



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL
“20 DE NOVIEMBRE”
ISSSTE**

REGISTRO: 412.2013

“Sensibilidad in vitro y correlación clínica de Bacilos Gram Negativos no fermentadores aislados en muestras clínicas de niños hospitalizados en un Hospital de Alta Especialidad”

**Tesis de postgrado para obtener el título de médico especialista
en Pediatría**

Presenta:

Dra. Brenda Damián Peñaloza

Asesor de tesis:

Dr. José Fernando Huerta Romano

MÉXICO, D.F. FEBRERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dra. Aura A. Erazo Valle Solís
Subdirector de Enseñanza e Investigación del CMN "20 de Noviembre"

Dr. Miguel Ángel Pezzotti y Rentería
Profesor titular del Curso de Pediatría

Dr. José Fernando Huerta Romano
Asesor del trabajo de tesis

Dra. Brenda Damián Peñaloza
Médico Residente de Tercer Año



AGRADECIMIENTOS

A mis Padres y hermanos por acompañarme en este largo camino, por nunca dejarme caer y por su apoyo incondicional.

A mi Esposo Héctor por su Amor, su paciencia y por creer en mí. Te amo

A mis suegros y cuñadas por darme palabras de aliento y su ayuda en momentos difíciles.

A mis maestros que han contribuido a mi formación como Pediatra.

Y a Dios por guiarme y bendecirme en esta vida.

“Un niño siempre puede enseñar 3 cosas a un Adulto:

A ponerse contento sin motivo

A estar siempre ocupado con algo

Y a saber exigir con todas sus fuerzas aquello que desea”

Paulo Coelho

Por eso escogí esta especialidad....los niños son un gran ejemplo de vida



ÍNDICE

1. RESUMEN.....	5
2. ABSTRACT.....	6
3. INTRODUCCIÓN.....	7
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
5. RESULTADOS.....	10
6. DISCUSIÓN.....	17
7. BIBLIOGRAFÍA.....	20

RESUMEN

Introducción: En hospitales de Tercer nivel, se atienden pacientes con padecimientos de alta complejidad, lo que condiciona riesgo elevado de infecciones intrahospitalarias. Los Bacilos Gram Negativos no Fermentadores (BGNNF) son aislados como patógenos oportunistas, con fallas frecuentes en la respuesta al tratamiento. **Material y métodos:** Se seleccionaron reportes de cultivos positivos a BGNNF en sitios anatómicos normalmente estériles y los antibiogramas en pacientes pediátricos, se revisaron expedientes electrónicos para correlación clínica, se registró en una base de datos con las variables consideradas para el estudio y se realizó análisis estadístico con el programa Statistica 8.0. **Resultados:** Los 3 microorganismos identificados más frecuentemente son *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *S. maltophilia*, con sensibilidad a los antibióticos <60 % y resistencias >40%. Hubo una fuerte correlación de aislamientos en hemocultivos con SRIS ($p = .69320$), estadísticamente significativa, así como con otras enfermedades infecciosas. **Discusión:** Los resultados coinciden con otras series, sin embargo, llama la atención, la mayor frecuencia de *A. baumannii*, aun sobre *P. aeruginosa*, para este grupo y periodo de estudio, por lo que se establecen las recomendaciones para limitar este fenómeno. **Palabras clave:** Bacilos gram negativos no fermentadores, antibiograma, multidrogo-resistencia, Pan-resistencia, niños, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*.

