

Incidencia de microorganismos en hemocultivos procesados en un hospital del estado Zulia y su resistencia a los agentes antimicrobianos

Incidence of Microorganisms in Blood Cultures Processed at a Hospital in the State of Zulia and Resistance to Antimicrobial Agents

**Paz-Montes América¹,
Fuenmayor-Boscán Alisbeth²,
Sandra-Toledo Lisette^{1*}, Piña-Reyes Eyilde¹,
López-Dávila María³, Navarro-López Paula³**

¹Cátedra Práctica Profesional de Bacteriología, Centro de Referencia Bacteriológica, Hospital Universitario de Maracaibo, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. *lsandreat@gmail.com

²Cátedra Bacteriología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. ³Licenciada en Bioanálisis. Universidad del Zulia.

Resumen

Las infecciones del torrente sanguíneo causan una importante morbi-mortalidad en todo el mundo. Para conocer la incidencia de los principales microorganismos aislados de hemocultivos y su resistencia antimicrobiana en un hospital universitario, se revisaron los informes de 31.486 hemocultivos procesados desde enero de 2008 a diciembre de 2012. El porcentaje de hemocultivos positivos fue de 9,49%, el mayor número se obtuvo en las unidades de cuidados intensivos (36,22%). Se aislaron 3.054 microorganismos, 67,62% Gram positivos, 25,51% Gram negativos, 6,84% levaduras y 0,03% anaerobios estrictos. Los microorganismos predominantes fueron *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Tanto *S. aureus* como las especies coagulasa negativa mostraron alta resistencia a oxacilina (72,0% y 88,9%, respectivamente) y sensibilidad a vancomicina. Un 26,4% de los enterococos (casi exclusivamente *E. faecium*) fueron resistentes a vancomicina. *Acinetobacter baumannii* y *K. pneumoniae* mostraron un alto porcentaje de resistencia a los antibióticos. En general, la mayo-

Recibido: 16-11-14 / Aceptado: 02-04-15

ría de los microorganismos mostró un aumento progresivo de la resistencia a los antimicrobianos durante el quinquenio estudiado. Es necesario revisar y adecuar las políticas hospitalarias para el uso de antibióticos y reforzar las medidas de control del paciente infectado.

Palabras clave: Hemocultivo, bacteriemia, fungemia, resistencia antimicrobiana.

Abstract

Bloodstream infections cause significant morbidity and mortality worldwide. To determine incidence of the main microorganisms isolated from blood cultures and their antimicrobial resistance in a university hospital, 31,486 blood culture reports processed from January, 2008, to December, 2012, were reviewed. The percentage of positive blood cultures was 9.49%; the highest number was obtained in intensive care units (36.22%). 3,054 microorganisms were isolated: 67.62% Gram positive, 25.51% Gram negative, 6.84% yeast and 0.03% strict anaerobes. The predominant organisms were coagulase-negative *Staphylococcus*, *S. aureus*, *Candida* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. Both, *S. aureus* and the coagulase-negative species showed high resistance to oxacillin (72.0% and 88.9%, respectively) and sensitivity to vancomycin. A 26.4% of enterococci (*E. faecium* almost exclusively) were resistant to vancomycin. *Acinetobacter baumannii* and *K. pneumoniae* showed a high rate of resistance to the tested antibiotics. Overall, most of the microorganisms showed a progressive increase in antimicrobial resistance during the five years studied. It is necessary to review and adjust hospital policies for antibiotic use and strengthen control measures for the infected patient.

Keywords: Blood culture, bacteremia, fungemia, antimicrobial resistance.

Introducción

Las infecciones del torrente sanguíneo causan una significativa morbilidad y mortalidad en todo el mundo y su incidencia ha aumentado en los últimos años, acompañada de cambios epidemiológicos, etiológicos y clínicos. Esta problemática se asocia a numerosas consecuencias desfavorables para el paciente, tales como la prolongación de la permanencia hospitalaria, el incremento de los costos y de la tasa de mortalidad (1-3).

Un amplio espectro de agentes bacterianos puede ser recuperado a partir de las infecciones del torrente sanguíneo, en función de variaciones geográficas y de las características particulares de cada centro asistencial. Las infecciones fúngicas sistémicas también constituyen actualmente una complicación importante en el ámbito hospitalario, espe-

cialmente en pacientes inmunocomprometidos o gravemente enfermos, con una mortalidad que supera el 55% (4). Adicionalmente, diversos reportes señalan un cambio en la tendencia de la distribución de las especies involucradas, con un incremento de levaduras diferentes de *Candida albicans* (5-6).

El cuadro clínico y la evolución en los pacientes que presentan un hemocultivo positivo son muy heterogéneos y dependen de múltiples factores (2, 7). En cualquier caso, el reconocimiento clínico temprano, la rápida detección de los agentes patógenos y el inicio oportuno de una terapia antimicrobiana adecuada, son aspectos esenciales en el tratamiento de estas infecciones (8).

Por todo esto, el hemocultivo, tiene un importante rol diagnóstico y pronóstico, ya que constituye básicamente el único método de laboratorio accesible para la detección de

microorganismos en sangre, cuando se sospecha su presencia en pacientes con o sin foco obvio de infección. Esto permite reafirmar al clínico sobre la terapia empírica elegida o bien, optar por otro tratamiento antimicrobiano que sea adecuado, según la susceptibilidad particular del microorganismo aislado, lo que reduce las consecuencias del mal uso de los agentes antimicrobianos, que fundamentalmente conduce a la selección de microorganismos resistentes y a elevar excesivamente los costos de los tratamientos (2, 9). De allí, la necesidad de que las guías para el manejo empírico de las infecciones del torrente sanguíneo, desarrolladas para cubrir la necesidad de proporcionar rápidamente esquemas antibióticos exitosos, sean revisadas y actualizadas periódicamente, en base a información detallada sobre la prevalencia local de los agentes patógenos y su resistencia a los antimicrobianos (2, 10).

El objetivo de este estudio fue describir la incidencia de los microorganismos en hemocultivos y su resistencia a los antimicrobianos, en un hospital universitario del estado Zulia-Venezuela, durante un periodo de cinco años (2008-2012), con la finalidad de proporcionar a los clínicos herramientas para un tratamiento antimicrobiano empírico efectivo, que contribuya a la disminución de la tasa de mortalidad asociada a las infecciones del torrente sanguíneo en la región y a contener la evolución de la resistencia microbiana en esta institución.

Materiales y métodos

Población de estudio

Criterios de inclusión y exclusión. Se realizó un estudio retrospectivo de tipo descriptivo y longitudinal. Se revisaron los resultados de los hemocultivos realizados a niños

y adultos, desde enero de 2008 a diciembre de 2012, en un hospital universitario ubicado en el estado Zulia-Venezuela. Los hemocultivos múltiples correspondientes a un mismo paciente y positivos para diferentes agentes microbianos, fueron incluidos si correspondían a varios episodios de bacteriemia ocurridos a lo largo de un lapso de tiempo. Se excluyeron los hemocultivos repetidos con iguales resultados (el mismo microorganismo, con el mismo patrón de susceptibilidad a los antimicrobianos, en el mismo paciente) y los hemocultivos positivos para probables agentes colonizantes de piel o contaminantes ambientales, tales como, especies de *Propionibacterium*, *Corynebacterium* y *Staphylococcus coagulasa negativa* (SCN), cuando estos fueron aislados sólo a partir de uno de los dos frascos de cultivo inoculados (en el caso de pacientes adultos) o cuando se aislaron diferentes especies de estos microorganismos en hemocultivos simultáneos.

