

## ETIOLOGÍA AEROBIA DE APENDICITIS AGUDA EN ADULTOS. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE LA SEPSIS ABDOMINAL EN ARGENTINA

PABLO G. SCAPELLATO<sup>1, 6</sup>, PEDRO PESSACQ<sup>2, 6</sup>, ALEJANDRA CORSO<sup>3</sup>, FERNANDO PASTERAN<sup>3</sup>, MELINA RAPOPORT<sup>3</sup>, WALTER VASEN<sup>4, 6</sup>, CORINA NEMIROVSKY<sup>5, 6</sup>, ANÍBAL CALMAGGI<sup>2, 6</sup>  
y Grupo Para el Análisis de la Sepsis Abdominal de Argentina (PANSAA)

<sup>1</sup>Hospital D.F. Santojanni, Buenos Aires, <sup>2</sup>Hospital R. Rossi, La Plata, <sup>3</sup>Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán, Buenos Aires, <sup>4</sup>Hospital de Gastroenterología Dr. B. Udaondo, <sup>5</sup>Hospital Italiano, Buenos Aires, <sup>6</sup>Sociedad Argentina de Infectología (SADI), Buenos Aires, Argentina

**Resumen** El tratamiento antibiótico de las apendicitis agudas se decide empíricamente basándose en la información epidemiológica. Las resistencias son variables entre regiones y los datos de Argentina son escasos. En el contexto de un estudio multicéntrico, observacional, de infecciones abdominales, se efectuó el análisis de los pacientes adultos con diagnóstico de apendicitis, incorporados al estudio entre enero 2014 y junio 2015, en 16 centros de 5 provincias argentinas. El objetivo fue analizar los gérmenes aeróbicos prevalentes, su resistencia a antibióticos y el patrón de prescripción antimicrobiana. Se estudiaron 131 apendicitis. Se aislaron 184 bacterias aerobias (1.4 bacterias/episodio): *Escherichia coli* 106 (57.6%), *Klebsiella* spp 16 (8.7%), *Pseudomonas aeruginosa* 19 (10.3%), *Enterobacter* spp. 2 (1%), otros bacilos Gram negativos 5 (2.7%). *Enterococcus* spp. 16 (8.7%) y otros cocos Gram positivos 20 (10.9%). La resistencia de *E. coli* y enterobacterias a ampicilina/sulbactam fue mayor a 34% y a ciprofloxacina mayor a 31%. En cambio, la resistencia de enterobacterias a piperacilina/tazobactam fue 4.8%, a ceftriaxona 9.5% y no se halló resistencia a carbapenemes. Respecto a amikacina fue 3.6% y a gentamicina 8.2%. En función de los resultados, el uso de quinolonas o de ampicilina/sulbactam para el tratamiento de las apendicitis debiera ser desaconsejado. Los esquemas basados en aminoglucósidos debieran ser jerarquizados en función de la sensibilidad hallada y su bajo impacto en la inducción de resistencias.

**Palabras clave:** peritonitis, apendicitis, infecciones intraabdominales, resistencia antimicrobiana, sepsis abdominal

**Abstract** *Aerobic etiology of acute appendicitis in adults. Multicenter study of abdominal sepsis in Argentina.* Antibiotic treatment for acute appendicitis is empirically chosen, based on epidemiological information. Resistance rates are different between regions and there are limited data on the situation in Argentina. As a part of a multicenter, observational study of abdominal infections, we performed the analysis of adult patients diagnosed with appendicitis, enrolled in 16 centers of 5 provinces, between Jan/01/2014 and Jun/30/2015. The aim was to analyze the prevalent aerobic pathogens, their resistance rates and the antimicrobial prescription pattern. On a total of 131 appendicitis cases analyzed, we found 184 aerobic pathogens (1.4 bacteria/episode): *Escherichia coli* 106 (57.6%), *Klebsiella* spp 16 (8.7%), *Pseudomonas aeruginosa* 19 (10.3%), *Enterobacter* spp. 2 (1%), other Gram negative bacilli 5 (2.7%); *Enterococcus* spp. 16 (8.7%) and other Gram positive cocci 20 (10.9%). The resistance rate of *E. coli* and enterobacteria to ampicillin/sulbactam was greater than 34% and greater than 31% to ciprofloxacin. However, the resistance of enterobacteria to piperacillin/tazobactam was 4.8%, to ceftriaxone 9.5%, to amikacin 3.6% and 8.2% to gentamicin. No resistance to carbapenems was found. The choice of quinolones or ampicillin/sulbactam for the treatment of appendicitis should be discouraged in our context, due to the high rates of resistance found in this prevalent etiology. Aminoglycoside-based treatments should be considered, given the findings of high antibiotic susceptibility and their low impact on the induction of resistance.

