UNIVERSIDAD NACIONAL

“PEDRO RUIZ GALLO”

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA

Perfil de susceptibilidad bacteriana de cepas obtenidas de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque. Abril – octubre 2016

TESIS

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO EN BIOLOGÍA

MICROBIOLOGÍA - PARASITOLOGÍA

PRESENTADO POR:

- Bach. Gonzales Flores María Elena
- Bach. Tequén Bernilla Arly Manuel

LAMBAYEQUE – PERÚ

2018

Perfil de susceptibilidad bacteriana de cepas obtenidas de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque. Abril – octubre 2016

TESIS

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO EN BIOLOGÍA MICROBIOLOGÍA – PARASITOLOGÍA

APROBADO POR:

Dra. Ana María del Socorro Vásquez del Castillo ……

PRESIDENTA

Dra. María Teresa Silva García ...……...

SECRETARIA

Dra. Gianina LLontop Barandiaran ...……

VOCAL

Lic. Mario Cecilio Moreno Mantilla ……..

PATROCINADOR

LAMBAYEQUE – PERÚ

2018

Agradecimientos

A Dios, ser supremo, quien nos brindó la fuerza y voluntad necesaria para realizar esta investigación.

A nuestros padres, quienes siempre nos apoyaron en todo momento para no desfallecer ante los problemas y lograr así cumplir con nuestros objetivos

A nuestros colegas y amigos del Hospital Regional Lambayeque, quienes hicieron posible la realización de esta investigación, y siempre nos impulsaron a seguir adelante.

A nuestro patrocinador el Lic. Mario Moreno Mantilla, quien con sus consejos, conocimientos y palabras de apoyo nos motivó a mejorar y concluir con esta investigación.

A todas las personas que confiaron en nosotros decirles muchas gracias por su apoyo incondicional.

Dedicatoria

La presente está dedicada a Dios todopoderoso, a mis padres y hermanas por ser quienes siempre me brindan sus palabras de aliento, me impulsan a seguir adelante y a ser mejor cada día.

María Elena Gonzales Flores

Dedicatoria

Esta investigación está dedicada a Dios por el conocimiento brindado. A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional, su aliento y por las alegrías vividas.

Arly Manuel Tequén Bernilla

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN…….1

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS……..……2

3. MATERIALES Y MÉTODOS……..….……...8

1. POBLACIÓN Y MUESTRA……8

2. PROCESAMIENTO DEL HEMOCULTIVO Y MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DEL LABORATORIO……..……...8

3. CRITERIOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS COCOS GRAMPOSITIVOS…….……...……..9

4. CRITERIOS DE IDENTIFICACIÓN DE LOS BACILOS GRAMNEGATIVOS……..……..…….……..9

5. DETERMINACIÓN DEL FENOTIPO DE SUCEPTIBILIDAD BACTERIANA……..……..……..…..9

6. BÚSQUEDA Y CONFIRMACIÓN DEL FENOTIPO DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA…….…….…….10

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS……..…….11

4. RESULTADOS…….....……12

5. DISCUSIÓN……..……..……17

6. CONCLUSIONES……..…..……..…….21

7. RECOMENDACIONES…….…….……..…….22

8. RESUMEN……..……..…..……23

9. ANEXOS…….…..…..……24

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS……..……..……36

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Frecuencia de hemocultivos positivos en el Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016..... 12

Tabla 2. Frecuencia de microorganismos aislados de hemocultivos segun tinción gram en el Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016 12

Tabla 3. Frecuencia de microorganismos aislados de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016 13

Tabla 4. Distribución de hemocultivos positivos por servicio hospitalario del Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016. 13

Tabla 5. Perfil de susceptibilidad de *Staphylococcus spp.* coagulasa negativa, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus spp.* aislados de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016..... 14

Tabla 6. Perfil de susceptibilidad de *Escherichia coli* aislado de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo de abril – octubre 2016..... 15

Tabla 7. Perfil de susceptibilidad bacteriana de *Klebsiella pneumoniae* aislado de hemocultivos del Hospital regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016……..…….16

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Frecuencia de hemocultivos positivos en el Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016. 26

Figura 2. Frecuencia de cultivos positivos según agentes etiológicos en el Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016 27

Figura 3. Frecuencia de microorganismos aislados de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016 27

Figura 4. Distribución de hemocultivos positivos por servicio hospitalario del Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016. 28

Figura 5. Perfil de susceptibilidad de *Staphylococcus sp.* Coagulasa negativa aislados de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016.28

Figura 6. Perfil de susceptibilidad de *Staphylococcus aureus* aislado de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016. 29

Figura 7. Perfil de susceptibilidad de *Enterococcus spp.* aislado de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016. 29

Figura 8. Perfil de susceptibilidad de *Escherichia coli* aislado de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo de abril – octubre 2016. 30

Figura 9. Perfil de susceptibilidad bacteriana de *Klebsiella pneumoniae* aislado de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016.30

Figura 10. Pruebas bioquímicas para identificación de *Escherichia coli* aislada de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016..... 31

Figura 11. Pruebas bioquímicas para identificación de *Klebsiella pneumonie* aislada de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016 31

Figura 12. Pruebas bioquímicas para identificación de *Salmonella typhi*. aislada de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016 32

Figura 13. Método de Jarlier para determinación de producción de betalactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* aislada de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016 32

Figura 14. Antibiograma para *Klebsiella pneumonie* aislada de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016 33

Figura 15. Antibiograma para *Staphylococcus spp*. (Coagulasa negativa) aislada de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016…….....33

Figura 16. Antibiograma para *Staphylococcus aureus* aislada de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016 34

Figura 17. Frasco de hemocultivos pediátricos utilizados para el cultivo de microorganismos en el Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016..... 34

Figura 18. Botella de hemocultivos BD BACTED Plus Aerobic, utilizados para el cultivo de microorganismos en el Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016..... 35

Figura 19. Incubación de hemocultivos durante 48 horas a 37°C en el Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016. 35

1. INTRODUCCION

En los últimos años, la mortalidad y morbilidad relacionadas a infecciones nosocomiales se ha incrementado debido al aumento de la resistencia antibiótica (Pérez *et al*., 2010). La emergencia y diseminación de microorganismos resistentes a antibióticos representan un problema para las instituciones de salud pública y privadas (Arévalo, 2003). Las bacterias presentan un perfil de susceptibilidad resistente a respuestas terapéuticas antibacterianas empleadas, siendo directamente responsables de fracasos terapéuticos, incremento de índices de estadía hospitalaria, incremento de los costos, de la morbilidad y mortalidad (Hernández, 2002). En consecuencia, la resistencia bacteriana es considerada un problema prioritario de salud, lejos de solucionarse, este problema continúa aumentando.

Las infecciones del torrente sanguíneo representan un gran problema de salud pública ya que es una de las entidades más graves que ocurren en las enfermedades infecciosas y que se presenta rutinariamente (Arias, 2010). Los hemocultivos continúan teniendo una gran relevancia como técnica diagnóstica en las bacteriemias y fungemias (Sifuentes *et al*., 2011). El conocimiento del tipo y frecuencia de los microorganismos responsables de bacteriemia y su perfil de susceptibilidad antimicrobiana en cada centro hospitalario es importante para establecer el tratamiento más adecuado. Es de gran importancia conocer la detección rápida e identificación del microorganismo causal de patologías a través del hemocultivo, así como es obligatorio conocer la susceptibilidad antimicrobiana para mejorar el pronóstico del paciente (García *et al*., 2011).

