

Staphylococcus hominis, el asesino silencioso, con antecedentes en la literatura médica y científica.

Hinojosa Juárez Araceli Consuelo.

Centro Estatal de Vigilancia y Control de Enfermedades
Regulación Sanitaria



http://www.etcetera.com.mx/articulo/staphylococcus_hominis_la_bacteria_que_afecto_a_los_menores_en_chiapas

Introducción

En 1880 el cirujano escocés Sir Alexander Ogston demostró que cocos agrupados en forma de racimo eran la causa de ciertos abscesos piógenos en humanos. Louis Pasteur llegó a una conclusión similar al mismo tiempo, pero en París. En el año 1882, Ogston llamo a estos cocos “*Staphylococcus*”, derivando el nombre de los términos griegos staphile (racimo de uvas) y *kokkus* (frutilla). Ogston propuso este término para diferenciarlos de los estreptococos, formadores de cadenas. Ogston demostró que la inyección a ratones de pus conteniendo estos cocos producía los mismos síntomas observados en el humano. Los cocos se asociaron por primera vez a enfermedades humanas cuando fueron observados en materiales purulentos provenientes de abscesos humanos. El género que fue descrito en 1884 por Antón J. Rosenbach, en su obra *Microorganismen beiden Wund-Infektions-Krankheiten des Menschen*, como una bacteria frecuente en las infecciones asociadas a heridas, a nivel de especie, hoy en día cuenta con 40 representantes.¹

En la **Tabla 1** se puede apreciar la diversidad de nombres de las especies que se han descrito a razón de una cada tres años -en promedio- en un lapso de 122 años. Su nombre, derivado del griego *staphulê* (racimo de uvas), le fue apropiado a causa de su estructura microscópica (en racimo) y también le correspondería bien gracias a la coloración diseñada en el mismo año de 1884 por el microbiólogo danés Hans Christian Gram, a causa de su coloración Gram positiva (color uva).^{2,3}

Tabla 1. Especie y descripción científica

Especie	Reportada en la literatura científica a partir de 1884
<i>Staphylococcus arlettae</i>	Schleifer et al., 1985
<i>Staphylococcus aureus</i>	Rosenbach, 1884
<i>Staphylococcus auricularis</i>	Kloos/Schleifer, 1983
<i>Staphylococcus capitis</i>	Kloos and Schleifer, 1975
<i>Staphylococcus caprae</i>	Devriese et al., 1983
<i>Staphylococcus carnosus</i>	Schleifer/Fischer, 1982
<i>Staphylococcus caseolyticus</i>	(ex Evans 1916) Schleifer et al., 1982
<i>Staphylococcus chromogenes</i>	(Devriese et al., 1978) Hájek et al., 1987
<i>Staphylococcus cohnii</i>	Schleifer/Kloos, 1975
<i>Staphylococcus condimenti</i>	Probst et al., 1998
<i>Staphylococcus delphini</i>	Varaldo et al., 1988
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(Winslow/Winslow, 1908) Evans, 1916



Staphylococcus equorum	Schleifer et al., 1985
Staphylococcus felis	Igimi et al., 1989
Staphylococcus fleurettii	Vernozy-Rozand et al., 2000
Staphylococcus gallinarum	Devriese et al., 1983
Staphylococcus haemolyticus	Schleifer/Kloos, 1975
Staphylococcus hominis	Kloos/Schleifer, 1975
Staphylococcus hyicus	(Sompolinsky, 1953) Devriese et al., 1978
Staphylococcus intermedius	Hájek, 1976
Staphylococcus kloosii	Schleifer et al., 1985
Staphylococcus lentus	(Kloos et al., 1976) Schleifer et al., 1983
Staphylococcus lugdunensis	Freney et al., 1988
Staphylococcus lutrae	Foster et al., 1997
Staphylococcus muscae	Hájek et al., 1992
Staphylococcus nepalensis	Spergser et al., 2003
Staphylococcus pasteurii	Chesneau et al., 1993
Staphylococcus piscifermentans	Tanasupawat et al., 1992
Staphylococcus pseudintermedius	Devriese et al., 2005
Staphylococcus pulvereri	Zakrzewska-Czerwinska et al., 1995
Staphylococcus saccharolyticus	(Foubert/Douglas, 1948) Kilpper-Bälz/Schleifer, 1984
Staphylococcus saprophyticus	(Fairbrother, 1940) Shaw et al., 1951
Staphylococcus schleiferi	Freney et al., 1988
Staphylococcus sciuri	Kloos et al., 1976
Staphylococcus simiae	Pantucek et al. 2005
Staphylococcus simulans	Kloos/Schleifer, 1975
Staphylococcus succinus	Lambert et al., 1998
Staphylococcus vitulinus	Webster et al., 1994
Staphylococcus warneri	Kloos/Schleifer, 1975
Staphylococcus xylosum	Schleifer/Kloos, 1975

