ: Ceftazidima; KZ: Cefazolina; TZP: Piperacilina/Tazobactam; MRP: Meropenem; FEP: Cefepime; CXM: Cefuroxima; AK: Amikacina.

Los principales gérmenes aislados mostraron una mayor resistencia antimicrobiana a la Ceftriaxona , seguido de la Cefotaxima , el meropenem por parte de los carbapenémicos, piperacilina/tazobactam en representación de las penicilinas/inhib. betalactamasas y la amikacina en cuanto a los aminoglucósidos.

DISCUSIÓN

Los gérmenes Gram negativo prevalecieron sobre la muestra de estudio con una representatividad de un 81%, resultado que se comporta de manera similar con otros estudios ^{2, 6} que confirman que estos microorganismos continúan siendo los más frecuentemente aislados en las unidades de cuidados intensivos,⁹ puesto que tienen una elevada capacidad de adaptación, mostrando muchísimos mecanismos de resistencia, ya sea contra el mismo antibiótico o afectando a múltiples¹⁰.

Desde hace más de 10 años, en el Hospital "Hermanos Ameijeiras" se ha demostrado un predominio en el aislamiento de bacterias Gram negativas con respecto a las grampositivas, a partir de muestras de pacientes hospitalizados¹¹.

En otro estudio realizado en el Hospital Dr. Ernesto Guevara De La Serna, en Las Tunas, los microorganismos Gram negativos constituyeron el segundo grupo de patógenos productores de bacteriemias, 43% de todas ellas, siendo los que se aislaron en gran medida en las infecciones que atacaron a los pacientes en las unidades cerradas¹.

En el estudio, las bacterias Gram negativas de mayor frecuencia de aparición, se encuentran las enterobacterias, coincidiendo con la bibliografía consultada, donde se plantea que la familia Enterobacteriaceae constituye el grupo más grande y heterogéneo de bacilos gramnegativos de importancia médica, y son las bacterias que se recuperan con mayor frecuencia en muestras clínicas humanas¹². Le siguen en orden de frecuencia el *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, coincidiendo con otros autores¹³ que consideran la capacidad de diseminación de estos gérmenes incluso mayor que la de los cocos Gram positivos⁹.

Autores en México coinciden que *Staphylococcus coagulasa* negativo, *Staphylococcus aureus* y especies de *Enterococcus* son los gérmenes Gram positivos más frecuentemente aislados en unidades de cuidados a pacientes críticos y graves de ese país, fundamentalmente de causa intrahospitalaria¹⁴. Resultado similar fue encontrado por González Lorenzo en el Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico Comandante Faustino Pérez años atrás en investigaciones realizadas⁶.

En los diferentes cultivos estudiados los principales gérmenes fueron aislados en mayor medida de las secreciones endo-traqueales coincidiendo con otros autores⁶ quienes consideran que esto se debe a que son los pacientes más graves los que ingresan en los servicios estudiados y debido a que la función respiratoria se encuentra debilitada requieren con mayor frecuencia de procedimientos invasivos o, en otros casos, presentan procesos respiratorios que favorecen la aparición de neumonías asociadas con ventilación mecánica¹⁵.

El grupo farmacológico que mostró mayor índice de aparición de resistencia antimicrobiana fue el de las cefalosporinas con un 93,5% de representatividad, coincidiendo este resultado con lo planteado por otros autores que han encontrado un aumento significativo de la resistencia antimicrobiana frente a las cefalosporinas, incluso frente a las de cuarta generación, por parte de varios gérmenes, incluida la familia de las Enterobacterias (germen más aislado en nuestro estudio), que a finales del siglo pasado eran considerados de resistencia intermedia frente a este grupo farmacológico¹¹.

Los carbapenémicos constituyeron en el estudio el tercer grupo farmacológico de mayor resistencia, pero vale señalar que en gran parte de la bibliografía consultada se alerta sobre un incremento de la resistencia a carbapenémicos durante los últimos años, especialmente en los servicios de cuidados intensivos^{9, 16}.

En Chile ya se ha descrito resistencia a carbapenémicos en enterobacterias. En *E. coli* es infrecuente, sin embargo, en *K. pneumoniae* y *E. cloacae* es más importante, especialmente para ertapenem¹⁷.