ABSTRACT

Introduction: Patients seen in third level hospitals have highly complex conditions that increase their risk for nosocomial infections. Non-fermenting Gram negative bacilli (BGNNF) are opportunistic pathogens, which frequently fail to respond to treatment. **Methods:** Cultures from sterile anatomic sites that reported positive for BGNNF and their antibiotic sensitivity were studied in pediatric patients. Electronic charts were reviewed to identify clinical correlations using a database with the variables considered in the study; statistical analysis was performed with the program Statistica 8.0. **Results:** The 3 most frequently identified microorganisms are *A. baumannii*, *P. aeruginosa* and *S. maltophilia* with an antibiotic sensitivity <60% and antibiotic resistance > 40%. There was a strong, statistically significant correlation between microorganisms found in blood cultures and SRIS ($p = 0.69320$), as well as other infectious diseases. **Discussion:** The results are consistent with other series; however, in this group and study period, the increased frequency of *A. baumannii* over *P. aeruginosa* draws attention; thus recommendations are established to limit this phenomenon. **Keywords:** non-fermenting gram-negative bacilli, antibiogram, multi-drug resistance, Pan-resistance, children, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*.

INTRODUCCIÓN

Los Bacilos gram negativos no fermentadores (BGNNF) son un grupo heterogéneo de microorganismos incapaces de fermentar diversos hidratos de carbono. La mayoría son aerobios estrictos y abundan en reservorios naturales como el suelo y agua, formando también parte del microbioma humano¹. Muchos se comportan como patógenos oportunistas y pueden causar infecciones graves en el hombre. Aunque su clasificación es extensa, los más importantes desde el punto de vista clínico incluyen: *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *S. maltophilia*². Frecuentemente las infecciones ocasionadas por estos microorganismos se presentan en individuos inmunocomprometidos (neonatos, niños que han recibido múltiples antibióticos y tienen inmunodeficiencias primarias o secundarias), portadores de material protésico o ampliamente instrumentados y tratados con antibióticos.³ Su habilidad de sobrevivir y persistir en superficies inertes asociada a la producción de biopelícula juegan papel importante en la capacidad de ocasionar infecciones nosocomiales (IN) y brotes epidémicos. La existencia frecuente de multi-resistencia (MDR) o pan-resistencia (PDR) en estos microorganismos, junto con la necesidad de dilucidar si se trata de una infección o una simple colonización, generan problemas y dilemas terapéuticos. Entre las características comunes más importantes destacan: gran versatilidad nutricional, que les permite eficaz adaptación al ambiente hospitalario; capacidad para diseminarse desde reservorios exógenos (soluciones acuosas y superficies inertes) y/o endógenos

(principalmente mucosas de los enfermos) y persistir en el ambiente hospitalario; resistencia intrínseca a múltiples antimicrobianos y facilidad para adquirir resistencia a los antimicrobianos usados con fines terapéuticos, aun intratratamiento⁴. Todas estas características explican, la capacidad que estos patógenos tienen para producir brotes nosocomiales, la dificultad para controlarlos y para tratar las infecciones producidas por cepas MDR o PDR.

El laboratorio de microbiología tiene un rol centinela en programas de vigilancia y control de IN, en especial, programas específicos para microorganismos resistentes⁵.

P. aeruginosa se caracteriza por resistencias a una amplia variedad de antimicrobianos, incluidos β -lactámicos antipseudomónicos, cefalosporinas de generación avanzada, monobactams y carbapenémicos, constituyendo un problema clínico en incremento.⁶

En hospitales de alta especialidad, se atienden pacientes con padecimientos de alta complejidad y requerimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos, lo que condiciona riesgo elevado de IN.⁷⁻¹⁰ En ellos, Los BGNNF son aislados como patógenos oportunistas, con fallas frecuentes en la respuesta al tratamiento antimicrobiano.^{11,12}

En general, la MDR se ha definido como resistencia a tres o más clases de antibióticos activos contra un microorganismo. Para *P. aeruginosa* se define como la susceptibilidad disminuida a más de una de las siguientes drogas con actividad

antipseudomónica: aminoglucósidos, cefalosporinas, carbapenems, combinación de β -lactámico con inhibidores de β -lactamasa y fluoroquinolonas.¹³

Pan-resistencia se define como la susceptibilidad disminuida de *P. aeruginosa* a cefalosporinas, carbapenems, FQ y combinación de beta lactámicos con inhibidores de beta lactamasas.¹⁴