Hábitat

El *Staphylococcus hominis* se encuentra comúnmente como un comensal inofensivo de la piel humana o de algunos animales, es integrante de la flora normal de la superficie corporal donde sobrevive gracias a sus lipasas. Sin embargo, al igual que muchos otros estafilococos coagulasa negativa, el *S. hominis* en ocasiones puede causar infección en los pacientes cuyo sistema inmunológico están comprometidos, o inicia su desarrollo. Algunas poblaciones pueden tener una tasa de colonización mayor como es el caso del personal de salud, o los pacientes en hemodiálisis, diabéticos, adictos a drogas intravenosas, etc. A pesar de que *Staphylococcus* posee numerosos factores de virulencia, puede convivir con el huésped humano formando parte de su flora normal sin que se manifieste algún daño. Sin embargo existe ocasiones en que este equilibrio se puede romper, como es el caso de traumatismos que en ocasiones pueden pasar desapercibidos y dan una puerta de entrada al microorganismo.⁴

El *S. hominis* tiende a colonizar áreas con numerosas glándulas apócrinas, como las de las axilas y la región púbica. Kloosen 1975 aisló de la piel humana 22% de *S. hominis* y 46% de *S. epidermidis* del total de la especie de *Staphylococcus*, describiendo que el *S. hominis* se localiza

predominante en la cabeza, las axilas, los brazos y las piernas y la mayoría de las otras especies de estafilococos se localizan sobre la superficie de la piel en general, el *S. hominis* produce ácido aeróbicamente a partir de glucosa, fructosa, sacarosa, trehalosa, y glicerol. Algunas cepas también fueron capaces de producir ácido a partir de turanosa, lactosa, galactosa, manitol y manosa. La mayoría de las cepas colonizan la piel durante períodos de tiempo relativamente cortos en comparación con otros *Staphylococcus* especies. La pared celular contiene bajas cantidades de ácido teicoico y ácido glutámico. El ácido teicoico de la pared celular contiene glicerol y glucosamina, son cocos Gram-positivo, por lo general 1.2 a 1.4 Qm de diámetro. Aparecen normalmente en tétradas o en parejas.⁵

Las colonias de *S. hominis* son pequeñas, por lo general 1-2 mm de diámetro después de 24 horas de incubación a 35 ° C, y blanco o de color canela. En ocasiones, las cepas son resistentes a la novobicina y pueden confundirse con otras especies resistentes como el *S. saprophyticus* y a diferencia de del *S. epidermidis* el *S. hominis* diferencia de *S. epidermidis*, *S. hominis* produce ácido a partir de trehalosa, por lo que las dos pruebas juntas sirven para identificar la especie.⁶



Biología

Regresemos a los primeros datos, se considera que uno de cada tres individuos sanos es portador del Staphylococcus. El problema, sin embargo, no es su frecuencia, pues hay otras de igual o mayor frecuencia, sino su asociación con la enfermedad y especialmente su resistencia a los tratamientos antibióticos. Los estafilococos pueden causar infección cuando penetran la piel a través de una cortadura o una úlcera, un piquete o cuando ingresan al cuerpo a través de un catéter, o de un tubo de respiración, o cuando colonizan directamente las mucosas que están en contacto con el ambiente externo. El estafilococo expresa una amplia gama de potenciales factores de virulencia: proteínas de superficie que promueven la colonización de tejidos; invasinas como la leucocidina, las cinasas, la hialuronidasa que promueven la expansión bacteriana en el tejido; factores de superficie como la microcápsula, la proteína A que inhiben la fagocitosis; propiedades bioquímicas como los carotenoides, la catalasa que aumentan su supervivencia en los fagocitos; "disfraces" inmunológicos como los factores coagulantes como la estafilocinasa y la coagulasa; toxinas destructoras de membranas como las hemolisinas, leucotoxina, leucocidina que lisan las membranas eucarióticas; exotoxinas SE A-G, TSST-1, ET, que dañan los tejidos o provocan otros síntomas de la infección y aún más resistencia intrínseca o adquirida a los antibióticos. La mayoría de las infecciones por Staphylococcus se presentan en personas con sistemas inmunes débiles, generalmente, pacientes que se encuentran en hospitales y centros médicos.^{7, 8}