**Key words:** peritonitis, appendicitis, intra-abdominal infections, antimicrobial resistance, abdominal sepsis

Las apendicitis agudas (AA) son la forma más frecuente de infección intraabdominal (IIA), con una incidencia

aproximada de 100/100 000 habitantes/año en ciertos países desarrollados<sup>1</sup>.

El tratamiento antibiótico se decide en forma empírica, al igual que en todos los cuadros de infección IIA de la comunidad, sobre la base de la información epidemiológica disponible<sup>1, 2</sup>.

La diseminación de la resistencia antibiótica llevó a que las recomendaciones internacionales sugirieran uti-

Recibido: 9-IX-2016

Aceptado: 13-XII-2016

**Dirección postal:** Pablo G. Scapellato, Unidad de Infectología y Control de Infecciones, Hospital D.F. Santojanni, Pilar 950, 1407 Buenos Aires, Argentina

e-mail: pscapel@intramed.net

lizar antibióticos de amplio espectro para el tratamiento de estas infecciones<sup>1</sup>.

En Argentina, la información microbiológica respecto a la etiología aerobia de las infecciones intraabdominales quirúrgicas es escasa.

Desde la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) se desarrolló un estudio multicéntrico, para conocer la etiología aerobia de las infecciones abdominales en pacientes adultos. Se comunican datos preliminares y parciales del estudio en función de la importancia epidemiológica que entendemos, tienen. Nuestros objetivos fueron identificar la etiología bacteriana aerobia en los cuadros de AA y establecer las tasas de resistencia de los gérmenes prevalentes a los antibióticos más frecuentemente usados. También analizamos el tipo de antibióticos (ATBs) usados en estos casos.

## Materiales y métodos

Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional, efectuado entre 1/01/2014 y 30/06/2015. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de IIA que fueron sometidos a cualquier procedimiento quirúrgico de control de foco, en 16 centros de 5 provincias, a los que se les tomó material para cultivo y con aislamiento de, al menos, una bacteria aerobia (7 centros de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2 del conurbano bonaerense, 2 del interior de la provincia de Buenos Aires, 3 de Río Negro, 1 de Tucumán y 1 de Tierra del Fuego). Se analizaron los casos de mayores de 16 años cuyo diagnóstico quirúrgico fue AA o peritonitis de origen apendicular.

Se completó una ficha epidemiológica de cada paciente. Los datos obtenidos fueron ingresados a una base de datos "on-line" generada a ese efecto. Los procedimientos de cultivo e identificación se efectuaron en el laboratorio de microbiología de cada centro, de acuerdo a criterios acordados por el Laboratorio Nacional de Referencia del Instituto Carlos Malbrán (LNR). Los aislamientos identificados como *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina, enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido o portadoras de carbapenemasas se remitieron al LNR para su confirmación.

Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS-v22.0.0, la asociación entre variables cualitativas se calculó usando el test exacto de Fischer a dos colas y considerándose de significación estadística cualquier valor de  $p \leq 0.05$ .

El protocolo fue previamente aprobado por un comité independiente de ética. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado. El estudio no recibió ningún financiamiento externo.

## Resultados

De los 367 episodios de IIA, en 16 centros de 5 provincias, 146 fueron AA y 131/146 ocurrieron en mayores de 16 años. La mediana de edad de los pacientes fue de 47 años, con un rango de 16 a 80. Los datos epidemiológicos y demográficos se presentan en la Tabla 1.