Recientemente en los servicios de pediatría se han documentado casos de niños con infecciones ocasionadas por BGNNF, como *A. baumannii*, *S. maltophilia* y otros, por lo que es muy importante determinar sus características incluyendo su sensibilidad para optimizar el manejo del paciente y su tratamiento adecuado.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el periodo comprendido de 1º. De junio de 2012 al 31 de mayo de 2013, se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo, en el que se revisaron los reportes de cultivos positivos a BGNNF de pacientes pediátricos, reportados en bitácoras y registros electrónicos del laboratorio de Microbiología del CMN 20 de Noviembre ISSSTE, con posterior revisión de expedientes electrónicos para correlacionar los resultados con el estado clínico. Se registró en una cédula de recolección, formando una base de datos con las variables consideradas para el estudio, incluyendo el microorganismo aislado, el antibiograma con la concentración mínima inhibitoria (MIC) para cada antibiótico, además de los datos demográficos, entre otras características.

Se realizó análisis estadístico con apoyo del Programa Statistica 8.0, utilizando pruebas para estadística descriptiva, considerando variables cualitativas y cuantitativas, dicotómicas y politómicas, con análisis de varianza y pruebas de chi cuadrada de Pearson aplicadas en las variables correspondientes.

RESULTADOS

Se incluyeron 248 pacientes con reporte positivo para BGNNF. Del total de aislamientos para el mismo periodo de estudio. De ellos, se consideraron muestras de hemocultivo (n=100), urocultivo (n=28) y diversos (n=120), entre los que se incluyen líquidos normalmente estériles como secreción bronquial, líquido peritoneal, cefalorraquídeo, puntas de catéter, cultivos/biopsia y otros (Figura 1).

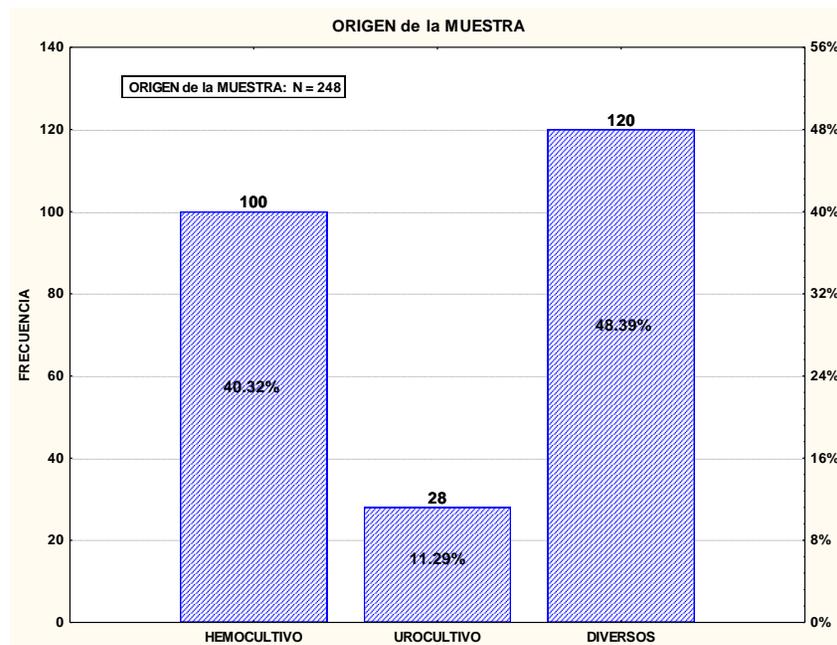


Figura 1. Distribución del origen de la muestra, en la que se puede apreciar que el grupo de hemocultivos es el más frecuentemente solicitado, ya que si bien la barra de diversos muestra más reportes, estos a su vez son de distintos sitios anatómicos, por lo que su descripción por separado mostraría una frecuencia menor de registros.