Es así que la detección e identificación de los diferentes agentes microbianos contribuye desde el punto de vista clínico, aportando información necesaria para establecer un tratamiento antimicrobiano adecuado; y desde el punto de vista epidemiológico, permite explorar la etiología, la frecuencia y el tipo de población afectada por estas infecciones a nivel local, lográndose crear y efectuar medidas de prevención y control especificas en las mismas (Mogro, 2015). Por tal motivo la presente investigación tuvo como objetivo identificar las cepas aisladas con mayor frecuencia en hemocultivos, así como determinar su perfil de susceptibilidad bacteriana en el Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016.

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

1. FLOREZ Y VARGAS (2006) describieron el comportamiento de los aislamientos microbiológicos en hemocultivos de pacientes atendidos en la Unidad Hospitalaria Los Comuneros de Bucaramanga, así como determinaron los perfiles de susceptibilidad de esos agentes infecciosos a los antimicrobianos. Revisaron retrospectivamente los resultados de hemocultivos positivos de los servicios de urgencia – observación, medicina interna, pediatría-maternas y cuidados intensivos desde agosto de 2005 hasta abril de 2006. Obtuvieron mayor número de aislamientos de bacterias grampositivas 50.8%, bacterias gramnegativas 46.2% y en menor proporción levaduras 3.1%. El microorganismo más frecuente fue *Staphylococcus spp.* coagulasa negativa (26.15%), seguido de *Escherichia coli* (15.38%). Al realizarse el perfil de susceptibilidad se observó 100% de resistencia a la penicilina por parte de *Staphylococcus spp.* coagulasa positivo (SCP) y *Staphylococcus spp.* coagulasa negativa (SCN). El 100% de bacterias grampositivas fue sensibles a la vancomicina, imipenem y ceftazidima. En los gérmenes gramnegativos *E. coli, K. pneumoniae, B. cepacia, A. baumanii, Salmonella spp.* y *E. cloacae* la sensibilidad al imipenem fue de 100%.

2. CHANG *et al*., (2007) Describieron el perfil de susceptibilidad de las bacterias aisladas en hemocultivos realizados en los servicios de medicina, cirugía y ginecología del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Realizaron un estudio descriptivo y retrospectivo sobre una base de datos registrando los aislamientos y el perfil de susceptibilidad de los gérmenes aislados en los hemocultivos tomados por el Laboratorio Central del hospital durante el año 2004. De 102 hemocultivos positivos, en población adulta, aislaron: *S. epidermidis* (42,72%), *S. aureus* (22,33%), *S. saprophyticus* (6,80%), *Candida sp*. (5,83%) y *E. coli* (3,88%). Hallaron por lo menos un 20% de resistencia a las cefalosporinas en las cuatro bacterias más frecuentes. Las bacterias más frecuentemente aisladas en los hemocultivos fueron cocos grampositivos con alta resistencia a oxacilina, alta sensibilidad a vancomicina y alta resistencia a las cefalosporinas.

3. LASPINA *et al*., (2008) determinaron el perfil de susceptibilidad de *Staphyloccocus aureus* y Estafilococo coagulasa negativo (ECN) aislados de hemocultivos de pacientes adultos, pediátricos y recién nacidos internados entre junio de 2005 – junio de 2006, en

varios servicios del Hospital Central del Instituto de Previsión Social (IPS). Realizaron un análisis retrospectivo de los resultados de antibiograma realizados en el servicio de microbiología del IPS. Los antibióticos evaluados fueron oxacilina, penicilina, eritromicina, clindamicina, ciprofloxacina, gentamicina, trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclina y vancomicina. De 5698 hemocultivos realizados en ese periodo, 1706 (30%) fueron positivos. De estos, en 755 (44%) se aisló *Staphyloccocus spp*; correspondiendo 327 (43,3%) a *S. aureus* y 428 (56,7%) a ECN. El perfil de resistencia para *S. aureus* y ECN fue respectivamente como sigue: oxacilina 64% y 87%, penicilina 96% y 95%, eritromicina 48% y 52%, ciprofloxacino 42% y 40%, gentamicina 48% y 48% y no presentaron resistencia a vancomicina. El 58% de *S. aureus* y el 56% de los ECN fueron resistentes a más de 4 antibióticos.

4. RIOS Y PINEDA (2009) Identificaron los perfiles de resistencia antimicrobiana en los reportes de hemocultivos del Hospital Central Militar durante el año 2009. Recopilaron copias de los reportes de todos los hemocultivos con antibiograma que fueron realizados a pacientes hospitalizados en 2009, capturaron en hoja de cálculo los datos del antibiograma y se analizaron mediante medidas de tendencia central para identificar los microorganismos más frecuentemente desarrollados y sus perfiles de resistencia antimicrobiana. Analizaron un total de 376 reportes de hemocultivos, en los cuales los tres microorganismos predominantes fueron *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. El 32% de las bacterias gramnegativas expresaron betalactamasas de amplio espectro, y 71% de las bacterias grampositivas expresaron betalactamasas. Más de 60% de los microorganismos gramnegativos fueron multirresistentes. Sin embargo, hubo un alto porcentaje de sensibilidad a fármacos como cefotetán, aminoglucósidos, rifampicina y cloranfenicol.

5. AYALA *et al*., (2009) Describieron la incidencia de los principales microorganismos causantes de bacteriemia, así como la tendencia de la resistencia antimicrobiana en un hospital de enseñanza de tercer nivel. Analizaron los resultados de los hemocultivos positivos reportados por el laboratorio de microbiología desde 1990 al 2009. Obtuvieron el predominio de S. *aureus* y *S. epidermidis* en el 36.8% de los aislamientos, seguidos por *E. coli* y *P. aeruginosa.* Con menor frecuencia aislaron *S. pneumoniae,*

Enterococcus spp, Klebsiella spp, y *Enterobacter spp*. La resistencia a oxacilina de *S. aureus* y *S. epidermidis* se mantuvo alta y estable, *P. aeruginosa* mostró incremento importante en su resistencia, incluso para carbapenemasas. Encontraron que la resistencia a ciprofloxacina de *E. coli* no existía al inicio, pero llegó a un 53% al término del estudio.

6. ARIAS *et al*., (2010) realizaron un estudio retrospectivo en el cual revisaron los resultados de hemocultivos positivos de los pacientes de la unidad de recién nacidos registrados en la base de datos del laboratorio clínico del Hospital Universitario Clínica San Rafael, durante el periodo enero 2007 – diciembre 2009. El germen más común aislado en los hemocultivos fue *Staphyloccocus epidermidis* con 31% y fue resistente a la penicilina cristalina, ampicilina y oxacilina y sensible a vancomicina, rifampicina y linezolid.