El mecanismo de resistencia que explica este fenómeno ha sido estudiado y corresponde en gran mayoría a la hiperproducción de AmpC y/o la síntesis de BLEE (B-lactamasas de espectro extendido)^{17, 18}. Las bacterias productoras de BLEE son causantes del incremento de morbilidad y mortalidad. Las consecuencias de ignorar su presencia en nuestra realidad puede condicionar el fracaso del tratamiento, debido a un uso inapropiado de antibióticos, lo que conllevaría aumentar la resistencia y diseminación de este tipo de microorganismos³.

Los antibióticos que mostraron mayor resistencia fueron la Ceftriaxona y la Cefotaxima, coincidiendo con otros autores¹⁹ que han encontrado alta resistencia por parte de las cefalosporinas de tercera generación ante las enterobacterias, principal germen aislado en nuestro estudio²⁰. Muestra un comportamiento similar la *Pseudomona aeruginosa*, en particular frente a la Ceftriaxona¹¹.

Finalmente, los resultados de la actual investigación muestran que los gérmenes Gram negativo prevalecieron sobre los Gram positivos, siendo las enterobacterias y *Staphilococcus epidermidis* coagulasa negativo los más representativos por cada grupo respectivamente. El cultivo microbiológico que mostró mayor índice de aislamiento fue el correspondiente a las secreciones endotraqueales. Las cefalosporinas constituyeron el grupo farmacológico de mayor resistencia antimicrobiana, y dentro de ellas la ceftriaxona fue el antibiótico que mostró un mayor índice de resistencia por parte de los principales gérmenes.

Se concluye que la presencia de microorganismos con resistencia adquirida a múltiples antibióticos complica el manejo y la evolución de los pacientes críticos. El intensivista, en su actividad diaria, se enfrenta a este problema desde la responsabilidad de la prevención y control y desde el reto de prescribir el tratamiento antibiótico apropiado ante una posible infección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gallardo Pedraza AM, Rúa del Toro M, Pérez Manzano JL, Basulto Bermudez ME, Zapata Romero M. Infecciones nosocomiales en la Unidad de Cuidados Intermedios del Hospital General "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", 2007-2011. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet] 2013 [Citado 2015, Diciembre]; 38(6). Disponible en: <http://www.revzoilomarinellosldcu.com/index.php/zmv/article/view/548>
2. Briceño I, Suárez Manuel E. Resistencia Bacteriana en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de Los Andes. Medicrit. [Internet] 2006 [Citado 2015, Diciembre]; 3(2): [Aprox. 12p.]. Disponible en: <http://www.medicrit.com/Revista/v3n2.06/30030206.pdf>
3. Escalante Montoya JC, Simé Díaz A, Díaz Vélez C. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido. Rev Peru Epidemiol. [Internet] Abril 2013 [Citado 2016, Marzo]; 17(1): [Aprox. 6p.]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/2031/203128542008.pdf>
4. Fridkin S, Gaynes RP. Antimicrobial resistance in intensive care units. Clin Chest Med. [Internet] 1999 [Citado 2016, Marzo]; 20(2): [Aprox. 13p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386258>
5. López-Pueyo MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. Medicina Intensiva. [Internet] ene.-feb, 2011 [Citado 2015, Diciembre]; 35(1): [Aprox. 12p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210569110002536>
6. Trujillo Rodríguez Y, Fernández Alfonso JM, González Lorenzo A, López García I, Delgado Pérez L. Resistencia microbiana de gérmenes aislados en pacientes de las unidades de cuidados intensivos e intermedios. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez. 2010. Rev Méd Electrón [Internet]. 2012 Sep-Oct [Citado 2016, Enero]; 34(5): [Aprox. 12p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v34n5/tema01.pdf>
7. Pérez Norton PN, Rodríguez EI. Resistencia a los antibióticos en Escherichia coli con beta-lactamasas de espectro extendido en un hospital de la Orinoquia colombiana. Infectio. [Internet] 2011 [Citado 2015, Diciembre]; 15(3): [Aprox. 8p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v15n3/v15n3a02>
8. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. Rev Panam Salud Pública. [Internet] 2011 [Citado 2016, Enero]; 30(6): [Aprox. 9p.]. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v30n6/a04v30n6.pdf>