Se aislaron 184 bacterias aerobias (1.4 bacterias/episodio). Los hallazgos bacteriológicos se muestran en la Tabla 2. La sensibilidad a los antimicrobianos de las

bacterias aisladas se muestra en la Tabla 3. No existieron diferencias en las resistencias entre las distintas regiones geográficas, como se muestra en la Tabla 4.

El tratamiento empírico utilizado se basó en una sola droga con actividad contra gérmenes aeróbicos en 48 casos (36.6%) y consistió en 2 o más drogas con actividad contra gérmenes aeróbicos en el resto (73.4%).

En 126 casos se indicó tratamiento antibiótico, 5 pacientes no recibieron ninguno. En 52 casos se usaron dos o más drogas con actividad contra gérmenes aeróbicos. Las drogas activas contra bacterias aeróbicas más frecuentemente usadas fueron: gentamicina (n = 52), ampicilina (n = 37), ciprofloxacina (n = 35) y ampicilina/sulbactam (n = 33). En 50 casos (38.1%), la única droga con actividad contra gérmenes aeróbicos utilizada fue ciprofloxacina o ampicilina/sulbactam.

TABLA 1.— Datos epidemiológicos y demográficos de 131 pacientes con apendicitis agudas analizados

Variable	n (%)
Hombres	76 (58)
Comorbilidades	35 (26.7)
Antibióticos en los 90 días previos	11 (8.4)
Internación en los últimos 90 días	4 (3)
Internados en Unidad de Crónicos	2 (1.5)
Inmunodepresión	1 (0.7)
Ciudad de Buenos Aires	80 (61)
Gran Buenos Aires	17 (13)
Resto del país	34 (26)

TABLA 2.— Aislamientos bacterianos en las 131 apendicitis agudas estudiadas

Bacteria aislada	N total: 184	%
Bacilos Gram negativos	148	80.4
<i>Escherichia coli</i>	106	57.6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19	10.3
<i>Klebsiella</i> spp.	16	8.7
<i>Enterobacter</i> spp.	2	1.1
Otras enterobacterias	4	1.1
Otros bacilos Gram negativos	1	1.6
Cocos Gram positivos	36	19.6
<i>Enterococcus</i> spp	16	8.7
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0
Estafilococo coagulasa negativo	0	0
Otros cocos Gram positivos	20	10.9

TABLA 3.– Resistencia de *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas spp* y enterobacterias estudiadas en su conjunto, frente a los antibióticos habitualmente usados

	<i>E. coli</i>		<i>Klebsiella spp</i>		Enterobacterias		<i>Pseudomonas spp</i>	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%	(n)	%
Amikacina	1/97	1.1	1/11	9.1	4/113	3.6	1/19	5.2
Ampicilina	70/101	69.3	RN	N/A	RN	N/A	RN	N/A
AMS	33/96	34.4	7/14	50.0	41/113	34.3	RN	N/A
Cefalotina	15/59	25.4	3/10	30.0	21/72	29.2	RN	N/A
Ceftriaxona	8/99	8.1	3/14	31.4	11/116	9.5	RN	N/A
CIP	33/101	32.7	5/16	31.3	38/120	31.7	2/24	8.3
GEN	8/91	8.8	1/16	6.3	9/110	8.2	0/17	0
Meropenem	0/92	0.0	0/14	0.0	0/109	0.0	1/15	6.6
PTZ	2/87	2.3	3/14	21.4	5/104	4.8	1/17	5.8

Enterobacterias: incluye a todas las enterobacterias; AMS: ampicilina/sulbactam; CIP: ciprofloxacina; GEN: gentamicina; PTZ: piperacilina/tazobactam; RN: resistencia natural; N/A: no aplicable

TABLA 4.– Resistencia de enterobacterias según región geográfica

	CABA		GBA		Resto		
	(n)	%	(n)	%	(n)	%	
Amikacina	0/61	0.0	2/16	12.5	1/26	3.8	N/A
AMS	19/61	31.1	7/15	46.7	8/25	32.0	p = ns
Cefalotina	9/33	27.3	6/14	42.8	6/25	24.0	p = ns
Ceftriaxona	4/62	6.4	2/16	12.5	1/28	3.6	p = ns
CIP	23/74	31.1	5/16	31.2	6/30	20.0	p = ns
GEN	5/70	7.1	0/15	0.0	2/22	9.1	N/A
Meropenem	2/81	2.4	0/16	0.0	0/24	0.0	N/A
PTZ	3/75	4.0	2/15	13.3	1/24	4.2	p = ns