7. SANCHEZ *et al*., (2010) Determinaron la incidencia de microorganismos causantes de bacteriemias en el Centro Médico ABC y evaluaron los cambios en las resistencias bacterianas a los antibióticos en un periodo de ocho años. Desde enero del 2000 a diciembre del 2007 se recabaron los aislados de hemocultivos positivos y analizaron el número de aislados por año y la susceptibilidad a los antibióticos. Calcularon la resistencia anual por microorganismo y por antibiótico. Analizaron 1,643 aislamientos en 1,275 pacientes. La incidencia de bacteriemias fue de 11.3 x 1,000 habitantes que ingresaron al hospital. Los microorganismos más comunes fueron: *Escherichia coli* con resistencia antimicrobiana de 30.9 a 41.9%, *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia de 26.7 a 62%, *Enterococcus spp* con resistencia de 36 a 46% y *Staphylococcus aureus* con resistencia de 8 a 35%.

8. CALDERON (2011) determinó el perfil microbiológico y la susceptibilidad antibiótica de los aislamientos bacterianos obtenidos en hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé de Huancayo, durante los años 2009-2011. Los gérmenes grampositivos fueron los agentes etiológicos más frecuentes, *Staphylococcus spp.* coagulasa negativo se halló en el 70.63%, seguido de *S. aureus* en el 11.11% y *B. cepacia* en un 4.76% de casos. En los episodios de sepsis neonatal por grampositivos en el 100% de los casos el antibiograma reportó ser sensible a

vancomicina, tigeciclina, linezolid. Así mismo encontró en su gran mayoría resistencia a oxacilina, ampicilina y eritromicina. En el 100% de los casos el antibiograma reportó ser sensible a ciprofloxacino para los gramnegativos. Por lo que se recomendó realizar estudios posteriores que permitan dirigir el tratamiento antibiótico empírico de los casos de sepsis neonatal nosocomial en base a las estadísticas microbiológicas de cada hospital o servicio.

9. MORALES *et al*., (2011) determinaron el perfil fenotípico de resistencia a diferentes antimicrobianos en cepas del género *Staphylococcus spp* de una institución hospitalaria. Recolectaron 75 cepas y determinaron la susceptibilidad a diferentes antibióticos por el método de Kirby Bauer. La producción de beta-lactamasas se verificó mediante la prueba del nitrocefin. La resistencia a la meticilina en *S. aureus* se realizó usando Mueller Hinton con 4% de NaCl y oxacilina 6 μg/mL. La resistencia inducible a clindamicina se tamizó mediante la prueba del D-Test. Aislaron un 38% de estafilococos coagulasa negativa (SCN) y un 62% de *S. aureus*. Un 53% de los estafilococos fueron resistentes a penicilina, un 47% de las cepas presentaron resistencia a meticilina. En su mayoría, los estafilococos coagulasa negativa fueron aislados a partir de muestras de hemocultivos (31%) y los estafilococos meticilino-resistente predominaron en muestras de heridas (46%), hemocultivo (29%) y punta de catéter (5%); gran parte de ellos procedía de UCI neonatal (25%), médica (21%) y cirugía (16%).

10. RODRIGUEZ *et al*., (2011) Analizaron 1,442 hemocultivo de pacientes de uno u otro género, de los cuales 137 desarrollaron colonias bacterianas. Las muestras sanguíneas fueron obtenidas y procesadas a partir de enero de 2009 hasta diciembre de 2011, analizaron la prevalencia de la resistencia farmacológica en bacterias identificadas en hemocultivos de pacientes con septicemias en la Ciudad de México, Distrito Federal. Encontraron que los fármacos linezolid, imipenem y gatifloxacina fueron los más efectivos contra las cepas bacterianas con mayor índice de resistencia en esta población. Las penicilinas fueron los fármacos con menor efectividad a causa de la resistencia bacteriana. Además, encontraron que las bacterias con mayor índice de resistencia fueron *Staphylococcus hominis*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*.

11. FERNANDEZ *et al*., (2012) realizaron un análisis prospectivo desde enero a junio de 2010 de los pacientes con hemocultivos positivos para *Staphylococcus* coagulasa negativo (SCN) en un centro hospitalario universitario; se clasificó la bacteriemia como verdadera atendiendo a criterios de los CDC y se evaluaron los parámetros epidemiológicos, clínicos y microbiológicos relacionados con el fallecimiento del paciente. Incluyeron 269 casos en el estudio (97 bacteriemias verdaderas); el 92% de los pacientes evolucionó hacia la curación y el 8% fallecieron (el 1,6% de los fallecimientos se consideró relacionado con la bacteriemia por SCN). *Staphylococcus epidermidis* fue el estafilococo coagulasa negativo identificado con más frecuencia. Se asociaron de forma estadísticamente significativa al fallecimiento de los pacientes, la gravedad clínica del enfermo (Winston I-III), el ser portador de marcapasos, el desarrollo de sepsis o endocarditis infecciosa y la bacteriemia persistente.

12. GARCIA Y MONTOYA (2012) realizaron un estudio de tipo observacional, en el que recopilaron información de los hemocultivos reportados: 13 positivos para *S. aureus*, provenientes de pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo de adultos del Hospital Universitario San Jorge (HUSJ) entre enero de 2009 - junio de 2011, empleando el informe del sistema de detección microbiológica utilizado en la institución (Vytek 2). De esta manera determinaron la prevalencia de bacteriemia por *S. aureus* en este servicio, sus perfiles de resistencia a antibióticos, y analizaron las características clínicas y sociodemográficas de la población afectada. Encontraron una prevalencia de bacteriemia por *S. aureus* del 14%, con una mortalidad, directamente atribuible, del 40% y una distribución de sensibilidad del 55% para *S. aureus* meticilino sensible (SAMS) y 45% para *S. aureus* meticilino resistente (SAMR).

13. MARTINEZ (2014) realizó un estudio de tipo retrospectivo, observacional, para determinar los agentes patógenos aislados por hemocultivo, causantes de Sepsis Neonatal en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en un Hospital de 2º Nivel en el periodo de enero 2012 - diciembre 2013. Incluyó 81 pacientes ingresados a la unidad de Cuidados intensivos y revisó 200 hemocultivos; 63 (32%) fueron positivos. Los Agentes predominantes fueron *Staphyloccocus epidermidis* (29%), *Klebsiella pneumoniae* (14%) y levaduras (12%). En cuanto a la resistencia y sensibilidad se

encontró una resistencia de 98-100% a oxacilina por *S. epidermidis, S. a*ureus y *S. haemolyticus*; y una sensibilidad conservada a vancomicina, rifampicina y cotrimoxazol; *K. pneumoniae*, presentó resistencia a cefuroxima (75%) ceftazidima, cefalotina y trobamicina (62.5%) con sensibilidad a meropenem, imipenem y piperacilina/tazobactam(100%); en *Pseudomonas aeruginosa* la resistencia antibiótica obtenida fue de 100% para amoxicilina, piperacilina, cefoxitina, cefalotina, cefotaxima, ceftazidima, cotrimoxazol; en tanto que imipenem obtuvo una resistencia de 50%.