Procesamiento de los hemocultivos

Las muestras sanguíneas fueron analizadas mediante el sistema BacT/ALERT (BioMérieux®), siguiendo las recomendaciones del fabricante. Una vez detectado un frasco como positivo, se realizó una tinción de Gram y se sub-cultivó en los medios de Agar Sangre y Agar Gelosa Chocolate (incubación a 35°C, en 5-10% CO₂, durante 48 h), Agar Mac-Conkey, Agar Sabouraud (incubación en atmósfera aeróbica, a 35°C las primeras 24 horas y a temperatura ambiente 24 horas adicionales). Placas de Agar Sangre Anaerobiosis (incubadas por 48-96 horas en anaerobiosis), se incluyeron sólo en el subcultivo de frascos anaeróbicos positivos, cuando el subcultivo inicial para gérmenes aerobios y anaerobios facultativos resultó negativo (11-12).

Identificación microbiana y pruebas de susceptibilidad

Se utilizaron métodos convencionales de identificación bioquímica (12-13) y, en algunos casos, el equipo automático VITEK 2 (BioMérieux®). Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se efectuaron por el método de difusión con discos y/o usando el sistema VITEK 2 (BioMérieux®), de acuerdo a la disponibilidad del centro asistencial. La susceptibilidad a los antimicrobianos fue interpretada en términos cualitativos (sensible, intermedio o resistente) para facilitar la orientación terapéutica. Para los diferentes microorganismos se utilizaron los antimicrobianos y las especificaciones técnicas sugeridos por el Instituto de Estándares de Laboratorios Clínicos (CLSI) (14). Los resultados obtenidos para vancomicina en especies de *Staphylococcus* y *Enterococcus* fueron verificados en placas de infusión cerebro corazón suplementadas con 6 µg/mL del antibiótico (técnica de agar screening de vancomicina). Para las especies de *Candida*, se empleó el método de difusión con discos modificado para levaduras, en placas de agar Müller-Hinton con glucosa al 2% y 0,5 µg/mL de azul de metileno (GMB) y/o usando el sistema VITEK 2 (BioMérieux®), de acuerdo a la disponibilidad del centro asistencial, siguiendo los lineamientos del CLSI (14) y del Comité Europeo para Pruebas de Susceptibilidad a los Agentes Antimicrobianos (EUCAST) (15).

Análisis estadístico

Para el registro de la información, el estudio descriptivo de las variables estudiadas y la determinación de número (n°) y porcentaje (%) de cepas resistentes a los antimicrobianos, se utilizó el programa Whonet™ Versión 5,6 (World Health Organization).

Resultados

Durante el período enero de 2008-diciembre de 2012 se procesaron 31.486 hemocultivos en la institución de salud referida y 3.862 fueron reportados como positivos (12,27%). De éstos, se excluyeron 872 (22,58%), considerados contaminados o repetidos de acuerdo a los criterios microbiológicos establecidos para este estudio. En definitiva, 2.990 cultivos positivos se atribuyeron a probables episodios de bacteriemia, lo que redujo el porcentaje de positividad a 9,49%, cifra en la cual estarán basados los resultados subsiguientes. La distribución de estos hemocultivos durante el quinquenio de estudio, así como el número y tipo de microorganismos aislados de ellos, se detallan en la Tabla 1. La mayoría de los hemocultivos fueron monomicrobianos, obteniéndose cultivos mixtos sólo en 63 casos (2,11%), por lo que en total se aislaron 3.054 microorganismos, con predominio de bacterias Gram positivas (67,62%), cuya frecuencia superó 2,6 veces la de los gérmenes Gram negativos (25,51%). Se encontró un porcentaje importante de fungemias (6,84%). Sólo se obtuvo un aislamiento anaerobio estricto (0,03%) (*Gemella morbillorum*).

Las bacterias Gram positivas predominaron tanto en los pacientes hospitalizados como en los no hospitalizados (Tabla 2). El mayor número de aislamientos Gram negativos se obtuvo también a partir de pacientes hospitalizados y especialmente de los recluidos en UCI, pero sin llegar a sobrepasar la incidencia de las bacterias Gram positivas en esos servicios. Las levaduras presentaron una distribución similar a la de los Gram negativos, siendo su aislamiento muy infrecuente en los pacientes referidos por los servicios de emergencia y consulta externa.

Tabla 1. Características microbiológicas de los hemocultivos positivos. Periodo 2008-2012.

Características microbiológicas de los hemocultivos	Años					Periodo 2008-2012
	2008	2009	2010	2011	2012	
Nº de hemocultivos procesados	5698	6943	6039	3941	8865	31486 (100,0)
Nº de hemocultivos positivos	548	670	489	282	1001	2990 (9,49)
Nº de hemocultivos monomicrobianos	535	660	477	275	980	2927 (97,89)
Nº de hemocultivos polimicrobianos	13	10	12	7	21	63 (2,11)
Nº de microorganismos aislados	561	681	501	289	1022	3054 (100)
Tipos de microorganismos:						
Gram positivos	422	546	336	200	561	2065 (67,62)
Gram negativos	136	128	144	72	299	779 (25,51)
Levaduras	2	7	21	17	162	209 (6,84)
Anaerobios	1	-	-	-	-	1 (0,03)

Las cifras entre paréntesis corresponden a porcentajes.

Al analizar las especies microbianas identificadas, el grupo de los SCN y *S. aureus* resultaron los más prevalentes (Figura 1). Los SCN representaron casi la mitad del total de aislamientos (48,66%), ocupando el primer lugar en frecuencia durante todo el período estudiado. *Staphylococcus aureus* ocupó el segundo lugar (11,43%), excepto en 2012, cuando fue desplazado al cuarto lugar por especies de levaduras del género *Candida* y *K. pneumoniae* (6,78% y 6,75%, respectivamente). Este último, resultó el bacilo Gram negativo más frecuentemente aislado.

Algunas cepas de levaduras no pudieron ser identificadas hasta el nivel de especie. Entre las cepas identificadas, *C. haemulonii* se erigió como especie predominante (38,6%), a expensas de un incremento marcado en su frecuencia de aislamientos durante 2012; en segundo lugar se encontró *C. albicans* (18,2%) seguida por *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* (7-11%). En cuanto a *Enterococcus* spp. a pesar de que su frecuencia disminuyó de 9,06% en 2008 a un 4% durante los años subsiguientes, terminó ubicándose en el quinto lu-

gar durante el periodo de estudio (5,21%), siendo *E. faecium* la especie más aislada (57,9% del total de aislamientos del género), seguida por *E. faecalis* (37,7%). Por su parte, *A. baumannii*, *E. coli* y *P. aeruginosa*, que ocuparon el sexto, séptimo y octavo lugar en frecuencia (4,58%, 4,45% y 2,69%, respectivamente), se mantuvieron relativamente estables a través del quinquenio. Los 8 grupos de microorganismos antes mencionados representaron el 90,5% del total de los aislamientos obtenidos, el resto correspondió a una amplia variedad de especies bacterianas (alrededor de 50) encontradas con una frecuencia muy baja (datos no mostrados).

Tanto en los pacientes hospitalizados como en los no hospitalizados se identificaron los mismos microorganismos, pero con importantes diferencias en la frecuencia de cada uno de ellos (Figura 2). Así, el número de aislamientos correspondientes a SCN y *S. aureus* resultó bastante proporcional en ambos grupos y sólo ligeramente superior entre los pacientes no hospitalizados, mientras que el resto de los microorganismos predominó

Tabla 2. Distribución de los tipos de microorganismos aislados en los diferentes servicios hospitalarios. Periodo 2008-2012.