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires; GBA: Gran Buenos Aires; Resto: resto del país; AMS: ampicilina/sulbactam; CIP: ciprofloxacina; GEN: gentamicina; PTZ: piperacilina/tazobactam; N/A: no se aplicó "p"; ns: no significativo

**Discusión**

El número de estudios epidemiológicos publicados, para conocer la etiología bacteriana en las AA y sus patrones de resistencia a los antimicrobianos en pacientes adultos, es limitado.

Los hallazgos microbiológicos de este estudio aportan información para fundamentar la elección de tratamientos antibióticos empíricos en AA de adultos en Argentina.

Este estudio logró la participación de un número importante de hospitales, de distintas características, que representan a 5 provincias de Argentina, de las regiones norte, centro y sur.

Como era esperable, la mayoría de los pacientes fueron adultos jóvenes (mediana = 47 años), con una baja tasa de comorbilidades (26.7 %) y de uso antibiótico previo (< 10%).

*Escherichia coli* se aisló en 57.6 % de los casos, cocos Gram positivos, incluido *Enterococcus spp*, en 19.6% y *Klebsiella pneumoniae* en 8.7%.

Si bien las series que incluyen solamente población adulta son escasas, todas reportan que *E.coli* es el germen más prevalente, seguido por estreptococos y *Klebsiella spp*. Un estudio efectuado sobre 415 adultos con apendicitis, encontró que la prevalencia de *E.coli*, estreptococos y *Klebsiella spp* era 66.7%, 22.4% y 6% respectivamente<sup>3</sup>, en tanto otro efectuado en 277 niños, halló una prevalencia de *E.coli* y estreptococos de 27.4% y 9.8%<sup>4</sup>.

La prevalencia de *P. aeruginosa* en apendicitis oscila entre el 3.3% y 5.8%<sup>3,4</sup> en series pediátricas y de adultos. Un estudio francés efectuado sobre 234 infecciones abdominales de la comunidad, de las cuales 34% tenían origen apendicular, encontró una prevalencia de *P. aeruginosa* en 5% de los episodios<sup>5</sup>.

Un estudio efectuado en la ciudad de Buenos Aires mostró una prevalencia de *P. aeruginosa* de 7% entre 85 episodios de infecciones intraabdominales de la comunidad, estudiados en un solo centro<sup>6</sup>.

Debe destacarse que nuestra serie encontró una prevalencia de *P. aeruginosa* de 10.3%, aun cuando se trata de una enfermedad típicamente de la comunidad, en pacientes con una baja tasa de comorbilidades, que en su mayoría no habían tenido contacto reciente con el sistema de salud y de los que menos del 10% había recibido antibióticos previamente. Este hallazgo debería ser cotejado en nuevos estudios.

El hallazgo microbiológico más significativo fue el elevado índice de resistencia de *E. coli* y enterobacterias a ampicilina/sulbactam (34.4% y 34.3%, respectivamente) y a ciprofloxacina (32.7% y 31.7%).

Distintas series muestran que la resistencia de *E. coli* y otras enterobacterias, aisladas en infecciones abdominales de la comunidad, ha ido creciendo en los últimos años, situándose en valores similares a los nuestros. Un gran estudio multicéntrico francés, publicado en 2009, efectuado en pacientes con infecciones abdominales quirúrgicas, encontró que en los casos definidos como "de la comunidad", la resistencia de *E. coli* a ciprofloxacina y amoxicilina/clavulanato fue de 5% y 22% respectivamente, en tanto que la resistencia de *Klebsiella* spp a las mismas drogas fue de 0% y 20%<sup>5</sup>. Otro ensayo, efectuado sobre 415 apendicitis de adultos con cultivos positivos, describió claramente el incremento en las resistencias a lo largo del tiempo, mostrando que la resistencia a quinolonas de *E. coli* creció de 10.6% en 2000, a 35% en 2010, en tanto que la resistencia a ampicilina/sulbactam se mantuvo estable, en el orden del 60%<sup>7</sup>.