14. VARELA (2014), determinó la resistencia antimicrobiana de los *Staphyloccocus* coagulasa negativos (SNC) durante los meses de febrero a diciembre del 2012 en cada servicio del Hospital Max Peralta de Cartago Costa Rica. Incluyó 1318 hemocultivos de los cuales solo en 129 se aisló algún tipo de germen. El germen aislado con más frecuencia fue *Staphylococcus sp* coagulasa negativos que presentaban una alta resistencia a la mayoría de antimicrobianos excepto a la vancomicina siendo esta la única opción terapéutica.

15. MOGRO (2015), determinó el perfil de susceptibilidad de aislamientos en hemocultivos en el Hospital Carlos Andrade Marin entre junio y octubre del 2015, realizó un análisis descriptivo, retrospectivo. Trabajó con 278 hemocultivos positivos, aisló 143 casos (51.41%) de bacterias grampositivas, 131 casos (47,1%) de bacterias gramnegativas y 4 casos (1,4%) de levaduras. En las bacterias grampositivas de 59 cepas de *Staphylococcus epidermidis*, 50(57%) resultaron ser meticilino resistente con resistencia a oxacilina, penicilina y sensible a vancomicina y linezolida; en las bacterias gramnegativas de 51 cepas de *Escherichia* coli, 11(22%) fueron productoras de betalactamasa de expectro extendido (BLEE), y 1 (2%) fueron productoras de carbapenemasas; de 45 cepas de *Klebsiella pneumoniae*, 31 (63%) resultaron ser productoras de carbapenemasas y 3 (6%) mostraron ser BLEE.

16. MATERIALES Y METODOS

Este trabajo de investigación es prospectivo y se realizó durante los meses de abril a octubre del año 2016. Se estudiaron todos los hemocultivos procedentes de los diferentes servicios del Hospital Regional Lambayeque, localizado en la ciudad de Chiclayo, que ingresaron al laboratorio de bacteriología.

3.1 POBLACION Y MUESTRA:

La población estuvo constituida por 602 hemocultivos que se obtuvieron de los servicios de medicina interna, neonatología, emergencia – observación y UCI durante los meses de abril a octubre del año 2016, la muestra estuvo constituida por los hemocultivos positivos, aquellos en los que se pudo aislar algún tipo de microorganismo.

3.2. PROCESAMIENTO DEL HEMOCULTIVO Y MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DEL LABORATORIO

En el laboratorio los hemocultivos fueron procesados mediante el método manual o convencional, los cultivos primarios se resembraron en placas de agar sangre durante 3 días en intervalos de 48 horas. (Según manual de procedimientos bacteriológicos en infecciones intrahospitalarias de instituto nacional de salud, 2001)

1. Subcultivos:

1. Los subcultivos se realizaron cerca de un mechero Bunsen, con una jeringa de tuberculina estéril se extrajo la muestra de sangre de la botella de hemocultivos, a través del tapón de jebe previamente desinfectado y se inoculó una gota de la muestra en un extremo de la superficie de las placas de agar sangre para luego realizar la siembra. Se incubaron las placas de agar sangre a 37 °C por 24 horas. Paralelamente a ello se realizó una tinción Gram.

2. Si no se observaba crecimiento se realizaba una segunda siembra después de las 48 horas siguientes, repitiendo el procedimiento anterior

3. Si no se encontraba crecimiento microbiano, se procedía a realizar un tercer sembrado luego de 48 horas de haberse realizado el segundo sembrado, dejándolo en un tiempo de incubación de 24 horas.

4. De no observarse la formación de colonias, se consideraba un resultado negativo; caso contrario se procedía a realizar el aislamiento e identificación del microorganismo.

Los aislamientos bacterianos se identificaron fenotípicamente mediante métodos bioquímicos convencionales **(Anexo 15 -16)** y su susceptibilidad antimicrobiana fue evaluada mediante el método de difusión en disco siguiendo los parámetros de sensibilidad o resistencia del CLSI 2015.

3.3. CRITERIOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS COCOS GRAMPOSITIVOS:

Las colonias que por tinción de Gram se identificaron como cocos grampositivos agrupados en pares, cadenas o racimos, se sometieron a la prueba de la catalasa.

Los microorganismos catalasa positiva se ubicaron dentro del grupo de los estafilococos y se les realizó la prueba de coagulasa para su diferenciación en coagulasa positiva (*S. aureus*) y coagulasa negativa, considerando como prueba positiva, la producción de un coagulo de cualquier tamaño.

Los microorganismos catalasa negativa, se consideraron como estreptococos o pertenecientes a grupos relacionados con estos (enterococos).

A las colonias alfa hemolíticas se les realizó las pruebas de agar- bilis- esculina, este método permitió ubicar a las cepas de *Enterococcus spp. (*Espino, 2008)

3.4. CRITERIOS DE IDENTIFICACIÓN DE LOS BACILOS GRAMNEGATIVOS

Los bacilos gramnegativos identificados por tinción de Gram se sometieron a la prueba de la oxidasa para su agrupación presuntiva dentro de la familia Enterobacteriaceae (oxidasa negativa) y en el grupo de bacilos no fermentadores (oxidasa positiva).

La identificación de los principales géneros y especies de las enterobacterias se estableció empleando para su agrupación en género las pruebas bioquímicas convencionales. (Espino, 2008)

3.5. DETERMINACIÓN DEL FENOTIPO DE SUCEPTIBILIDAD BACTERIANA

El estudio de susceptibilidad antimicrobiana se determinó mediante el método de Kirby Bauer empleando un inóculo de 0.5 en la escala de Mc Farland para cada especie bacteriana aislada. Los discos de antibióticos sugeridos en la guía del CLSI 2015 y utilizados en el laboratorio para *Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae* fueron: cefoxitin (FOX) 30ug, meropenem (MPM) 10ug, ciprofloxacino (CIP) 5ug, gentamicina (GEN) 10ug, amikacina (AMK) 30ug, ceftriaxona (CRO) 30ug, cefepime (FEP) 30ug, imipenem (IPM) 10ug, trimetoprim/sulfametoxazol (SXT) 1.25/23.75 ug, ceftazidima (CAZ) 30 ug, cefotaxima (CFX)

30 ug, aztreonam (AZT) 30 ug, piperacilina/tazobactam (PIP/TAZO) 100/10 ug, amoxicilina/clavulánico (AMC) 20/10 ug.

Mientras que para los aislamientos de *Staphylococcus spp* se emplearon los disco de: penicilina (PEN) 10 units, cefoxitin (FOX) 30 ug, el CLSI 2015 indica reportar oxacilina susceptible o resistente en base a los resultados de cefoxitin, vancomicina que carece de puntos de corte por parte del CLSI 2015, teicoplanina (TEI) 30 ug, gentamicina (GEN) 10 ug, ciprofloxacino (CIP) 5 ug, clindamicina (CLI) 2 ug,trimetropim- sulfametoxazol (SXT) 1.25/23.75, eritromicina (ERY) 15 ug **(Anexo 20).** En los aislamientos de *Enterococcus spp.* se emplearon discos de penicilina (PEN)10 units, ampicilina 10 ug, vancomicina 30 ug, teicoplanina (TEI) 30 ug, ciprofloxacino (CIP) 5 ug, levofloxacino (LEV) 5 ug, gentamicina de alta carga 120 ug, estreptomicina de alta carga 300 ug.