Servicios	Tipo de microorganismo			Total Nº (%)
	Gram+	Gram -	Levaduras	
Hospitalización	954	554	195	1704* (55,8)
UCI:	587	362	158	1108 (36,3)
Neonatología	172	55	36	263 (8,6)
UCI-Pediatría	160	126	76	362 (11,9)
UCI-Adultos	255	181	46	482 (15,8)
Otros servicios:	367	192	37	596 (19,5)
Cirugía	26	17	6	49 (1,6)
Diálisis	32	17	2	51 (1,7)
Medicina Interna	61	39	6	106 (3,5)
Nefrología	9	1	-	10 (0,3)
Neurología	7	-	1	8 (0,3)
Pediatría	231	110	22	363 (11,9)
Traumatología	-	2	-	2 (0,1)
Urología	1	6	-	7 (0,2)
No Hospitalizados	1111	225	14	1350 (44,2)
Consulta externa Pediátrica	113	27	4	144 (4,7)
Consulta externa de Adultos	27	20	-	47 (1,5)
Emergencia Pediátrica	809	120	4	933 (30,6)
Emergencia de Adultos	121	48	5	174 (5,7)
Observación Pediátrica	24	4	1	29 (0,9)
Observación de Adultos	1	1	-	2 (0,1)
Epidemiología	3	4	-	7 (0,2)
Triaje de Pediatría	13	1	-	14 (0,5)
Todos los servicios	2065	779	209	3054* (100)

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. *La cifra incluye el único aislamiento anaerobio estricto, obtenido en UCI-adultos.

en los hemocultivos provenientes de pacientes hospitalizados.

Las Tablas 3 al 6 muestran las cifras de resistencia para los principales microorganismos aislados de los hemocultivos, durante el periodo estudiado. En cuanto a los Gram positivos (Tabla 3), los SCN, presentaron una elevada resistencia global a oxacilina

(88,9%) y eritromicina (74,6%). Para clindamicina, la resistencia aumentó progresivamente de 27,7% en 2008 hasta niveles cercanos al 54% en 2012, promediando una resistencia de 38,3% en el quinquenio. Sólo en 16 cepas (1,1%) se detectó resistencia inducible a clindamicina (Prueba D +, datos no mostrados). En general, los SCN superaron en resis-

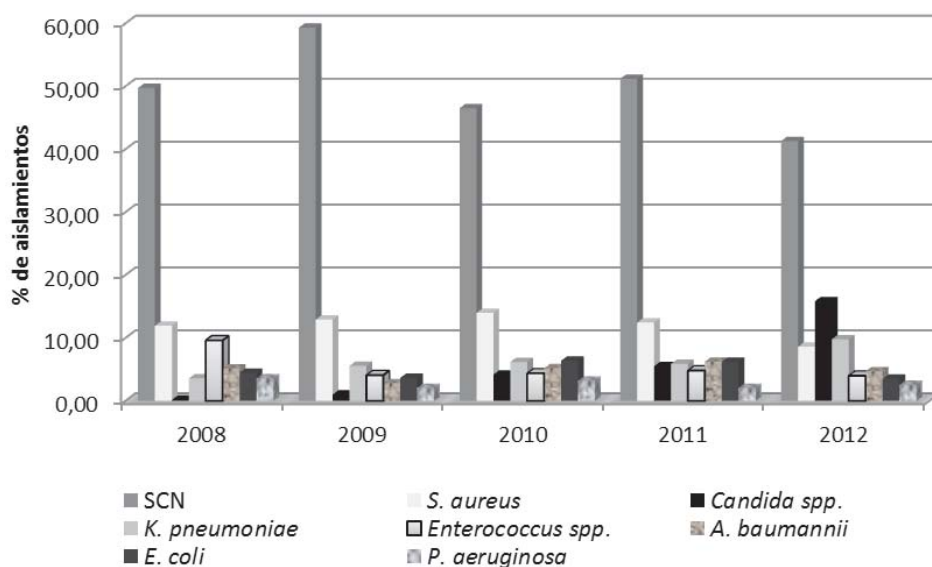
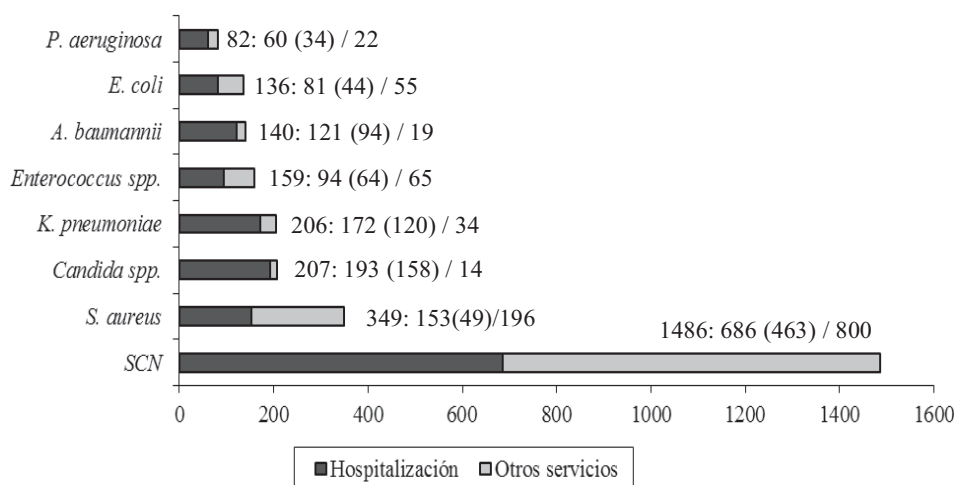


Figura 1. Comparación de la incidencia anual de los 8 microorganismos más frecuentemente aislados en hemocultivos. Periodo 2008-2012.



Las cifras indican el número total de cepas: nº obtenido de pacientes hospitalizados (fracción correspondiente a pacientes recluidos en UCI) / nº de aislamientos en pacientes no hospitalizados.

Figura 2. Distribución de los 8 microorganismos más frecuentes en hemocultivos, por tipo de servicio hospitalario. Periodo 2008-2012.

tencia a las cepas de *S. aureus*, durante todo el periodo de estudio y para todos los antimicrobianos probados. La resistencia global a oxacilina, eritromicina y clindamicina alcanzó en *S. aureus* 72,0%, 39,0% y 17,4%, respectivamente. Sólo el 1,8% de los aislamientos dio positiva la Prueba D (datos no mostrados). No se evidenció resistencia a vancomi-

cina, ni a antibióticos de más reciente uso, como el linezolid, entre las especies de estafilococos. En el género *Enterococcus*, la tasa de resistencia global a penicilina y ampicilina fue del 50%. Se obtuvo un 26,4% de cepas resistentes a vancomicina, correspondientes casi exclusivamente a la especie *E. faecium* (datos no mostrados por especie).

Tabla 3. Resistencia a los agentes antimicrobianos en cocos Gram positivo. Periodo 2008-2012.