La media de edad para la población estudiada fue de 6.6 años, con promedio para cada tipo de muestra, de 7.01 años para hemocultivos, 7.96 para urocultivos y 6.05 años para los considerados diversos, con un valor de p en el análisis de varianza de 0.186021 (significativo < 0.05000).

Del total de aislamientos, se identificaron 13 cepas de BGNNF, de las cuales las más frecuentes son: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia*, siguiendo en orden de frecuencia *Acinetobacter iwofii*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter juni*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Delftia acidovorans*, *Pseudomonas orizihabitans*, *Acinetobacter ursingii* y otro no identificado (Figura 2).

La distribución según tipo de cultivo muestra que en Hemocultivos, la mayor frecuencia de aislamientos fue de *A. baumannii*, con 36.04 %, seguida de *P. aeruginosa* con 35.14 % y en tercer lugar *S. maltophilia* con 11.71 %; para urocultivos: *P. aeruginosa* en primer lugar con 79.31 %, *A. baumannii* 6.9 % y *S. maltophilia* con 3.45 %; para diversos: *P. aeruginosa* 47.76 %, *A. baumannii* 35.07 % y *S. maltophilia* 10.45 % respectivamente, con cifras poco significativas del resto de BGNNF.

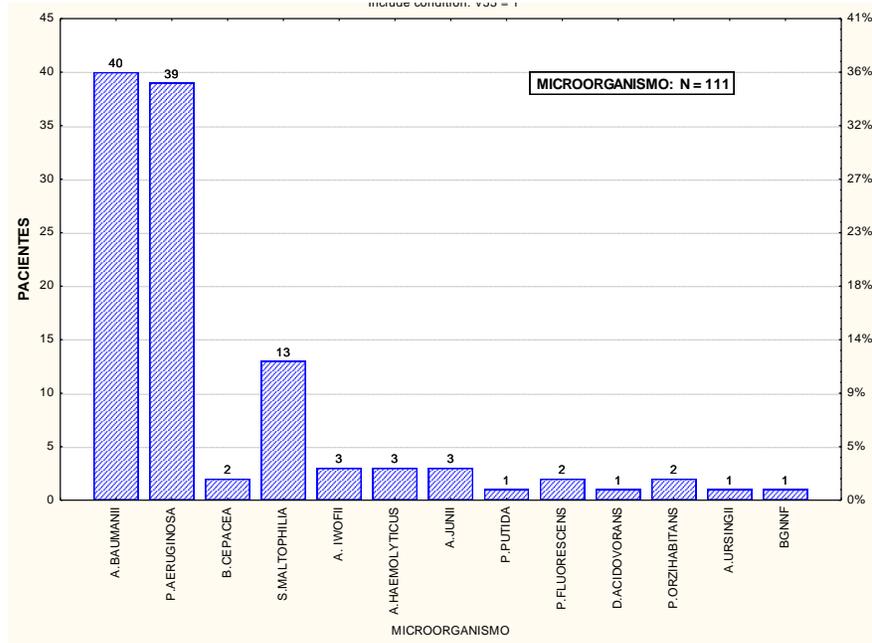


Figura 2. Representación de los BGNF identificados en el periodo de estudio, apreciándose la mayor frecuencia de *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *S. maltophilia*, para el total de aislamientos.

Se revisaron los registros correspondientes a cada servicio en que fue obtenida la muestra, encontrando una mayor frecuencia de reportes en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) y en orden descendente: Infectología Pediátrica, Cirugía Pediátrica, Hematología Pediátrica, Oncología Pediátrica, Medicina Interna pediátrica y otros con frecuencia poco significativa (Figura 3).