Por otro lado, es reconocida la diferencia geográfica que existe en los patrones de resistencia antimicrobiana. Paterson y col, en un estudio multicéntrico internacional, efectuado sobre 5658 aislamientos bacterianos aeróbicos de infecciones abdominales, encontró que la resistencia a ciprofloxacina era de 22.2% para un total de 2620 cepas de *E. coli* estudiadas, pero que alcanzaba 29.3% en las cepas provenientes de América Latina, y solo 9.6% en las de EE.UU.<sup>8</sup>.

Morganti y col., describieron una resistencia a la ampicilina/sulbactam y a la ciprofloxacina del orden del 16% y 37% respectivamente, entre las 68 cepas de *E. coli* aisladas en 85 episodios de infección intraabdominal de la comunidad, en la ciudad de Buenos Aires<sup>6</sup>.

Si bien no hallamos diferencias bacteriológicas significativas entre regiones del país, el estudio mostró diferencias con otras series. Esto significa un aporte de nuestro estudio, de información no disponible hasta el momento.

Es de destacar que la tasa de resistencia a cefalosporinas de tercera generación, carbapenemes, piperacilina/tazobactam y aminoglucósidos en las enterobacterias estudiadas, se situó debajo del 10%, en consonancia con

lo descrito por Morganti y col en un estudio efectuado en un hospital de la ciudad de Buenos Aires<sup>6</sup>.

Nuestro estudio mostró que 50/131 (38.2%) casos fueron tratados con ampicilina/sulbactam o ciprofloxacina como únicas drogas con actividad contra bacterias aeróbicas, antibióticos para los que las enterobacterias aisladas mostraron un nivel de resistencia superior al 30%.

Es conocida la importancia que tienen los gérmenes anaerobios en la patogenia de la apendicitis. Todas las recomendaciones de tratamiento sostienen la necesidad de efectuar una terapia que combine cobertura frente a enterobacterias y gérmenes anaerobios colónicos<sup>1,2</sup>. Se decidió no estudiar las bacterias anaerobias involucradas en estos episodios, ya que existen estudios locales que aportan datos de sensibilidad en este grupo de bacterias, que pueden ser utilizados para decidir el esquema de tratamiento<sup>9</sup>.

El fenómeno de la resistencia a los antimicrobianos es un problema de trascendencia global y los datos epidemiológicos son esenciales para adecuar los tratamientos empíricos en este tipo de infecciones. Recientemente fue publicada una completa revisión del tema que enfatiza la necesidad de uso de esquemas adecuados<sup>10</sup>.

Nuestros resultados nos llevan a plantear la necesidad de reconsiderar los esquemas de antibióticos indicados para AA. Los datos de resistencia que se aportan desalientan el uso de ampicilina/sulbactam y de quinolonas para su tratamiento. Del mismo modo, es conocido el impacto epidemiológico negativo que tiene la utilización de cefalosporinas de tercera generación en la flora institucional, así como la necesidad de maximizar los esfuerzos para preservar antimicrobianos como piperacilina/tazobactam y carbapenemes en enfermedades de relativamente alta frecuencia, cuando existen alternativas útiles.

En este contexto, considerando que la resistencia hallada para aminoglucósidos fue menor al 10% y habida cuenta de que la evidencia actual marca una tendencia en el acortamiento de los tratamientos antibióticos en las infecciones intraabdominales<sup>11</sup>, reduciendo así el riesgo de toxicidad renal, proponemos el uso de aminoglucósidos acompañados por una droga con actividad anti-anaerobia, como metronidazol u ornidazol, para el tratamiento empírico de las AA en nuestro medio.