Agentes antimicrobianos	Años					Periodo 2008-2012
	2008	2009	2010	2011	2012	
Penicilina						
SCN	264 (96,4)	397 (98,5)	221 (97,8)	126 (96,9)	295 (98,3)	1303 (97,8)
<i>S. aureus</i>	67 (100)	85 (97,7)	66 (95,7)	33 (100)	66 (94,3)	317 (97,2)
<i>Enterococcus</i> spp.	27 (51,9)	13 (46,4)	11 (55,0)	6 (66,7)	6 (42,9)	63 (51,2)
Oxacilina						
SCN	239 (89,2)	348 (87,4)	183 (82,4)	132 (90,4)	360 (93,5)	1262 (88,9)
<i>S. aureus</i>	49 (73,1)	57 (65,5)	46 (68,7)	29 (82,9)	56 (76,7)	237 (72,0)
Ampicilina						
<i>Enterococcus</i> spp.	23 (43,4)	15 (55,6)	8 (42,1)	5 (45,5)	20 (62,5)	71 (50,0)
Rifampicina						
SCN	20 (7,9)	28 (7,1)	9 (5,9)	19 (14,6)	9 (8,3)	85 (8,2)
<i>S. aureus</i>	0 (0,0)	6 (7,1)	2 (2,9)	1 (3,1)	4 (7,4)	13 (4,3)
<i>Enterococcus</i> spp.	28 (66,7)	16 (66,7)	7 (53,85)	6 (85,7)	3 (42,9)	60 (64,5)
Ciprofloxacina						
SCN	96 (35,0)	165 (42,4)	94 (42,0)	41 (32,0)	209 (54,7)	605 (43,3)
<i>S. aureus</i>	13 (19,7)	11 (12,8)	16 (22,9)	9 (25,0)	11 (15,0)	60 (18,1)
<i>Enterococcus</i> spp.	5 (33,3)	8 (36,4)	2 (33,3)	2 (28,6)	12 (36,4)	29 (34,9)
Levofloxacina						
SCN	62 (24,1)	143 (36,5)	46 (29,7)	28 (22,6)	39 (35,8)	318 (30,7)
<i>S. aureus</i>	10 (15,4)	7 (8,2)	8 (11,9)	4 (11,8)	2 (3,6)	31 (10,1)
<i>Enterococcus</i> spp.	2 (28,6)	5 (26,3)	6 (42,9)	1 (100)	4 (50,0)	18 (36,7)
Eritromicina						
SCN	196 (71,0)	297 (74,3)	159 (69,1)	111 (79,3)	305 (79,2)	1068 (74,6)
<i>S. aureus</i>	29 (43,3)	29 (33,7)	32 (46,4)	11 (30,6)	29 (38,7)	130 (39,0)
<i>Enterococcus</i> spp..	29 (67,4)	12 (60,0)	NP	5 (100)	23 (71,9)	69 (69,0)
Vancomicina						
SCN	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>S. aureus</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Enterococcus</i> spp.	12 (22,6)	6 (22,2)	4(18,2)	6 (42,9)	11 (34,4)	*39 (26,4)
Linezolid						
SCN	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>S. aureus</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Enterococcus</i> spp.	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (14,3)	1 (3,7)	3 (5,7)

Tabla 3. (Continuación)

Agentes antimicrobianos	Años					Periodo 2008-2012
	2008	2009	2010	2011	2012	
Clindamicina						
SCN	77 (27,7)	135 (33,5)	79 (34,7)	54 (38,6)	201 (53,5)	546 (38,3)
<i>S. aureus</i>	11 (16,4)	13 (14,9)	17 (24,3)	7 (19,4)	10 (13,5)	58 (17,4)
Amicacina						
SCN	50 (19,5)	98 (25,0)	23 (15,1)	24 (18,5)	75 (24,3)	270 (21,8)
<i>S. aureus</i>	12 (18,5)	7 (8,1)	14 (20,9)	1 (100)	5 (7,0)	39 (13,5)
Gentamicina						
SCN	123 (45,4)	190 (47,3)	88 (38,4)	50 (34,5)	184 (48,0)	635 (44,4)
<i>S. aureus</i>	23 (34,9)	17 (19,3)	16 (23,5)	1 (100)	15 (20,0)	72 (24,2)
T/Sulfametoxazol						
SCN	164 (59,9)	259 (66,2)	129 (55,8)	92 (63,9)	254 (65,6)	898 (62,9)
<i>S. aureus</i>	7 (10,8)	7 (8,2)	4 (5,7)	5 (14,7)	18 (24,0)	41 (12,5)

SCN: estafilococos coagulasa negativa. T/sulfametoxazol: trimetoprim/sulfametoxazol. Las cifras indican el número de cepas resistentes. Los números entre paréntesis corresponden al porcentaje de resistencia, calculado en base al número de cepas a las que se le probó cada antibiótico. NP: cepas no probadas frente a eritromicina.

*: Se excluyeron 2 aislamientos de *E. gallinarum* (uno en 2008 y uno en 2010) y 1 de *E. avium* (en 2008) por tener resistencia intrínseca a Vancomicina.

En cuanto a los gérmenes Gram negativos (Tablas 4 y 5), *A. baumannii* mostró una tendencia al incremento en la resistencia a la mayoría de los antimicrobianos probados, resultando el microorganismo con mayor resistencia durante el quinquenio. En esta especie se detectó un elevado porcentaje de resistencia a las cefalosporinas (superior al 80%), a los carbapenemas y a las quinolonas (superior al 70%, respectivamente). El incremento en la resistencia durante el periodo de estudio fue más acentuado para los carbapenemas y menos evidente para los aminoglicósidos. Las tasas más altas de resistencia frente a los betalactámicos correspondieron a cefotaxima (97,5%) y ceftriaxona (93,1%), siendo un poco menor para cefepima (75,6%) y piperacilina/tazobactam (79,1%) (Tabla 4).

Por su parte, *K. pneumoniae* también presentó una alta tasa de resistencia a los anti-

bióticos probados durante el quinquenio (la segunda más alta en este estudio) (Tabla 5). Durante 2012 las cepas de esta especie presentaron un incremento en la resistencia a una variedad de antibióticos. Además, de las 206 cepas de esta especie obtenidas durante el período de estudio, 34 (16,5%) fueron productores de enzimas β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y 31 (15%) de enzimas carbapenemasas (KPC) (datos no mostrados).

En *E. coli* las cifras de resistencia fueron inferiores a las exhibidas por *K. pneumoniae* (Tabla 5). Para amicacina y gentamicina la resistencia se duplicó entre 2011 y 2012, con respecto a la encontrada en 2008, pero aun así el porcentaje global de resistencia a los aminoglicósidos fue inferior al 33%. Destacó un desarrollo progresivo de la resistencia a ciprofloxacina y levofloxacina, alcanzando cifras de 49,2% y 39,8%, respectivamente. No

Tabla 4. Resistencia a los agentes antimicrobianos exhibida por los bacilos Gram negativo no fermentadores de la glucosa más frecuentemente aislados. Periodo 2008-2012.