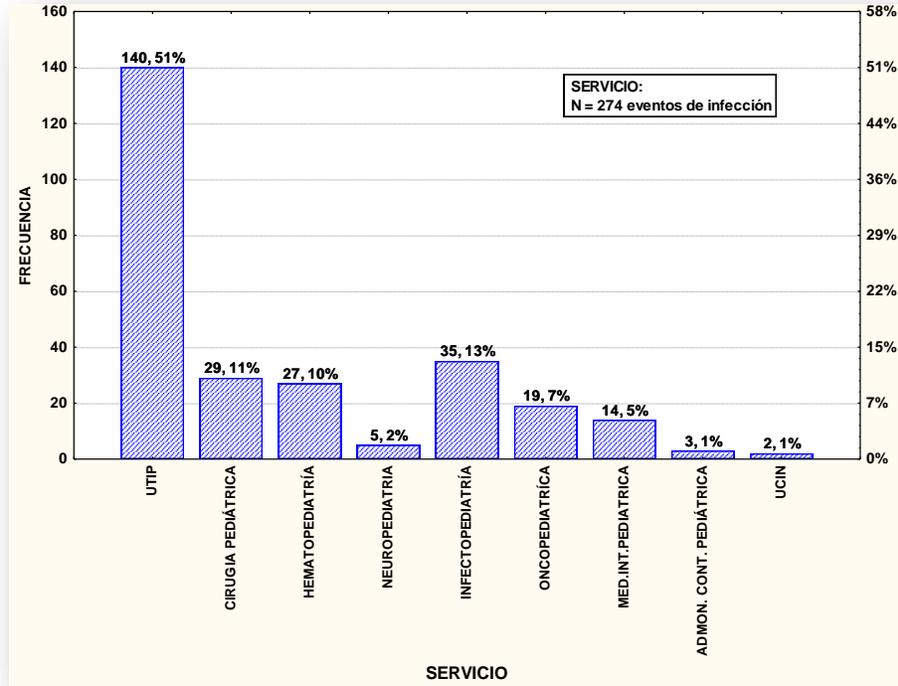


Figura 3. Diferencia entre los aislamientos y eventos infecciosos reportados, > 50 % para niños en estado crítico, respecto de niños manejados en otras salas de la Coordinación de Pediatría.

Se reportó la sensibilidad de los microorganismos a cada antibiótico, con determinación de concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) en antibiograma; destacan porcentajes de resistencia en rangos máximos como 80.23 % para aztreonam y mínimos como 25.82 % para gentamicina, considerando la cobertura deseada para BGNNF.

Considerando los 3 microorganismos más frecuentemente documentados, los sensitivos en el sistema automatizado muestran mejor sensibilidad para *P. aeruginosa*, que para *A. baumannii* y *S. maltophilia*; sin embargo, es importante

mencionar, que la sensibilidad para todos los microorganismos, considerando todos los antibióticos con la cobertura dirigida, se encuentra por debajo del 60 %, lo que implica 40 % o más de cepas no sensibles a los antibióticos. (Figura 4 a-b)