Para realizar la prueba de susceptibilidad a vancomicina en *Staphylococcus spp*. Se emplearon medios de BHI (Infusión cerebro corazón) con 6 ug/ml de vancomicina. Los medios fueron inoculados mediante micropipeta con 10 ul de una suspensión directa de colonias ajustadas al 0,5 de McFarland, provenientes de cultivo puro; posteriormente fueron incubadas a 37°C por 24 horas en ambiente aeróbico. Terminado el tiempo de incubación, las placas de cultivo fueron examinadas cuidadosamente, utilizando luz transmitida, en búsqueda de colonias pequeñas o alguna película de crecimiento. Cualquier crecimiento observado en el medio fue interpretado como un resultado positivo. (Ocampo, 2012)

Los criterios establecidos por el CLSI 2015 fueron empleados para definir la susceptibilidad o resistencia a los agentes antimicrobianos.

3.6. BÚSQUEDA Y CONFIRMACIÓN DEL FENOTIPO DE SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA:

Se procedió a realizar el test confirmatorio de producción de betalactamasas de espectro extendido en Enterobacterias (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae)* mediante el método de Jarlier usando agar Muller Hinton (MH) colocando en el centro de la placa un disco de Amoxiciliina /Ácido Clavulánico (20/10 ug) y alrededor de el a 25 mm se colocaron los discos de CAZ (30 ug), CTX (30 ug), CRO (30 ug), ATM (30 ug), las placas se incubaron a 35 °C durante 16 – 18h. La presencia de BLEE fue manifestada en las placas de cultivo por el efecto de huevo, cola de pez o balón de futbol americano, lo cual se manifiesta por el efecto sinérgico en el disco de amoxicilina/ácido clavulánico (20/10 ug) y los discos de cefalosporinas. **(Anexo 18 - 19)**

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS:

A partir de los datos obtenidos, se procedió a su organización, teniendo en cuenta las diferentes variables. Para identificar la presencia de especie bacteriana, fenotipo de sensibilidad y resistencia, se utilizó la estadística descriptiva univariada (según el tipo de variables), y se construyeron tablas expresadas en porcentaje y gráficas de barras correspondientes mediante el programa Excel 2010**.**

5. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio abril – octubre 2016 ingresaron 602 hemocultivos al laboratorio de bacteriología del Hospital Regional Lambayeque, identificándose desarrollo microbiano en el 10,1% (n=61) de hemocultivos; sin embargo, en el 89,8% (n= 541) no hubo crecimiento microbiano (tabla 1).

Tabla 1. Frecuencia de hemocultivos positivos en el Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016.

	n	%
HEMOCULTIVOS NEGATIVOS	541	89.87
HEMOCULTIVOS POSITIVOS	61	10.13
TOTAL DE HEMOCULTIVOS	602	100

Fuente: cuaderno de registro de los autores de la investigación GONZALES – TEQUÉN del HRL 2016

La tabla 2 muestra que, de los 61 hemocultivos positivos, en el 62,3% (n=38) se aislaron bacterias grampositivas; y en el 29,51% (n=18) se aislaron bacterias gramnegativas; mientras que en el 8,2% (n=5) se aislaron levaduras.

Tabla 2. Frecuencia de microorganismos aislados de hemocultivos según tinción gram en el Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016

MICROORGANISMOS	n	%
GRAM POSITIVOS	38	62.30
GRAM NEGATIVOS	18	29.51
LEVADURAS	5	8.20
TOTAL	61	100.00

Fuente: cuaderno de registro de los autores de la investigación GONZALES – TEQUÉN del HRL 2016

La tabla 3 muestra que de los 61 hemocultivos positivos analizados en el estudio, en 49,1% (n=30) se aisló *Staphylococcus spp.* (coagulasa negativo); seguido de *Klebsiella pneumoniae* con 16.3% (n=10); *Escherichia coli* en 11.4% (n=7); *Candida spp.* en *8.2%* (n=5); *Staphylococcus aureus* en 8.2%(n=5); *Enterococcus spp*. en 4.9%(n=3); y *Salmonella typhi.* en 1,6%(n=1).

Tabla 3. Frecuencia de microorganismos aislados de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque. Abril – octubre 2016

MICROORGANISMO	N	%
***Staphylococcus sp.* (coagulasa negativo)**	30	49.18
Klebsiella pneumoniae	10	16.39
Escherichia coli	7	11.48
Candida sp.	5	8.20
Staphylococcus aureus	5	8.20
Enterococcus sp.	3	4.92
Salmonella typhi	1	1.64
TOTAL	61	100

Fuente: cuaderno de registro de los autores de la investigación GONZALES – TEQUÉN del HRL 2016

De los 61 hemocultivos positivos encontrados, el 34.43% (n=21) de ellos pertenecían al servicio de medicina, considerándose el servicio donde se encontró mayor porcentaje de hemocultivos positivos, 6 de estos eran del servicio de medicina pediátrica, en el servicio de emergencia – observación resultaron hemocultivos positivos el 29.51% (n =18), en el área de neonatología se obtuvo el 21.31% (n=13) de hemocultivos positivos, mientras que en la unidad de cuidados intensivos el 14.75% (n=9) de hemocultivos fueron positivos.

Tabla 4. Distribución de hemocultivos positivos por servicio hospitalario del Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016.

SERVICIO	n	%
MEDICINA	21	34.43
EMERGENCIA - OBSERVACIÓN	18	29.51
NEONATOLOGÍA	13	21.31
UCI	9	14.75
TOTAL	61	100

Fuente: cuaderno de registro de los autores de la investigación GONZALES – TEQUÉN del HRL 2016

El perfil de resistencia para gentamicina, clindamicina, eritromicina, ciprofloxacino, y trimetroprim-sulfametoxazol en *Staphylococcus spp.* (coagulasa negativo) fueron de 76.67%, 86.67%, 93.3%, 73.3%, y 86.67% respectivamente. Se observó un 90% de *Staphylococcus spp.* coagulasa negativa resistente a oxacilina considerándose resistente a meticilina (MRSCON), el cual fue reportado en base a los resultados de susceptibilidad al cefoxitin según el CLSI 2015. Para penicilina la tasa de resistencia de estafilococos fue del 100%; sin embargo, el 100% de bacterias grampositivas fue sensible a vancomicina y teicoplanina; además se observó un 80% de *Staphylococcus aureus* resistente a la oxacilina (MRSA), el 80% fue resitente a eritromiciana y el 60% a clindamicina. Para los casos de *Enterococcus spp* se utilizaron discos de gentamicina de alta carga (GCH) y estreptomicina de alta carga (SCH), encontrando un alto porcentaje de sensibilidad que fue de 66.67%.

Tabla 5. Perfil de susceptibilidad de *Staphylococcus spp.* coagulasa negativa (SCON), *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus spp.* aislados de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016.