Antimicrobianos	Años					Periodo 2008-2012
	2008	2009	2010	2011	2012	
<i>Acinetobacter baumannii</i>						
Ampicilina/Sulbactam	17 (58,6)	5 (26,3)	8 (34,8)	12 (66,7)	29 (69,1)	71 (54,2)
Piperacilina/Tazobactam	18 (64,3)	13 (68,4)	19 (76,0)	17 (94,4)	39 (88,6)	106 (79,1)
Ceftazidima	20 (74,1)	15 (78,9)	19 (82,6)	17 (94,4)	38 (90,5)	109 (84,5)
Ceftriaxona	19 (90,5)	13 (86,7)	16 (100)	12 (92,3)	7 (100)	67 (93,1)
Cefotaxima	26 (96,3)	18 (94,7)	22 (95,7)	16 (100)	35 (100)	117 (97,5)
Cefepima	22 (75,9)	10 (52,6)	18 (72,0)	15 (88,2)	34 (82,9)	99 (75,6)
Imipenem	22 (75,9)	9 (47,4)	15 (62,5)	14 (77,8)	34 (80,9)	94 (71,2)
Meropenem	23 (82,1)	6 (40,0)	8 (66,7)	16 (94,1)	27 (69,2)	80 (72,1)
Amicacina	18 (69,2)	10 (52,6)	13 (56,5)	15 (88,2)	17 (40,5)	73 (57,5)
Gentamicina	23 (79,3)	9 (47,4)	14 (58,3)	15 (83,3)	27 (64,3)	88 (66,7)
Ciprofloxacina	19 (70,4)	9 (47,4)	16 (69,6)	13 (72,2)	38 (88,4)	95 (73,1)
Levofloxacina	14 (70,0)	5 (33,3)	10 (66,7)	11 (84,6)	33 (84,6)	73 (71,6)
Minociclina	-	-	-	2 (22,2)	8 (30,8)	10 (19,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>						
Piperacilina/Tazobactam	3 (15,0)	2 (14,3)	4 (25,0)	2 (33,3)	10 (47,6)	21 (27,3)
Ceftazidima	4 (20,0)	4 (28,6)	4 (25,0)	2 (33,3)	12 (57,1)	26 (33,8)
Cefepima	3 (15,0)	1 (7,1)	3 (18,8)	0 (0,0)	8 (38,1)	15 (19,5)
Aztreonam	3 (15,8)	2 (15,4)	1 (7,1)	0 (0,0)	2 (14,3)	8 (12,1)
Imipenem	2 (10,0)	5 (35,7)	9 (56,3)	2 (33,3)	12 (57,1)	30 (38,9)
Meropenem	2 (10,0)	2 (15,4)	6 (54,6)	2 (40,0)	12 (66,7)	24 (35,8)
Amicacina	1 (5,3)	3 (21,4)	5 (31,3)	2 (33,3)	11 (52,4)	22 (28,9)
Gentamicina	1 (5,0)	2 (14,3)	4 (25,0)	1 (16,7)	9 (42,9)	17 (22,1)
Ciprofloxacina	3 (15,8)	3 (21,4)	6 (40,0)	3 (50,0)	10 (50,0)	25 (33,8)
Levofloxacina	3 (17,7)	2 (16,7)	5 (35,7)	3 (50,0)	6 (42,9)	19 (30,2)

Las cifras indican el número de cepas resistentes. Los números entre paréntesis corresponden al porcentaje de resistencia, calculado en base al número de cepas a las que se le probó cada antibiótico.

se evidenció resistencia a imipenem y sólo una cepa exhibió resistencia a meropenem en 2012. De los 136 aislamientos de *E. coli*, 33 (24,3%) resultaron productores de BLEE (datos no mostrados).

Pseudomonas aeruginosa exhibió una resistencia creciente a casi todos los anti-

bióticos con actividad antipseudomonas, así como también, a amicacina, gentamicina, ciprofloxacina y levofloxacina (Tabla 4). Sin embargo, el porcentaje de resistencia no superó el 40% para ninguno de los antimicrobianos probados durante el período estudiado. En el caso particular de imipenem y me-

Tabla 5. Resistencia a los agentes antimicrobianos de las enterobacterias más frecuentemente aisladas. Periodo 2008-2012.

Antimicrobianos	Años					Periodo 2008-2012
	2008	2009	2010	2011	2012	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>						
Ampicilina/Sulbactam	13 (65,0)	25 (69,4)	17 (56,7)	10 (62,5)	86 (90,5)	151 (76,7)
Piperacilina/ Tazobactam	7 (35,0)	22 (59,5)	15 (48,4)	5 (29,4)	61 (68,5)	110 (56,7)
Ceftazidima	7 (36,8)	26 (70,3)	18 (60,0)	8 (47,1)	77 (79,4)	136 (68,0)
Ceftriaxona	9 (50,0)	19 (67,9)	15 (65,2)	7 (58,3)	28 (82,4)	78 (67,8)
Cefotaxima	10 (50,0)	27 (72,9)	17 (54,8)	10 (62,5)	80 (89,9)	144 (74,6)
Cefepima	7 (36,8)	22 (59,5)	14 (48,3)	4 (23,5)	34 (35,4)	81 (40,9)
Aztreonam	9 (50,0)	20 (71,4)	15 (65,2)	5 (41,7)	27 (79,4)	76 (66,1)
Imipenem	1 (5,3)	16 (44,4)	12 (38,7)	3 (17,7)	25 (25,8)	57 (28,5)
Meropenem	-	13 (44,8)	5 (26,3)	2 (11,8)	26 (30,2)	46 (27,1)
Amicacina	6 (30,0)	2 (5,4)	12 (38,7)	4 (23,5)	34 (35,4)	58 (28,9)
Gentamicina	8 (40,0)	6 (15,8)	19 (61,3)	9 (52,9)	51 (53,1)	93 (46,0)
Ciprofloxacina	6 (30,0)	24 (64,9)	19 (61,3)	6 (35,3)	37 (43,5)	92 (48,4)
Levofloxacina	5 (29,4)	17 (58,6)	14 (60,9)	4 (33,3)	34 (39,1)	74 (44,1)
<i>Escherichia coli</i>						
Ampicilina/Sulbactam	11 (45,8)	13 (52,0)	12 (37,5)	15 (83,3)	20 (64,5)	71 (54,6)
Piperacilina/Tazobactam	2 (8,3)	1 (4,0)	3 (9,4)	6 (33,3)	5 (17,2)	17 (13,3)
Ceftazidima	6 (24,0)	7 (28,0)	7 (21,9)	8 (44,4)	18 (56,3)	46 (34,9)
Ceftriaxona	7 (31,8)	6 (31,6)	6 (27,3)	7 (46,7)	7 (58,3)	33 (36,7)
Cefotaxima	7 (28,0)	7 (28,0)	8 (25,8)	10 (55,6)	21 (72,4)	53 (41,4)
Cefepima	4 (16,0)	3 (12,0)	3 (10,0)	5 (27,8)	7 (22,6)	22 (17,1)
Aztreonam	6 (27,3)	6 (31,6)	6 (26,1)	6 (40,0)	7 (58,3)	31 (34,1)
Imipenem	-	-	-	-	-	-
Meropenem	-	-	-	-	1 (3,7)	1 (0,9)
Amicacina	2 (8,0)	1 (4,2)	2 (6,5)	3 (16,7)	5 (16,1)	13 (10,1)
Gentamicina	8 (32,0)	3 (12,0)	6 (18,8)	8 (44,4)	18 (58,1)	43 (32,8)
Ciprofloxacina	10 (40,0)	13 (52,0)	14 (43,8)	8 (44,4)	18 (64,3)	63 (49,2)
Levofloxacina	4 (18,2)	8 (42,1)	9 (39,1)	6 (40,0)	16 (55,2)	43 (39,8)

Las cifras indican el número de cepas resistentes. Los números entre paréntesis corresponden al porcentaje de resistencia, calculado en base al número de cepas a las que se le probó cada antibiótico.

roopenem, el nivel de resistencia aumentó de un 10% en 2008 a 57,1% y 66,7%, respectivamente, en 2012 (promedio en el quinquenio: 38,9% y 35,8%, respectivamente).