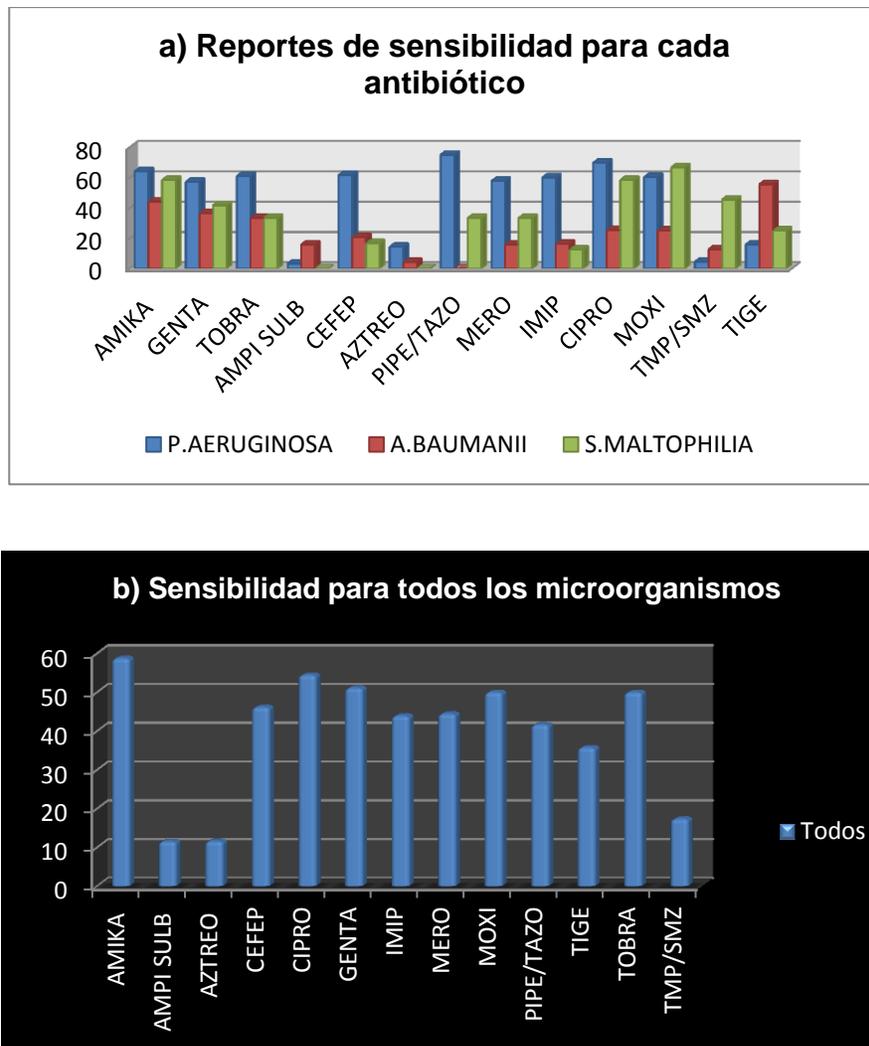


Figura 4. Se muestra el porcentaje de sensibilidad global en a) para los tres BGNMF más frecuentemente documentados en el estudio (*A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *S. maltophilia*); en b) se consideraron todos los antibióticos con actividad antipseudomónica, para todos los BGNMF reportados.

Al establecer la correlación de los aislamientos según tipo de cultivo, encontramos que para hemocultivos, en 100 eventos infecciosos, los diagnósticos más frecuentemente asociados fueron en orden descendente: Sepsis/choque séptico con 25 %, seguido de infección con diagnóstico nosológico no determinado en 20 %, neumonía 12 %, fiebre sin identificación de infección en 10 % y otros menos frecuentes como neuroinfección, endocarditis, colitis neutropénica, bacteremia asociada a catéter, etc.

Con respecto de urocultivos, de 28 eventos documentados, los diagnósticos más frecuentemente asociados fueron: Infección de vías urinarias (IVU) con 57.14 %, seguidos de: choque séptico con 17.86 %, vejiga neurogénica, sepsis, fiebre, empiema en menor porcentaje.

En el grupo de diversos, en un total de 120 eventos infecciosos, se documentaron para el complejo sepsis/choque séptico 41.66 %, siguiéndole en orden de frecuencia: neumonía 11.67 %, empiema 8.33 %, fiebre sin origen determinado 8.33 %, infección no definida 6.67 % y en menor frecuencia mediastinitis, absceso, peritonitis, neuroinfección, endocarditis.

En los reportes de niños conectados a ventilador mecánico, se encontró una asociación del 46 % de hemocultivos positivos, 50 % de positivización en urocultivos y 48 % en diversos, con un valor de $p = .10860$ (chi cuadrada de Pearson).

Respecto del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), se encontró: para hemocultivos 91% de positivización; urocultivos 46.4% y diversos 87.39 %, con un valor de $p = .69320$ (chi cuadrada de Pearson).

De los niños que fallecieron ($n = 30$), se encontraron hemocultivos positivos en 15 %, urocultivos 7.14 % y diversos 10.83 %, con un valor de $p = .43315$ (chi cuadrada).