9. Hernández Gómez C, Blanco Víctor M, Mtoa G, Correa A, Maya JJ, de la Cadena E, et-al. Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Biomédica*. [Internet] 2014 [Citado 2015, Diciembre]; 34(Supl.1): [Aprox. 9p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1667>
10. Peleg Anton Y, Hooper C. Infecciones intrahospitalarias por bacterias gram-negativas. *N Engl J Med*. [Internet] 2010 [Citado 2015, Diciembre]; 362: [Aprox. 11p.]. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=65629>
11. Resistencia antimicrobiana de bacilos gramnegativos. *Revista Cubana de Medicina*. [Internet] oct.-dic. 2008. [Citado 2015, Diciembre]; 47(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0034-75232008000400001
12. Arce Gil Z, Llontop Nuñez J, Alarcón Benavides E, López López E. Detección de los genes SHV, TEM y CTX-M en cepas de *Escherichia coli* β -lactamasas de espectro extendido procedentes de un Hospital de Chiclayo-Perú. *Rev. cuerpo méd.* [Internet] 2014. [Citado 2016, Marzo]; 7(3). Disponible en: <http://www.cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/RCMHNAAA/article/download/8/6>
13. Balode A, Punda-Polic V, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative and Gram-positive bacteria collected from countries in Eastern Europe: Results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) 2004–2010. *Int J Antimicrob Agents*. [Internet] 2013. [Citado 2016, Marzo]; 41(6): [Aprox. 8p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.02.022>
14. Romero Vázquez A, Martínez Hernández G, Flores Barrientos OI, Vázquez Rodríguez AG. Perfil epidemiológico de las infecciones nosocomiales en un hospital de alta especialidad del sureste mexicano. *Salud en Tabasco* [Internet]. 2007 [Citado 2016, Enero]; 13(2). Disponible en: http://www.google.com/cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiYiq-g7s3OAhWCSSYKHTt9DtcQFggfMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.redalyc.org%2Fpdf%2F487%2F48713202.pdf&usq=AFQjCNH9RK399y2H0JYMVqUy4_h8NpzTzQ&bvm=bv.129759880,d.dmo
15. Labaut Arévalo N, Riera Santiesteban R, Pérez Fuentes IA, Castañeda Carrazana Y. Neumonía asociada a la ventilación mecánica en una unidad de cuidados intensivos. *MEDISAN*. [Internet] dic. 2011. [Citado 2016, Marzo]; 15(12). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011001200011
16. Quiñones Pérez D, Carmona Cartaya Y, Zayas Illas A, Abreu Capote M, Salazar Rodríguez D, García Giro S, et-al. Resistencia antimicrobiana en aislamientos clínicos de *Klebsiella* spp. y producción de β -lactamasas de espectro extendido en hospitales de Cuba. *Rev Cubana Med Trop*. [Internet] sep-dic 2014. [Citado 2016, Mayo]; 66(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0375-07602014000300007
17. Cifuentes-D M, Silva F, García P, Bello H, Briceno I, Calvo-A M, et-al. Susceptibilidad antimicrobiana en Chile 2012. *Rev Chil infectol*. [Internet] abr, 2014. [Citado 2016, Marzo]; 31(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000200002>
18. Gutiérrez C, Labarca J, Román J C, Sanhueza F, Moraga M, Wozniak A, et al. Vigilancia de enterobacterias productoras de carbapenemasas en cultivos rectales en

- un hospital universitario de Santiago, Chile. Rev Chilena Infectol. [Internet] 2013 [Citado 2016, Mayo]; 30(1): [Aprox. 3p.]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000100019
19. Rivera Sandoval V, Lamenson Rivera A, Fernández Gómez M, Estrada Gonzales A. Resistencia bacteriana en unidades de cuidados intensivos del Hospital. Dr. Juan Bruno Zayas de Santiago de Cuba. En 8th Cuban Congress on Microbiology and Parasitology, 5th National Congress on Tropical Medicine and 5th International Symposium on HIV/aids infection in Cuba. 2014. [Citado 2016, Mayo]. Disponible en: <http://www.convencionalud2015.sld.cu/index.php/convencionalud/2015/paper/download/354/690>
20. Camargo R, Rubén D, Olivares G, Fonseca N, Zuloaga I, Guardo E, et al. USO CONTROLADO DE ANTIBIÓTICOS AYUDA EN LA DISMINUCIÓN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA EN UNA INSTITUCIÓN DE CUARTO NIVEL DE COMPLEJIDAD (2004-2012). Revista Medicina. [Internet] 2014 [Citado 2016, Marzo]; 36(2). Disponible en: <http://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Revistamedicina/article/view/65>