Los resultados de la caracterización molecular de los cepas aisladas indican que un individuo puede ser portador de varios tipos de aislamientos diferentes. Estas diferencias moleculares pueden reflejar características fisiológicas y ecológicas que pueden conferir ventajas adaptativas a cada bacteria, las cuales podrían convertirse en cepas productoras de enterotoxinas, resistentes a condiciones ambientales normales. El patógeno que el estafilococo es una bacteria tan polimórfica como para generar, al menos, 40 representantes (sin contar subespecies) que tienen el común denominador de dividirse en dos planos formando racimos. Al analizar cada uno de los fundamentos y cada una de las implicaciones de su interacción con el ser humano, se obtiene un gran panorama de efectos patogénicos, los cuales, una vez que sean bien entendidos, permitirán el diseño de nuevas terapias que complementen adecuadamente las existentes en un momento histórico de multiresistencia antibiótica altamente preocupante.^{9, 10}

Los trabajos de G. Pulverer que comenzaron a mostrar el carácter de patógenos oportunistas de los estafilococos coagulasa-negativa (ECN) y los trabajos de Wesley E. Kloos y Karl H. Schleifer que pusieron orden en la compleja taxonomía de este grupo, al describir sus numerosas especies.¹¹

Sería relevante investigar qué ha sucedido en los últimos 30 años con estos microorganismos, que constituyen los principales contaminantes de los distintos materiales que se procesan en los servicios de microbiología clínica, fundamentalmente de los hemocultivos. Por ser comensales

de la piel, los ECN también son uno de los principales agentes etiológicos de las bacteriemias relacionadas con catéteres (40-70%), de las peritonitis asociadas a la contaminación del catéter de Tenckhoff en los pacientes en plan de diálisis peritoneal (20-50%), de las infecciones en las derivaciones ventrículo-atriales o ventrículo-peritoneales (33-64%), y de las endocarditis de válvulas protésicas (22-50%) y nativas (1-3%). Asimismo, son responsables de infecciones asociadas al empleo de otros dispositivos protésicos (en caderas y rodillas, marcapasos, etc.) (19-50%), de abscesos superficiales y de infecciones en piel y partes blandas (hasta en un 57%), de infecciones oftalmológicas posquirúrgicas (> 50%) y de infecciones urinarias (2-5%).^{12, 13}

Al Staphylococcus hominis se le asocia a infecciones nosocomiales con cepas de la propia flora (infecciones endógenas) o provenientes del personal de salud (contaminación exógena) en pacientes inmunocomprometidos o debilitados y en neonatos y las infecciones nosocomiales endógenas o exógenas suelen ser con cepas multiresistentes.¹⁴

Resistencia

La mayoría de las cepas de S. hominis, si no todas, son sensibles a la penicilina, eritromicina y novobiocina, pero una cepa, S. hominis subespecie novobiosepticus (SHN), se ha encontrado recientemente. Esta cepa se llama así debido a su resistencia única a novobiocina y su incapacidad para producir ácido aeróbicamente de trehalosa y glucosamina. Además, las 26 cepas aisladas de esta nueva subespecie son resistentes al ácido nalidíxico, penicilina G, oxacilina, kanamicina, y estreptomina, también algo resistente a la metilina y gentamicina, y la mayoría de las cepas resistentes a la eritromicina, clindamicina, cloranfenicol, trimetoprim / sulfametoxazol, y también a ciprofloxacina, y no se ha aislado de la piel humana esta subespecie resistente denominada S. hominis subespecie novobiosepticus resistente a antibióticos SHN.^{15, 16}

Se cree que estos genes de resistencia se han adquirido a través de ADN heterólogo de una cepa resistente a la metilina de una de las especies novobiocina resistentes. El tamaño del genoma más grande de la SHN en comparación con la de S. hominis subespecie hominis puede ser el resultado de la adquisición de ADN heterólogo. Esta nueva cepa divergente fue descrito por primera vez en 1998 y fue implicado en la causa de bacteriemia primera en 2002.