ANTIBIÓTICO	MICROORGANISMO GRAMPOSITIVOS											
	SCON				S. aureus				Enterococcus spp.			
	SENSIBLE		RESISTENTE		SENSIBLE		RESISTENTE		SENSIBLE		RESISTENTE	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TEICOPLANINA	30	100.00	0	0.00	5	100.00	0	0.00	3	100.00	0	0.00
VANCOMICINA	30	100.00	0	0.00	5	100.00	0	0.00	3	100.00	0	0.00
GENTAMICINA	7	23.33	23	76.67	4	80.00	1	20.00	0	0.00	0	0.00
SXT	4	13.33	26	86.67	2	40.00	3	60.00	0	0.00	0	0.00
CLINDAMICINA	4	13.33	26	86.67	2	40.00	3	60.00	0	0.00	0	0.00
PENICILINA	0	0.00	30	100.00	0	0.00	5	100.00	2	66.67	1	33.33
ERITROMICINA	2	6.67	28	93.33	1	20.00	4	80.00	0	0.00	0	0.00
OXACILINA	3	10.00	27	90.00	1	20.00	4	80.00	0	0.00	0	0.00
CIPROFLOXACINO	8	26.67	22	73.33	2	40.00	3	60.00	2	66.67	1	33.33
LEVOFLOXACINO	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	66.67	1	33.33
AMPICILINA	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	66.67	1	33.33
GCH	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	66.67	1	33.33
SCH	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	66.67	1	33.33

Fuente: cuaderno de registro de los autores de la investigación GONZALES – TEQUÉN del HRL 2016

El perfil de susceptibilidad de las cepas de *Escherichia coli* aisladas durante el periodo de abril – octubre 2016 fue 100% sensible (7/7) a imipenem y meropenem, 85.71% (6/7) a piperacilina/tazobactam; dentro de los aminoglucósidos el 57,1% (4/7) fue sensible a gentamicina y amikacina. El nivel de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación como ceftriaxona, ceftazidima, cefotaxima, cefepime, amoxicilina/ácido clavulanico y aztreonam fue de 71.4% (5/7) considerándose cinco cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE); 57,1% (4/7) a ciprofloxacino; 71,4 a trimetoprim/sulfametoxasol y cefoxitin (5/7), y 100 % a penicilina (7/7).

Tabla 6. Perfil de susceptibilidad de *Escherichia coli* aislados de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo de abril – octubre 2016

ANTIBIOTICO	SENSIBILIDAD		RESISTENCIA	
	n	%	n	%
PENICILINA	0	0.00	7	100.00
CEFTRIAXONA	2	28.57	5	71.43
CEFTAZIDIMA	2	28.57	5	71.43
ASTREONAM	2	28.57	5	71.43
CEFEPIME	2	28.57	5	71.43
CEFOTAXIMA	2	28.57	5	71.43
AMOXICILINA/ACIDO CLAVULÁNICO	2	28.57	5	71.43
TRIMETOPRIM SULFAMETOXASOL	2	28.57	5	71.43
CEFOXITIN	2	28.57	5	71.43
CIPROFLOXACINO	3	42.86	4	57.14
LEVOFLOXACINO	3	42.86	4	57.14
GENTAMICINA	4	57.14	3	42.86
AMIKACINA	4	57.14	3	42.86
PIPERACILINA TAZOBACTAM	6	85.71	1	14.29
MEROPENEM	7	100.00	0	0.00
IMIPENEM	7	100.00	0	0.00

Fuente: cuaderno de registro de los autores de la investigación GONZALES – TEQUÉN del HRL 2016

Klebsiella pneumoniae mostró sensibilidad en el 100% de los aislamientos (10/10) a imipenem y meropenem; 70% (7/10) a amoxicilina/ácido clavulánico y cefalosporinas de tercera y cuarta generación como ceftriaxona, ceftazidima, cefepime, cefotaxima, 70% (7/10) a aztreonam y ciprofloxacino; 90% (9/10) a los aminoglucosidos gentamicina y amikacina, al igual que piperacilina/tazobactam. Solo el 30% (3/10) de cepas de *Klebsiella pneumoniae* fueron productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE). Los discos empleados en *Salmonella typhi* fueron ciprofloxacino, ampicilina, ceftazidima, trimetoprim/sulfametoxasol y ceftriaxona, se aisló un solo caso y fue sensible a todos los antibióticos empleados.

Tabla 7. Perfil de susceptibilidad de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016

ANTIBIOTICO	SENSIBILIDAD		RESISTENCIA	
	n	%	n	%
CEFTRIAXONA	7	70.00	3	30.00
CIPROFLOXACINO	7	70.00	3	30.00
AZTREONAM	7	70.00	3	30.00
CEFTAZIDIMA	7	70.00	3	30.00
CEFEPIME	7	70.00	3	30.00
CEFOTAXIMA	7	70.00	3	30.00
AMOXICILINA/ ÁCIDO CLAVULANICO	7	70.00	3	30.00
GENTAMICINA	9	90.00	1	10.00
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	9	90.00	1	10.00
AMIKACINA	9	90.00	1	10.00
MEROPENEM	10	100.00	0	0.00
IMIPENEM	10	100.00	0	0.00

Fuente: cuaderno de registro de los autores de la investigación GONZALES – TEQUÉN del HRL 2016

6. DISCUSION

El microorganismo predominante que se aisló en los hemocultivos fue *Staphylococcus spp*. coagulasa negativo, se encontró 49.18% de estos microorganismos grampositivos lo cual va de acuerdo a lo tradicionalmente encontrado en diversos estudios. Durante varios años el aislamiento en sangre de un estafilococo coagulasa negativo era considerado como contaminante, sin mayores contemplaciones, sin embargo, una serie de publicaciones han considerado su potencialidad patogénica. *Staphylococcus spp.* coagulasa negativo (SCON) es el microorganismo aislado con mayor frecuencia en los hemocultivos obtenidos en pacientes ingresados en centros hospitalarios, especialmente en las áreas en que el uso de catéteres venosos centrales (CVC) es muy frecuente, estas bacterias grampositivas pueden causar infecciones por su capacidad de adherirse y formar biofilms en la superficie de dispositivos y catéteres, motivo por el cual debe evaluarse según criterios del cuadro clínico.

En cuanto a la distribución de hemocultivos positivos por servicio hospitalario, este estudio encontró mayor número de aislamientos en hemocultivos provenientes del servicio de medicina interna con 34.43% cifra que coincide con Flores y Vargas (2006) que hallaron un 38.46% en este servicio. Al respecto, es importante señalar que la tasa de colonización por microorganismos se incrementa hasta tres veces en hospitalización pues es influenciado por el ambiente hospitalario y la duración de la estancia.

Por otro lado, se encontró un 90% y 80% de cepas de *Staphylococcus spp*. coagulasa negativo y *Staphyloccocus aureus* con resistencia a oxacilina respectivamente, similar al resultado de Chang *et al*., (2007) quien obtuvo un 95.4 y 75.5% en su estudio. Se demostró que estas bacterias son altamente resistentes a oxacilina, resultado esperado por los mecanismos de resistencia intrínseca conocidos de dicho microorganismo. Las cepas de estafilococos que son meticilino resistente, poseen patrones de resistencia que abarcan a varios antibióticos, de hecho la meticilino resistencia es considerada como marcador de resistencia a otros antibióticos. En este estudio se comprobó que las cepas meticilino- resistentes presentaban mayor frecuencia de resistencia a otros antibióticos comparados con los meticilino – sensibles, para *Staphylococcus aureus* como para *Staphylococcus spp* coagulasa negativo.