La Tabla 6 muestra la resistencia de las especies de *Candida* a los agentes antifúngicos, cuya determinación rutinaria se implementó en el hospital en cuestión a partir del año 2011.

Tabla 6. Resistencia de las especies del género *Candida* a los agentes antifúngicos. Periodo 2011-2012.

Especies de <i>Candida</i>	Agentes antifúngicos		
	Anfotericina B	Fluconazol	Voriconazol
<i>C. albicans</i>	3 (20)	9 (60)	0 (0)
<i>C. ciferrii</i>	4 (66,67)	4 (66,67)	0 (0)
<i>C. guilliermondii</i>	5 (45,45)	9 (81,82)	2 (18,18)
<i>C. parapsilosis</i>	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)
<i>C. haemulonii</i>	25 (53,19)	43 (91,49)	11 (26,19)
<i>Candida</i> spp.	14 (34,15)	28 (68,29)	5 (12,19)

Las cifras corresponden al número de cepas resistentes para cada antifúngico durante los años 2011 y 2012. Entre paréntesis se señala el porcentaje de resistencia.

Discusión

El porcentaje de positividad para hemocultivos, obtenido inicialmente en esta investigación (12,27%) es similar al reportado por Sandra y col. en este mismo centro de salud durante el quinquenio 2002-2006 (11,28%) (16) y coincide también con un estudio de 5 años en un hospital terciario de Tanzania (13,4%) (17). No obstante, en hospitales similares de otros países no desarrollados como México y la India, se reporta una tasa de positividad menor (9,6% y 8,39%, respectivamente) (18-19), que concuerda con la positividad depurada del presente estudio (9,49%). El hallazgo de una proporción importante de hemocultivos reportados como positivos (22,58%), que claramente presentaban gérmenes contaminantes y que fueron excluidos del presente estudio, sugiere la necesidad de establecer criterios microbiológicos claros para el reporte de microorganismos de baja virulencia en este tipo de muestras, a fin de que un resultado positivo verdaderamente se corresponda con un episodio de bacteriemia y pueda contribuir a orientar la administración de tratamiento antimicrobiano en forma correcta y oportuna (20).

Es importante reconocer que, el porcentaje de positividad depurado aquí reportado (9,49%), aun puede estar falsamente incrementado por el reporte de microorganismos contaminantes, una limitación de la que quizá no escapan los estudios realizados por otros investigadores. Esto se debe a que, cuando se presentan hemocultivos únicos (que suelen corresponder a pacientes atendidos en los servicios de emergencia y consulta externa), se dificulta la tarea de establecer la significancia de los aislamientos obtenidos, por la falta de disponibilidad de hemocultivos simultáneos o sucesivos para comparar los resultados. Esta situación debe alertar sobre la necesidad de revisar, en este centro de salud, los criterios para la solicitud de hemocultivos, a fin de limitarlos a aquellos casos con sospecha real de bacteriemia.

El hallazgo de un mayor porcentaje de hemocultivos positivos provenientes de pacientes recluidos en las Unidades de Cuidados Intensivos, concuerda con el señalamiento de Sabatier y col. de un riesgo 7,4 veces superior para los pacientes ingresados en tales servicios, de desarrollar bacteriemia nosocomial, en comparación con los pacientes admitidos en otras áreas hospitalarias (21).

El predominio de gérmenes Gram positivo, parece ser una característica común a otras investigaciones realizadas en grandes hospitales (9,16-17, 22-23). Sin embargo, en algunos estudios se reporta mayor frecuencia de aislamiento de bacterias Gram negativas (24-26), lo cual podría obedecer a la diversidad de la microbiota circulante en cada ambiente hospitalario. El franco predominio de las bacterias Gram positivas en los cultivos provenientes de los pacientes no hospitalizados, coincide con un estudio sobre bacteriemias de origen comunitario realizado en Argentina (1). El hallazgo de la presencia mayoritaria de este grupo de microorganismos en los hemocultivos de los pacientes hospitalizados, y específicamente en los recluidos en UCI, difiere de otros estudios que le atribuyen una mayor importancia a las bacterias Gram negativas en tales servicios hospitalarios (26-27).

La elevada frecuencia de aislamiento de SCN y *S. aureus* en hemocultivos, ha sido extensamente reportada previamente (10, 17, 22, 28). Probablemente, la alta positividad para SCN, sea consecuencia de la dificultad que supone establecer con exactitud el papel etiológico de estos microorganismos en casos de bacteriemia (9,17). Aunque tradicionalmente la bacteriemia por SCN se considera una entidad poco “agresiva” desde el punto de vista infeccioso, estos agentes pueden ocasionar sepsis grave en pacientes portadores de catéteres venosos centrales o con alguna enfermedad de base (29). Se ha sugerido que, cuando la frecuencia de aislamiento de SCN en un centro de salud es muy alta, se deberían extremar las medidas para evitar la contaminación de las muestras durante su extracción o la manipulación de los frascos, además de realizar una valoración microbiológica minuciosa de los posibles contaminantes, protocolizar los criterios para la toma de decisiones y

consolidar la comunicación entre el laboratorio y el clínico, a fin de lograr diferenciar los casos de contaminación, de las bacteriemias verdaderas (9, 28).

En contraste, el significado clínico de *S. aureus* en cultivos sanguíneos es indiscutible, siendo considerado el agente infeccioso principal en las bacteriemias de origen en piel y partes blandas, así como en las asociadas a catéteres intravasculares (9). En cuanto a los enterococos, la relevancia de la especie *E. faecium* en episodios de bacteriemia ha sido también reportada con anterioridad (30).

La emergencia de *K. pneumoniae* como el bacilo Gram negativo predominante en hemocultivos aquí estudiados, coincide con otros reportes (25, 31), aun cuando algunos autores señalan una mayor frecuencia de otros bacilos Gram negativos como *E. coli*, especies de *Enterobacter* y *P. aeruginosa* (18, 32).

Es resaltante el incremento en la frecuencia de aislamiento de especies de *Candida* evidenciado en este estudio. Las cifras registradas en 2012 obedecieron a un brote por *C. haemulonii*, acompañado de un repunte de otras especies diferentes a *C. albicans*. Este último hallazgo ha sido señalado también por otros autores (5, 6, 33). *Candida haemulonii* se ha descrito como un patógeno oportunista capaz de afectar principalmente neonatos (34), lo cual es consistente con lo observado en este estudio, donde el 68,6% de los aislamientos de esta especie se obtuvieron de pacientes recluidos en las unidades de cuidados intensivos neonatales. En general, el aislamiento de levaduras casi exclusivamente a partir de pacientes de UCI y su baja frecuencia en los hemocultivos de pacientes procedentes de otros servicios, ha sido reportado previamente (5-6, 33). Una frecuencia de aislamiento de levaduras similar a la aquí

obtenida (6,84%), ha sido documentada también en Brasil (26) y México (2). Se ha sugerido que una frecuencia de aislamiento superior al 4%, podría indicar alguna condición subyacente en los pacientes, como por ejemplo, neutropenia (25), lo cual no fue corroborado en el presente estudio. Por otra parte, la baja incidencia de bacterias anaerobias (0,03%) coincide con otras investigaciones (1, 35) y confirma una vez más la deficiente relación costo-beneficio de la investigación rutinaria de ese tipo de bacterias en hemocultivos.