Los sensitivos encontrados para los tres principales BGNNF encontrados en el estudio muestran:

Para *P. aeruginosa*, en hemocultivos, considerando únicamente los antibióticos con actividad antipseudomónica 49.44 % de muestras sensibles contra 50.55 % de cepas no sensibles. Para urocultivos la sensibilidad se reporta en 68.03 % y cepas no sensibles 31.96 %. En diversos, sensibles 58.56 % y 41.42% de cepas no sensibles.

Para *A. baumannii* en hemocultivos 24.13 % de sensibilidad, 75.85 % de cepas no sensibles para el total de pruebas realizadas con todos los antibióticos.

En urocultivos, se reporta sensibilidad de 42.85 %, con 57.13 % de cepas no sensibles.

En diversos, se reporta sensibilidad de 27.08 %, con cepas no sensibles en 58.56%.

Para *S. maltophilia*, se reporta en hemocultivos sensibilidad de 78.57 % para antibióticos alternativos para este microorganismo (quinolonas, tigeciclina, trimetoprim con sulfametoxazol y aminoglucósidos); con resistencias de 21.42 %. Respecto de Trimetoprim con sulfametoxazol se reportan resistencias de 25 %.

En urocultivos, la sensibilidad es de 71.42 % y resistencias de 28.57; sin resistencia a Trimetoprim.

En diversos se reporta sensibilidad de 38.35 %, con 61.63 % de cepas no sensibles, llama la atención que para Trimetoprim se reporta un porcentaje de 69.23 de resistencia en este grupo.

DISCUSIÓN

Las enfermedades infecciosas, han sido a través de la historia, una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo; en las últimas décadas ha cobrado especial importancia la emergencia de microorganismos resistentes a los tratamientos antibióticos habituales, incluso con la emergencia de bacterias MDR y PDR, entre las cuales, los BGNNF se documentan cada vez más frecuentemente.¹⁵

Los riesgos de infección en hospitales de alta especialidad son elevados y es importante conocer el comportamiento de los agentes causales de infección, por lo que se realizó este estudio en el cual se incluyen niños con reportes de

aislamiento de BGNNF, considerando únicamente los reportes de sitios anatómicos y dispositivos normalmente estériles.

Se consideraron 3 tipos de muestras para el estudio incluyendo hemocultivos, urocultivos y diversos.

Se identificaron 13 especies, distribuidas en 111 reportes de las cuales *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *S. maltophilia* fueron las reportadas en más frecuencia; esto coincide con los reportes en la Literatura², sin embargo encontramos variación en el orden de frecuencia ya que el primer lugar registrado para esta población y periodo de estudio fue para *A. baumannii* y no para *P. aeruginosa* como esta reportado en otros estudios.

En cuanto a los servicios de la Coordinación de Pediatría en que se registraron mayor cantidad de aislamientos, el más frecuente fue UTIP, lo que se puede explicar al ser este un servicio receptor de pacientes de todas las especialidades, además de que es más frecuente la solicitud de estudios microbiológicos para documentar infecciones por los factores de riesgo inherentes al estado crítico en estos pacientes.

Los rangos de edad, si bien no coinciden completamente con lo reportado en diferentes series, muestran promedios de edad entre 6.05 y 7.96 años, considerando los diferentes tipos de estudio (hemocultivo, urocultivo y diversos), sin diferencia significativa entre ellos.

Para determinar las sensibilidades a los antibióticos nos basamos en la tarjeta del Sistema Automatizado Vitek 2, el cual nos permite conocer las MIC para cada antibiótico. Tomando en consideración los 3 microorganismos más reportados, y los antibióticos que tienen la cobertura deseada para ellos, la sensibilidad se encontró por debajo del 60 % lo que implica un 40 % o más de cepas no sensibles a los antibióticos y los consecuentes riesgos para mala respuesta al manejo en esos casos.

En cuanto a la ventilación mecánica, si bien los porcentajes de aislamiento para hemocultivos son altos, no se encontró una asociación causal significativa del aislamiento, con la necesidad de la ventilación mecánica.