Staphylococcus aureus, al igual que los *Staphylococcus spp*. coagula negativo, meticilino – resistente son considerados como agentes causales de infecciones de importancia epidemiológica y constituyen un problema mayor de salud. Todas las cepas de estafilocos que

son altamente resitentes a la meticilina producen una proteína adicional de unión de baja afinidad a la penicilina, la producción de esta proteína confiere la resistencia intrínseca a la meticilina, oxacilina y a todos los betalactamicos. En la actualidad, la mayor parte de las cepas clínicas de estafilococos resistentes a la meticilina se han hecho progresivamente resistentes a muchos antibióticos o han disminuido su sensibilidad a otros como los aminoglucósidos y las cefalosporinas. Esta poliresistencia ha obligado a encontrar nuevas propuestas de tratamientos.

Al igual que Varela (2014), Martinez (2014), Calderon (2011) y Mogro (2015), los *Staphylococcus spp*. aislados presentaron 100% de sensibilidad a la vancomicina. La vancomicina todavía se considera como el mejor antimicrobiano disponible para el tratamiento de infecciones por estafilococos resistentes a la penicilina. La resistencia a la penicilina estará mediada por una betalactamasa, penicilinasa, de origen plasmídico que romperá el anillo betalactamico de la penicilina, convirtiéndola en ácido peniciloico, sin niguna propiedad antibacteriana, Ahora bien, ya se reporta en otros estudios una resistencia incipiente a vancomicina por parte de estafilococo, que no se observó en este trabajo, y de generalizarse y aumentar representaría una verdadera preocupación en la quimioterapia.

El conocimiento del perfil de resistencia de los microorganismos aislados de hemocultivos en los diferentes servicios del Hospital Regional Lambayeque tiene enorme implicancias terapéuticas para el diagnóstico del paciente, para diseñar los esquemas de tratamiento antibiótico empírico y para la implementación de medidas de control de infecciones a fin de evitar la diseminación de cepas resistentes en el hospital .Por ello se requiere que cada hospital registre sus tasas de resistencia para establecer el mejor tratamiento para los pacientes con sospecha de esta infección.

Las bacterias gramnegativas que se identificaron con mayor frecuencia fueron principalmente *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Tal como lo describe la literatura, estas bacterias ocuparon los primeros lugares en los aislamientos realizados , probablemente debido a los requerimientos de manejo y monitoreo invasivo en los pacientes , ya que por tratarse de bacterias de flora transitoria que requieren ambientes húmedos (soluciones intravenosas, aspirados bronquiales, nutriciones parenterales), fácilmente pueden ser inoculados y causar incluso brotes nosocomiales.

El perfil de resistencia hallado en la presente investigación de *Escherichia coli* para cefalosporinas como ceftriaxona, ceftazidima y cefepime fueron de 71.43%,estos resultados coinciden con Rios y Pineda (2009) que hallaron un perfil de resistencia de 65.6% en

cefalosporinas de tercera y cuarta generación a diferencia de Calderón (2011) que obtuvo un 100% de sensibilidad en todos sus aislamientos. En el hospital se encuentran cepas de *E. coli* altamente resistentes a cefalosporinas, esta circunstancia nos obliga a reconocer que tenemos bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido(BLEE) derivado del abuso de antibióticos de amplio espectro como son las cefalosporinas de tercera generacion.

En el presente estudio las cepas de *Klebsiella pneumoniae* presentaron un alto porcentaje de sensibilidad para ceftriaxona, ceftazidima, cefepime, ciprofloxacino que fue de 70% al igual que Flores y Vargas (2006) que hallaron un 66.7%, sin embargo difieren con Martinez (2014) que halló un porcentaje de sensibilidad de 37.5%..En el presente estudio a diferencia de lo que se ha observado en la mayoría de hospitales, las cepas de *Klebsiella pnemoniae* presentan un alto porcentaje de sensibilidad, generalmente las cepas de *Klebsiella pneumoniae* que son aisladas de áreas críticas presenta mecanismos de resistencia tipo betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

Las pruebas de susceptibilidad obtenidas, arrojaron un resultado de sensibilidad de 100% para todas las enterobacterias hacia los carbapenemes, coincidiendo con las investigaciones de Flores y Vargas (2006) , Rodríguez *et al*., (2011), Martínez (2014) y Calderon (2011).La resistencia de enterobacterias a carbapenemes es muy inusual, lo cual concuerda con los resultados hallados en la presente investigación pues el 100% cepas de enterobacterias fueron sensibles a dichos antimicrobianos, este resultado es importante ya que los carbapenemes son los antibióticos más eficaces para el tratamiento de las infecciones causadas por Enterobacteriaceae productoras de BLEE. Pero algunos autores señalan que el uso irracional y desmedido de carbapenemes podría derivar en un progreso continuo en las tasas de resistencia a estos antimicrobianos, con la producción de carbapenemasas.

La baja frecuencia de hemocultivos positivos hallados podría estar influenciada por el periodo de muestreo y la carencia de insumos para las pruebas de susceptibilidad durante el mes de agosto, periodo en el cual no se ingresó ningún tipo de cultivo al laboratorio, además de la poca importancia que se le da a la exposición de los pacientes a esquemas antimicrobianos previos para la toma de hemocultivo.

Un tratamiento antibiótico empírico acompañado del rango de susceptibilidad más común de los patógenos mayoritariamente aislados, deberá proporcionar el mejor cambio en la clínica del paciente. No obstante, no habrá que olvidar que después de las 48 horas de la extracción del hemocultivo, será posible obtener un perfil de sensibilidad propio del agente infeccioso aislado.

El hemocultivo tradicional suele tardar un mínimo de 48 horas hasta que se identifica el agente causal, así como la obtención del antibiograma a partir del cultivo de sangre. Por lo expuesto anteriormente, los métodos microbiológicos tradicionales mediante cultivo están limitados por la propia dificultad en identificar algunos patógenos, por la interferencia que el uso de antibióticos supone al cultivo de microorganismos y por el tiempo que requieren, que determina un retraso en ocasiones poco práctico. Es por esto, que la biología molecular se está abriendo paso en este campo.

Así pues, la elección del tratamiento deberá hacerse teniendo presente muchos factores tales como estado del paciente, la enfermedad a tratar, el mapa microbiológico del servicio en cuestión. En consecuencia, este estudio proporciona otra herramienta al clínico para elegir el tratamiento más adecuado.

7. CONCLUSIONES

1. Las cepas bacterianas obtenidas con más frecuencia aisladas de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016 fueron *Staphylococcus spp.* coagulasa negativo con 49.18%; *Klebsiella pneumoniae* con 16.39%; *Escherichia coli* con 11.48%; *Staphylococcus aureus* con 8.20%, *Enterococcus spp* con 4.92% y *Salmonella typhi.* con 1.64%.