En relación a la resistencia de los microorganismos a los agentes antimicrobianos, es evidente que ésta va en ascenso en el centro de salud abordado. La elevada resistencia a oxacilina en cepas de SCN constituye un hallazgo documentado previamente (10, 22), mientras que la exhibida por *S. aureus* duplica o triplica las cifras reportadas en hospitales de otros países en desarrollo (18, 22, 26). La resistencia a otras drogas de elección para estos microorganismos, como eritromicina y clindamicina, es también alta en relación a otros estudios (10, 24, 36), especialmente en los SCN. Afortunadamente, la resistencia a vancomicina en estafilococos no constituye aun un problema en la región, lo cual está en concordancia con lo reportado en otros países suramericanos (26, 36). En cuanto a los enterococos, la tasa de resistencia a penicilina y ampicilina aquí obtenida supera o incluso duplica la registrada en otras investigaciones (18, 24, 26). La circulación local de cepas resistentes a vancomicina, especialmente de *E. faecium*, constituye un hecho documentado en la institución desde 2009, cuando se registró un porcentaje elevado de resistencia en esta especie (cerca al 50%), que correspondió a un brote por una cepa portadora del gen *vanA* que confiere un alto nivel de resistencia a glicopéptidos (37). Aunque en algu-

nas partes del mundo los autores reportan ausencia de cepas de enterococos resistentes a este antibiótico (9, 24), en Brasil, un estudio multicéntrico de infecciones del torrente sanguíneo reportó una resistencia del 25% (26), similar a la obtenida en el presente estudio (26,4%).

Es de resaltar el aumento en la resistencia exhibido por *K. pneumoniae*. Aunque el porcentaje de cepas productoras de BLEE resultó marcadamente inferior al reportado previamente en el mismo centro asistencial (16), la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y al aztreonam promedió un 70%. La resistencia a los carbapenemes registró una frecuencia alta (28%) en comparación con la reportada en 16 hospitales en Brasil (0,3% - 1,3%) (26). Es necesario destacar que la detección de un porcentaje importante (15%) de cepas productoras de carbapenemasas (KPC), obedeció a un brote de infección intrahospitalaria que se desencadenó en 2009 y que afectó múltiples servicios del centro de salud donde se desarrolló esta investigación. En la actualidad siguen presentándose casos endémicos de infección por este tipo de cepas. Brotes similares de infecciones nosocomiales por cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas (KPC) han sido descritos alrededor del mundo (38-40).

Por su parte, las cepas de *E. coli* mostraron una menor resistencia. Los resultados en relación a carbapenemas, cefalosporinas de tercera generación, aminoglicósidos y quinolonas, concuerdan con los reportes de otros investigadores (9, 36). A semejanza de lo ocurrido con *K. pneumoniae*, la frecuencia de cepas de *E. coli* productoras de enzimas BLEE se redujo ligeramente en este centro, en comparación con el quinquenio 2002-2006 (16), probablemente debido a las medidas de control aplicadas para evitar la diseminación de estas cepas y al programa de vi-

gilancia de resistencia antimicrobiana que se sigue en esta institución; sin embargo, las cifras aun superan lo reportado en otros estudios (41), lo que indica la necesidad de fortalecer las campañas de promoción del uso racional de antibióticos y las medidas de contención para evitar la selección y diseminación de las cepas con estos fenotipos de resistencia.

La resistencia de *P. aeruginosa* también resultó similar a la reportada en otras investigaciones (18, 22, 26, 36). En contraste, *A. baumannii* continúa con su tendencia a desarrollar multiresistencia, hallazgo que coincide con la descripción del comportamiento de este microorganismo en otras latitudes geográficas (26, 42). En general, los resultados de este estudio concuerdan con las investigaciones citadas, en revelar el grave problema de resistencia antimicrobiana que presenta este microorganismo, y en consecuencia, la dificultad que entraña abordar terapéuticamente las infecciones sistémicas a él asociadas.

En cuanto a la resistencia de las levaduras a los agentes antifúngicos, el bajo número de aislamientos de algunas especies, aunado a la escasa información disponible en la literatura sobre algunas de ellas, a la variedad de métodos usados para evaluar la susceptibilidad en los diferentes reportes previos y a la falta de criterios estandarizados para interpretar los puntos de corte en las pruebas de susceptibilidad empleadas, dificulta realizar un análisis objetivo de las tendencias observadas.

En conclusión, los resultados del presente estudio revelan el papel preponderante desempeñado por los cocos Gram positivos, las levaduras y algunos bacilos Gram negativos como *K. pneumoniae* y *A. baumannii*, en la etiología de las bacteriemias registradas en el centro de salud abordado, durante el quinquenio 2008-2012. El registro de brotes de infecciones sistémicas por gérmenes emer-

gentes como las especies del género *Candida*, el incremento progresivo de la resistencia a los antimicrobianos en la mayoría de los microorganismos predominantes en este estudio, la circulación local de cepas con fenotipos de resistencia especiales y potencialmente peligrosos, como enterococos resistentes a vancomicina, *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE y/o carbapenemasas y *A. baumannii* con resistencia a múltiples antibióticos, indican la urgente necesidad de diseñar e implementar políticas destinadas a hacer un uso más racional de los agentes antimicrobianos, así como también de extremar las medidas de contención para prevenir brotes de infecciones hospitalarias por estos agentes, que representan una grave amenaza para la vida de los pacientes recluidos en el referido centro de salud.

Referencias bibliográficas

- (1) Artico M, Rocchi M, Gasparotto A, Ocaña V, Navarro M, Mollo V, et al. Bacteriemias de origen comunitario en pacientes adultos que acuden al servicio de urgencias de un hospital universitario. Rev Argent Microbiol 2012; 44:10-15.
- (2) Chang D, Arias J, Arroyo G, Cavenago A, Cavenago E, Málaga G, et al. Perfil de resistencia de las bacterias aisladas de hemocultivos en un Hospital General. Rev Soc Peru Med Interna 2008; 21(2):62-65.
- (3) Franco A, Casallo S, Sánchez M, Sánchez M, Gil M, Martínez A. Estudio de las bacteriemias en el Servicio de Medicina Interna de un hospital de grupo 2. Análisis de los tres últimos años. An Med Interna 2005; 22(5):217-221.
- (4) Zuluaga A, Bedout C, Agudelo C, Hurtado H, Arango M, Restrepo A, et al. Sensibilidad a fluconazol y voriconazol de especies de *Candida* aisladas de pacientes provenientes de unidades de cuidados intensivos en Medellín, Colombia (2001-2007). Rev Iberoam Micol 2007; 27(3):125-129.