Otra hipótesis es la inserción de un gen mec y su secuencia de flanqueo en el cromosoma de SHN podría haber afectado a la expresión de un gen estrechamente vinculado, lo que lo convierte en anfitrión para convertirse novobiocina resistentes.¹⁷

En 2002 y 2003, Chávez refiere 32 aislamientos de SHN que se encontraron en 21 pacientes. Veintitrés de éstos eran de cultivos de sangre, seis de los catéteres, uno de líquido cefalorraquídeo, uno de una herida, y una de líquido en el oído externo. Dieciocho de los 21 pacientes de los cuales se obtuvieron estos aislamientos eran recién nacidos, uno era un niño de 13 años de edad, y dos eran adultos. Trece de estos casos fueron confirmados como sepsis en recién nacidos como resultado de la infección S. hominis subespecie



novobiosepticus (SHN). Estos fueron los primeros informes clínicos de *S. hominis* subespecie novobiosepticus causando bacteriemia en pacientes hospitalizados. Las infecciones SHN presentan tasa de morbilidad alta, pero en este estudio se presentó una tasa baja. La epidemiología molecular ha tenido éxito en la detección de 13 casos de sepsis en recién nacidos originados a partir de un solo clon de SHN durante un periodo de estudio de dos años en la UCI neonatal.¹⁸

Transmisión

La investigación formal sobre el modo de transmisión no se han llevaron a cabo, pero se considera que la transmisión se lleva a cabo con el contacto entre el personal sanitario y los bebés. Además, estafilococos aislados de los nasofaríngeos y las manos de los trabajadores de salud, han mostrado ser genéticamente similares a los que colonizan o causan enfermedades en los recién nacidos. Esto apoya la idea de que los trabajadores de salud sirven como una forma de transmisión nosocomial de SHN, de hecho el SHN reside en la piel humana.¹⁹

Staphylococcus hominis subespecie novobiosepticus también ha sido responsable de brotes de enfermedades nosocomiales en Brasil. En donde Palazzo informa de cepas SHN que han causado infecciones del torrente sanguíneo. 7 Las infecciones nosocomiales se transmiten comúnmente cuando los trabajadores de atención de la salud se vuelven irresponsables y no practican con regularidad la correcta higiene. En este caso el personal médico puede servir como medio de difusión de paciente a paciente de los agentes patógenos. En esencia, el personal actúa como vector.

En el 2008 Mermel, y col., detectaron varios aislados de *Staphylococcus hominis* multirresistentes, incluyendo resistencia al linezolid y a la teicoplanina, en pacientes ingresados en dos hospitales de Mallorca. Iniciando un estudio para determinar empleando epidemiología molecular el mecanismo de multirresistencia.²⁰

Coria y col., presentan un brote de bacteriemia nosocomial en el que se aisló *Staphylococcus hominis* en 6 casos del servicio de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) en el Hospital Infantil de México Federico Gómez; los cuales fueron identificados durante el periodo de tiempo comprendido del 14 de febrero de 2008 al 26 de febrero de 2008. Del total de pacientes 2 fueron masculinos y 4 femeninos, el primer caso fue detectado 7 días antes del segundo. Ni la edad (de 17 días a 2 meses [media: 30 días]) ni el peso (de 1.050 a 2.975 g [media: 2.300 g]) fueron factores asociados, salvo el tiempo de estancia que fue en promedio de 36.5 días, con rangos de 8 a 43 días, así como el hecho de que 5 pacientes requirieron uso de catéter venoso central. Hubo una defunción asociada que correspondió al segundo caso. Se consideraron como bacteriemias primarias a 4 casos y a 2 como bacteriemia relacionada al uso de catéter. Hasta la fecha, en nuestro país no se había contado con reporte alguno de brotes relacionados con *Staphylococcus hominis*, por ello la necesidad de hacer este reporte.²¹