**Agradecimientos:** Grupo PANSAA: Clínica Viedma/Sanatorio Austral, Viedma: Ralli H. (IP). Hospital Alemán, CABA: García Posada M., Sánchez A.V. (IP). Hospital Churrucavisca, CABA: Pasquini A. (IP). Hospital de Agudos D.F. Santojanni, CABA: Alfonso C., Errea S. (IP), Ormazábal C. Hospital de Agudos E.Tornú, CABA: Arena M., Gilda A., Longo L., Molina A., Rodríguez V. (IP), Russo Lacerna D. Hospital de Gastroenterología Dr.B. Udaondo, CABA: Broto C., Seriani S. Hospital Gandulfo, Lomas de Zamora: Etchegoyen M. (IP). Hospital Interzonal General de Agudos Evita, Lanús: Di Líbero E., Gañete M. (IP), Pérez M., Togneri A. Hospital Italiano, CABA: De Paz M., Mazzini F, Smud A., Stank V. Hospital Regional de Ushuaia, Ushuaia: Arévalo M., Ballatore L., Basombrio A. (IP), Bellone L., Boutoureira M., Guglielmi

C., Martinelli P., Ortube D., Ravasi C. Hospital Rossi, La Plata; Berton G. Hospital Santamarina, Tandil; Gentile J. (IP), Mercape M. Hospital Zatti, Viedma; Alonso I., Aparicio M. (IP), Barrera M., Rivollier G., Stafforini G. Hospital Zenón Santillán, S.M. de Tucumán; Estrella C., Gallegos López E., Puig C., Recúpero G., Segovia R., Valdez N. (IP), Yoldes C. Laboratorio Nacional de Referencia en Resistencia a los Antimicrobianos INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán. Sanatorio Anchorena, CABA; Scapellato J. Sanatorio Méndez, CABA; Fernández G., Landaburu M., López-Furst M. (IP), Puentes T., Torres C., Zarlenga L. Sanatorio San Carlos, San Carlos de Bariloche; Spinelli F. (IP).

IP: Investigador Principal

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Solomkin J, Mazuski J, Bradley J, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133-64.
2. Bhangu A, Søreide K, Di Saveiro S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2015; 386: 1278-87.
3. Jeon HG, Ju HU, Kim GY, Jeong J, Kim M-H, Jun J-B. Adults with community-acquired perforated appendicitis. *PLoS ONE* 2014; 9: e111144.
4. Richardsen I, Scøb DS, Ulmer TF, et al. Etiology of appendicitis in children: The role of bacterial and viral pathogens. *J Invest Surg* 2016; 29: 74-9.
5. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIA study. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 785-94.
6. Morganti L, Córdova E, Cassini E, et al. Sensibilidad antimicrobiana de bacilos gramnegativos de infecciones intraabdominales de la comunidad en un hospital de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. *Rev Esp Quimioter* 2016; 29: 202-5.
7. Jeon HG, Ju HU, Kim GY, Jeong J, Kim MH, Jun JB. Bacteriology and changes in antibiotic susceptibility in adults with community-acquired perforated appendicitis. *PLoS ONE* 2014; 9: e111144.
8. Paterson DL, Rossi F, Baquero F, et al. *In vitro* susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 965-73.
9. Legaria MC, Bianchini HM, Castello L, et al. Primer consenso argentino para el estudio de la sensibilidad in vitro a los antimicrobianos de las bacterias anaerobias de importancia clínica en humanos. *Rev Argent Microbiol* 2011; 43: 51-66.
10. Sartelli M, Weber DG, Ruppe E, et al. Antimicrobials: a global Alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA) *World J Emerg Surg* 2016; 11: 33.
11. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1996-2005.

----

De manera que nos inventamos nuestros recuerdos, que es igual que decir que nos inventamos a nosotros mismos, porque nuestra identidad reside en la memoria, en el relato de nuestra biografía. Por consiguiente, deberíamos deducir que los humanos somos, por encima de todo, novelistas, autores de una única novela cuya escritura nos lleva toda la existencia y en la que no reservamos el papel protagonista. Es una escritura, eso sí, sin texto físico, pero cualquier narrador profesional sabe que se escribe, sobre todo, dentro de la cabeza. Es un runrún creativo que te acompaña mientras conduces, cuando paseas al perro, mientras estás en la cama intentando dormir. Uno escribe todo el rato.

Rosa Montero

La loca de la casa. 1ª. ed. Buenos Aires: Aguilar, Altea, Taurus, Alfaguara. 2007, p 11