- (5) Calvo B, Mesa L, Perozo A, Pineda M, Beltrán H. Cambios en la distribución de especies de *Candida* aisladas de hemocultivos, en pacientes del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela. *Kasmera* 2010; 38(2):106-117.
- (6) Rodero L, Davel G, Soria M, Vivot W, Córdoba S, Canteros C, *et al.* y participantes del grupo EMIFN. Estudio multicéntrico de fungemias por levaduras en la República Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2005; 37:189-195.
- (7) Reimer L, Wilson M and Weinstein M. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10(3):444-465.
- (8) Cheguirían M, Carvajal L, Ledesma E, Enrico M, Reale A, Culasso C, *et al.* Prevalencia de microorganismos causantes de bacteriemias y fungemias en pacientes oncológicos pediátricos. Patrones de sensibilidad a los antimicrobianos. *Rev Argent Microbiol* 2008; 40:111-115.
- (9) Nazar J, Lavados A, Daher O, Bischoff M. Análisis microbiológico, epidemiológico y evolución clínica de los pacientes con bacteriemia en el Hospital Zonal de Esquel en el período 2007-2009. *Rev Argent Microbiol* 2010; 42:151-164.
- (10) Laspina F, Samudio M, Sosa S, Centurión M, Apud E, Espinola C, *et al.* Perfil de resistencia de *Staphylococcus spp.* aislados de hemocultivos en el Hospital Central del Instituto de Previsión Social. *Mem Inst Investig Ciencia Salud* 2008; 4(2):18-24.
- (11) Baron E, Weinstein M, Dunne W, Yagupsky P, Welch D, Wilson D. *Cumitech 1C: Blood Cultures IV*. Coordinating ed E. Barn. ASM Press 2005, Washington D.C.
- (12) Loza E, Planes A, Rodríguez M. Hemocultivos, Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2003, Madrid. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia>. (Consultado 14 de marzo 2013).
- (13) Murray P, Baron E, Jorgensen J, Landry M, Pfaller M. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. American Society for Microbiology, Washington, DC. *Clin Infect Dis* 2008; 46(1):153.
- (14) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Informational Supplement. M100 S18-S22; 2008 – 2012; 32(3).
- (15) Pfaller M, Andes D, Diekema D, Espinel A, Sheehan D, CLSI Subcommittee for Antifungal Susceptibility Testing. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. *Drug Resist. Updat.* 2010; 13(6):180-195.
- (16) Sandra L, Paz A, Piña E, Perozo A. Enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido aisladas de hemocultivos en un Hospital Universitario de Venezuela. *Kasmera* 2007; 35(1):15-25.
- (17) Moyo S, Aboud S, Kasubi M, Maselle S. Bacteria isolated from bloodstream infections at a tertiary hospital in Dar es Salaam, Tanzania – antimicrobial resistance of isolates. *S Afr Med J* 2010; 100(12):835-838.
- (18) Sánchez M, Moreno L, Domínguez J. Resistencias bacterianas en pacientes con bacteriemia. Experiencia de ocho años. *An Med (Mex)* 2010; 55(2):79-84.
- (19) Vanitha R, Kannan G, Venkata Narendra M, Vishwakanth D, Nagesh V, Yogitha M, *et al.* A retrospective study on blood stream infections and antibiotic susceptibility patterns in a Tertiary Care Teaching Hospital. *Int J Pharm Pharm Sci* 2012; 4(1):543-548.
- (20) Esel D, Doganay M, Alp E, Sumerkan B. Prospective Evaluation of blood cultures in a Turkish university hospital: Epidemiology, microbiology and patient outcome. *Clin Microbiol Infect* 2003; (10) 1038-1044.
- (21) Sabatier C, Peredo R, Valles J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Med Intensiva* 2009; 33(7):336-345.
- (22) Ayala J, Alemán M, Guajardo C, Rivera N. Bacteriemias: incidencia y resistencia antimicrobiana. Tendencia a través de dos décadas de seguimiento. *Avances* 2010; 2(8): 4-11.

- (23) Martínez E, Esteves A, Tenorio I, Arroyo S, Moncada D, Arenas R. Frecuencia de aislamientos microbiológicos en hemocultivos de pacientes internados en un hospital de segundo nivel de la Ciudad de México. *Med Int Mex*. 2008; 24(5):338-341.
- (24) Alam M, Pillai P, Kapur P, Pillai K. Resistant patterns of bacteria isolated from blood-stream infections at a university hospital in Delhi. *J Pharm Bioallied Sci* 2011; 3(4): 525-530.
- (25) Latif S, Anwar M and Ahmad I. Bacterial pathogens responsible for blood stream infection (BSI) and pattern of drug resistance in a tertiary care hospital of Lahore. *Bio-medical* 2009; 25:101-105.
- (26) Marra A, Aranha L, Campos A, Sukiennik T, Petersen P, Servolo E, *et al* and the Brazilian SCOPE Study Group. Nosocomial Blood-stream Infections in Brazilian Hospitals: Analysis of 2,563 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *J Clin Microbiol* 2011; 49(5):1866-1870.
- (27) Vincent J, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin C, *et al.*, EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302(21): 2323-2329.
- (28) Leños B, Abad M, Solórzano F, Miranda M. Microorganismos aislados de hemocultivos en 10 años en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención. *Enf Inf Microbiol* 2007; 27(1):6-10.
- (29) Fernández A, García E, Hernández A, Canteras M, Ruiz J; Gómez J. Bacteriemias por *Staphylococcus* coagulasa negativa: análisis de factores pronóstico e influencia del tratamiento antibiótico. *Rev Esp Quimioter* 2007; 25(3):199-205.
- (30) Martínez P, Muñoz J, Gutiérrez A, Arriola P, Montero E, Ezpeleta C, *et al.* Análisis de 182 episodios de bacteriemia por enterococo: estudio de la epidemiología, microbiología y evolución clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25(8):503-507.
- (31) Jain A, Roy I, Gupta M, Kumar M, Agarwal S. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria in septicaemic neonates in a tertiary care hospital. *J Med Microbiol* 2003; 52:421-425.
- (32) Sánchez R, Becerra G, Grajales L, Canseco L. Frecuencia de microorganismos aislados de hemocultivos en un hospital de tercer nivel en el estado de Chiapas. *Enf Inf Microbiol* 2010; 30(2):53-58.
- (33) Pfaller M, Messer S, Moet G, Jones R, Castanheira M. Candida bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38(1):65-69.
- (34) Khan Z, Al-Sweih N, Ahmad S, Al-Kazemi N, Khan S, Joseph L, Chandy R. Outbreak of Fungemia among Neonates Caused by *Candida haemulonii* Resistant to Amphotericin B, Itraconazole, and Fluconazole. *J Clin Microbiol* 2007; 45(6): 2025–2027.
- (35) Ruiz J, Noguerado A. Bacteriemias. *An Med Interna* 2005; 22(3): 105-107.
- (36) Jordá L, Casellas J, Gales A, Tomé G, Sader H, Lanza A, *et al.* Survey of bloodstream infection isolates: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in Buenos Aires, Argentina (1997-2002). *Rev Panam Infectol* 2007; 8(3):11-17
- (37) Perozo A, Castellano M, Ginestre M, Rincón G. Resistencia a vancomicina en cepas de *Enterococcus faecium* aisladas en un hospital universitario. *Kasmera* 2011; 39 (1):7-17.
- (38) Agodi A, Voulgari E, Barchitta M, Politi L, Koumaki V, Spanakis N, *et al.* Containment of a outbreak of KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy. *J. Clin. Microbiol* 2011; 4 (11) 3986-3989.
- (39) Lomaestro B, Tobin E, Shang W, and Gootz T. The Spread of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* to Upstate New York. *Clin Infect Dis* 2006; 43:26-28.
- (40) Navon S, Leavitt A, Schwaber M, Rasheed J, Srinivasan A, Patel J, *et al.* Israeli KPC Kpn Study Group. First report on a hyperepidemic clone of KPC-3 producing *Klebsiella*

- pneumoniae* in Israel genetically related to a strain causing outbreaks in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(2):818-820.
- (41) García A, García E, Hernández A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero J, *et al.* Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter* 2011; 24(2):57-66.
- (42) Al-Mously N, Hakawi A. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in a tertiary hospital: Antimicrobial resistance surveillance. *Int J Infect Control* 2013; 9(2):1-8.