En mayo de 2015, dos bebés de Simojovel, comunidad rural de Chiapas, México, murieron y alrededor de 30 requirieron atención médica después de recibir las vacunas para la

hepatitis B, por lo que el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) puso en marcha una investigación para identificar la causa de los acontecimientos Suchs, la Los resultados preliminares mostraron que la causa fue la contaminación externa con *Staphylococcus hominis*.²²

Con la información presentada no podemos considerar que no existan más casos de infecciones por *Staphylococcus hominis* subespecie novobiosepticus que no se hayan documentados porque no todas las infecciones estafilocócicas coagulasa negativo son identificados a nivel de especie.

Las infecciones por *Staphylococcus hominis* cuagulasa-negativa continúan siendo un desafío diagnóstico para microbiólogos, clínicos e infectólogos. Son microorganismos que actúan silenciosa y lentamente, pero con firmeza y virulencia. La correcta interpretación de los hallazgos en el laboratorio y la adecuada valoración del cuadro clínico-epidemiológico, muchas veces crónico, permiten evitar las consecuencias devastadoras en cuanto a morbilidad y hasta mortalidad en las infecciones más graves.

Queda mucho por hacer, por ejemplo, con respecto a la interacción huésped-microorganismos o a la identificación y expresión de factores de virulencia, sobre todo en especies diferentes de *S. epidermidis*. Es necesario profundizar en el conocimiento de la biodiversidad entre especies y lograr estandarizar las pruebas de sensibilidad para cada una de ellas con parámetros confiables, formular nuevos y mejores antimicrobianos y prestar especial atención al campo de la prevención. Los mencionados son solamente algunos de los múltiples temas en el fascinante mundo de los ECN, en los cuales muchos grupos están trabajando para contribuir a mejorar la calidad de vida del ser humano.

La importancia del lavado de manos para la protección contra enfermedades infectocontagiosas ha sido reconocida desde hace varias décadas, iniciando con los trabajos pioneros de Oliver Wendell Holmes e Ignaz Phillip Semmelweis, quienes reconocieron la relación entre las manos de los doctores con la diseminación de fiebre puerperal, y Joseph Lister quien identificó la importancia de la asepsia en la práctica quirúrgica. Treinta años después gracias al trabajo de William Halstead en la Universidad Johns Hopkins fue introducido el uso de guantes de hule durante las cirugías.²³

El cumplimiento de la higiene de manos ha mostrado ser útil para lograr una reducción en la incidencia de infecciones asociadas a la asistencia médica, pero la aceptación global y aplicación de este componente crítico permanece evasivo.⁵ Actualmente se han realizado estudios para evaluar la aplicación de técnicas higiénicas adecuadas por los anestesiólogos durante el periodo perioperatorio. Trait et al aplicó 1,149 cuestionarios a anestesiólogos miembros de la American Society of Anesthesiologists de los cuales sólo el 58% afirmaron realizar lavado de manos después del contacto con cada paciente.²⁴



Finalizamos diciendo que las infecciones por *Staphylococcus hominis* coagulasa negativa continúan siendo un desafío diagnóstico para microbiólogos, clínicos e infectólogos. Son microorganismos que actúan silenciosa y lentamente, pero con firmeza y virulencia.