La elevada frecuencia de reportes positivos en hemocultivos, urocultivos y diversos, con el SRIS, es significativa y demuestra la necesidad del monitoreo microbiológico en niños con este continuum de eventos, sobre todo en condiciones críticas, lo que permitirá establecer lineamientos basados en la identificación del agente causal.

No encontramos una significancia estadística, respecto de la relación con defunciones, sin embargo se considera conveniente la búsqueda del agente etiológico cuando se sospecha infección en todos estos casos.

Consideramos que este trabajo dará pie a nuevas investigaciones con microorganismos del mismo género que los de nuestro estudio y diferentes

microorganismos, Y así determinar las sensibilidades y resistencias a los antibióticos empleados en nuestro servicio así como estrategias para la prevención de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kinska DL, Guilligan PH. *Pseudomonas*. In: Murray P, ed. Manual of clinical microbiology. Washington, DC: ASM Press, 1999:517–25
2. Vila J, Marco F. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(10):726–736 727
3. Lee SC, Fung CP, Liu PY, et al. Nosocomial infections with ceftazidime resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:205–7.
4. Ramphal R, Small PM, Shands JWJ, Fischlschweiger W, Small PAJ. Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to tracheal cells injured by influenza infection or by endotracheal intubation. *Infect Immun* 1980; 27:614–9.
5. Fernández F, Cuenca et al / *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(Supl 3):40-46
6. Gales AC, Jones RN, Turnidge J, Rennie R, and R. Ramphal R. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates: Occurrence Rates, Antimicrobial Susceptibility Patterns, and Molecular Typing in the Global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999 *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32(Suppl 2):S146–55

7. Rosete SE, Huerta RJ; Determinación de antibiogramas de *Pseudomonas aeruginosa* en niños manejados en el CMN “20 de Noviembre” Tesis para obtener el Título de Especialista en Infectología (no publicada) 2006
8. Montoya GE, Huerta RJ; Correlación de Sensiogramas y Resistogramas de *Pseudomonas aeruginosa* aislados en pacientes con infección nosocomial, en el CMN “20 de Noviembre” Tesis de postgrado para obtener el Título de Especialista en Infectología (no publicada) 2007
9. Martínez PL, Rocha GR, Huerta RJ, Martínez LY, Lozano ZP. Resistogramas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de infecciones nosocomiales y genes de β -lactamasas de espectro extendido y bombas de expulsión. Posgrado en Microbiología, Microbiología Médica del Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas del ICUAP, Puebla; Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE. México D.F.
10. Avila-Figueroa C, Cashat-Cruz M, Aranda-Patrón E, León AR, Justiniani N, Pérez-Ricárdez L, Avila-Cortés F, Castelán M, Becerril R, Herrera EL. Prevalencia de infecciones nosocomiales en niños: encuesta de 21 hospitales en México. *Salud Publica Mex* 1999;41 suppl 1:S18-S25.
11. Cruz SF, Vargas J, Acosta M. Incidencia de bacilos gramnegativos no fermentadores de la glucosa causantes de infección nosocomial. *Evid Med Invest Salud* 2012; 5 (1): 13-18

-
12. Ronconi, M; Merino, L; Usandizaga, GB; Camargo, MC; Irigoyen, BI; Presti, S; Márquez, I; Coleff, M; Piccoli, LI. Bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF) aislados en un laboratorio hospitalario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1999;17:269-vol.17 núm 6.
13. Brady MT. *Pseudomonas* and related Genera. In Feigin and Cherry Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Edit Saunders Elsevier 2009;6th Edition(1)Chapter 135:pp1651-1669.
14. Paterson DL. The Epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006;43:543-548
15. Lister PD, Wolter DJ, and Hanson ND. Antibacterial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally Encoded Resistance Mechanisms. *Clinical Microbiology Reviews*, Oct. 2009, Vol. 22, No. 4 p. 582–610.