Referencias bibliográficas

- Euzéby JP. List of prokaryotic names with standing in nomenclature (LPSN). <http://www.bacterio.cict.fr>, 2006.
- Aldea-Mansilla C, García de Viedma D, Cercenado E, Martín-Rabadán P, Marín M, Bouza E. Comparison of phenotypic with genotypic procedures for confirmation of coagulase-negative *Staphylococcus* catheter-related bloodstream infections. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3529-32.
- Kloos WE, Schleifer KH. Isolation and characterization of staphylococci from human skin. II. Descriptions of four new species: *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*, and *Staphylococcus simulans*. *Int J Syst Bacteriol*; 1975: 25: 62-79.
- Género *Staphylococcus*. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/Staphylococcus.pdf>
- Kloos, W., y Schleifer, K. (1975). Aislamiento y caracterización de los estafilococos de la piel humana. *Revista Internacional de Bacteriología Sistemática*, 25, 62-79.
- Staphylococcus hominis*. Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus_hominis
- Palazzo, I.C.V., d'Azevedo, P.A., Secchi, C., & Pignatari, A.C.C. (2008). *Staphylococcus hominis* subsp. *novobiosepticus* strains causing nosocomial bloodstream infection in Brazil. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62, 1222-1226.
- Todar K. *Staphylococcus*. Consultado en: <http://www.bact.wisc.edu>, 2005.
- Euzéby JP. List of prokaryotic names with standing in nomenclature (LPSN). <http://www.bacterio.cict.fr>, 2006.
- Todar K. *Staphylococcus*. <http://www.bact.wisc.edu>, 2005.
- Pulverer G, Pillich J. Pathogenic significance of coagulase-negative staphylococci. In: Finland M, Marget W, Bartmann K, editors. *Bacterial infections: changes in their causative agents; trends and possible basis*. New York, Springer-Verlag, 1971, p. 91-6.
- Kloos WE, Bannerman TL. Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7: 117-40.
- Tan TY, Ng SY, Ng WX. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci recovered from nonsterile sites. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3413-4.
14. Euzéby JP. List of prokaryotic names with standing in nomenclature (LPSN). <http://www.bacterio.cict.fr>, 2006.
- Kloos, WE, George, CG, Olgiate, JS, Pelt, LV, McKinnon, ML, Zimmer, BL, Muller, M., Weinstein, MP, y Aleklett, K. (1998). *Staphylococcus hominis* subsp. *novobiosepticus* subsp. nov., una novela trehalose- y N-acetil-D-glucosaminie-negativo, novobiocin- y subespecies aisladas a partir de cultivos de sangre humana-ultiple resistente a los antibióticos. *Revista Internacional de Microbiología Sistemática y Evolutiva*, 48, 799-812.
- Fitzgibbon, JE, Nahvi, MD, Dubin, y John, JF (2010). Una variante de la secuencia de *Staphylococcus hominis* con una alta prevalencia de oxacilina y resistencia a fluoroquinolona. *Investigación en Microbiología*, 152, 805-810.
- Kloos, W.E., George, C.G., Olgiate, J.S., Pelt, L.V., McKinnon, M.L., Zimmer, B.L., Muller, M., Weinstein, M.P., & Aleklett, K. (1998). *Staphylococcus hominis* subsp. *novobiosepticus* subsp. nov., a novel trehalose- and N-acetyl-D-glucosaminie-negative, novobiocin- and ultiple-antibiotic-resistant subspecies isolated from human blood cultures. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 48, 799-812.
- Center KJ, Reboli AC, Hubler R, Rodgers GL, Long SS. Decreased vancomycin susceptibility of coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: evidence of spread of *Staphylococcus warneri*. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4660-5.
- Chavez, F., Alvarez, MG, Sanz, F., Alba, C., & Joaquin, RO (2005). Nosocomial Spread of *Staphylococcus hominis* subsp. *novobiosepticus* Strain Causing Neonatal Sepsis in a Intensive Care Unit. *Journal of Clinical Microbiology*, 43, 4877-4879.
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:1-45.
- Coria, Lorenzo I, J. J. Mora Suárez R. Víctor Manuel Pérez Robles V. M. De la Cruz González R. Adalberto Vázquez Flores, A. Bacteriemia nosocomial por *Staphylococcus hominis*, brote en la unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital de alta especialidad. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* Vol. XXIII Núm. 91. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2010/eip101e.pdf>
- Bebés de Chiapas enfermaron por error en aplicación de vacunas: IMSS www.cnnmexico.com/nacional/2015/05/22/bebes-de-chiapas-enfermaron-por-error-en-aplicacion-de-las-vacunas-imss
- Lecciones de Ignaz Semmelweis. Actualización epidemiológica y social para una maternidad segura. disponible en: <http://www.medicinasocial.info/index.php/medicinasocial/articulo/viewFile/192/382>
- Tait A, Tuttle D. Preventing perioperative transmission of infection: A survey of anesthesiology practice. *Anesthesia & Analgesia* 1995; 80: 764-769. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2011/am112b.pdf>