2. El perfil de susceptibilidad de las cepas obtenidas de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016 para *Staphylococcus spp.* coagulasa negativo fue 90% resistente a meticilina; 100% sensible a teicoplanina y vancomicina. Para *Staphylococcus aureus* fue 100% resistentes a penicilina, 80% resistente a meticilina y 100% sensible a vancomicina. Para *Klebsiella pneumoniae* el 30% produjeron BLEE, el 100% fue sensible a meropenem e imipenem. Para el caso de *Escherichia coli* se identificaron 71.43% de las cepas con fenotipo BLEE, presentando 100% de sensibilidad a los carbapenemes.

3. RECOMENDACIONES

1. Realizar investigaciones posteriores con un mayor tiempo de muestreo que permita obtener una frecuencia óptima y comparativa de la susceptibilidad bacteriana a lo largo de los años.

2. Extraer una mayor cantidad de muestras de hemocultivos en diferentes intervalos de tiempo, con la finalidad de obtener mayor probabilidad de encontrar el agente infeccioso, o en todo caso confirmar la presencia del mismo.

3. Establecer una mejor y apropiada política de terapia antimicrobiana para el control de infecciones y prevenir así la expresión y diseminación de bacterias multirresistentes.

4. La terapia antibiótica empírica para sepsis nosocomial debe basarse principalmente en las estadísticas microbiológicas de cada hospital o servicio.

5. Identificar las especies de las cepas de *Staphylococcus spp.* coagulasa negativo, con la finalidad de establecer bases para futuras investigaciones en dichos microorganismos.

6. RESUMEN

Objetivo: Determinar el perfil de susceptibilidad bacteriana de las cepas obtenidas de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque e identificar las cepas bacterianas más frecuentes aisladas, de abril – octubre 2016. **Materiales y métodos:** durante el tiempo de estudio ingresaron al laboratorio de bacteriología 602 hemocultivos, de los cuales en 61 se aisló algún tipo de microorganismo, todos estos fueron subcultivos en agar sangre. Los aislamientos bacterianos se identificaron fenotípicamente mediante métodos bioquímicos convencionales y la susceptibilidad antimicrobiana fue evaluada mediante el método de difusión en disco siguiendo los parámetros de sensibilidad o resistencia del CLSI 2015**.** Para la búsqueda y confirmación del fenotipo de resistencia se realizó el test confirmatorio de producción de betalactamasas de espectro extendido en el caso de las enterobacterias**.** Para la búsqueda **y** confirmación de cepas *Staphylococcus spp.* resistente a la meticilina se usó discos de cefoxitin según el CLSI 2015**.** **Resultados:** se determinó que la frecuencia de hemocultivos positivos durante el periodo de estudio fue de 10.1%, el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Staphylococcus spp.* coagulasa negativo con 49.18%, seguido de *Klebsiella pneumoniae* con 16.39%, *Escherichia coli* con 11.48%, *Candida spp.* con 8.20%, *Staphyloccoccus aureus* con 8.20%, *Enterococcus spp.* 4.92% y *Salmonella typhi* 1.64%. El servicio hospitalario donde se obtuvo mayor número de aislamientos fue medicina con 34.43%, seguido de emergencia – observación con 29.51%, neonatología 21,31% y finalmente UCI 14.75%. **Conclusión:** Las cepas bacterianas obtenidas con más frecuencia aisladas de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016 fueron *Staphylococcus spp.* coagulasa negativo con 49.18%; se seguido de *Klebsiella pneumoniae* con 16.39%; *Escherichia coli* con 11.48%; *Staphylococcus aureus* con 8.20%, *Enterococcus spp* con 4.92% y *Salmonella typhi.* con 1.64%. El perfil de susceptibilidad de la cepas obtenidas de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016 fue el 90% de *Staphylococcus spp.* coagulasa negativo resistente a meticilina; en tanto que el 100% resultó sensible a la teicoplanina y vancomicina. El 100% de *Staphylococcus aureus* fue resistente a penicilina, el 80% de ellos fue resistente a cefoxitin y el 100% fue sensible a vancomicina. Para *Klebsiella pneumoniae* el 30% resultaron productoras de betalactamasas de espectro extendido; mientras que el 100% mostró sensibilidad frente a meropenem e imipenem. Para el caso de *Escherichia coli* se identificaron 71.43% cepas con fenotipo BLEE, con sensibilidad de 100% a carbapenemes.

***Palabras clave*:** Susceptibilidad, hemocultivo, *Staphylococcus spp*. coagulasa negativo, *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*

7. ANEXOS

ANEXO N° 1

Concentración y zona de diámetro de antibióticos estandarizados para Enterobacterias según manual M100-S25 CLSI 2015

		Zona de diámetro		
Agente antimicrobiano	Contenido del disco	S	I	R
Ciprofloxacino	5ug	≥21	16-20	≤15
Levofloxacino	5ug	≥17	14-16	≤13
Gentamicina	10ug	≥15	13-14	≤12
Amikacina	30ug	≥17	15-16	≤14
Ampicilina/sulbactam	10/10ug	≥15	12-14	≤11
Meropenem	10ug	≥23	20-22	≤19
Cefoperazona/sulbactam	75/30ug	-	-	-
Cloranfenicol	30ug	≥18	13-17	≤12
Sulfametoxazol/trimetoprim	23.75/1.25 ug	≥16	11-15	≤10
Tetraciclina	30ug	≥15	10-14	≤11
Ácido nalidíxico	30ug	≥19	14-18	≤13
Cefoxitin	30ug	≥18	15-17	≤14

ANEXO N° 2

Concentración y zona de diámetro de antibióticos estandarizados para *Staphylococcus aureus* según manual M100-S25 CLSI 2015

		Zona de diámetro		
Agente antimicrobiano	Contenido del disco	S	I	R
Cefoxitin	30ug	≥22	-	≤21
Oxacilina	30ug	≥22	-	≤21
Clindamicina	2ug	≥21	15-20	≤14
Eritromicina	15ug	≥23	14-22	≤13
Penicilina	10 units	≥29	-	≤28
Rifampicina	5ug	≥20	17-19	≤16
Sulfametoxazol/trimetoprim	23.75/1.25ug	≥16	11-15	≤10
Levofloxacino	5ug	≥19	16-18	≤15
Cloranfenicol	30ug	≥18	13-17	≤12
Tetraciclina	30ug	≥19	15-18	≤14
Teicoplanina	30ug	≥14	11-13	≤10
Amikacina	30ug	≥17	15-16	≤14
Gentamicina	10ug	≥15	13-14	≤12

ANEXO N° 3

Prueba de detección de betalactamasas de espectro extentido (BLEE)

TEST	**TEST CONFIRMATORIO DE FENOTIPO BLEE**
MÉTODO	**De JARLIER**
MEDIO	**MHA**
CONCENTRACIÓN DEL AGENTE ANTIMICROBIANO	Se colocó un disco de amoxicilina/ácido clavulánico (20/10µg) en el centro de una placa de Petri con agar Mueller Hinton, a 25 mm de distancia, discos de CAZ (30µg/ dL), CTX (30µg) y FEP (30µg) y ATM(30µg).
TEMPERATURA Y TIEMPO DE INCUBACIÓN	35°C/ 16-18 HORAS
RESULTADOS	La presencia de BLEE se manifestó por el efecto sinérgico del inhibidor Amoxicilina/ácido clavulánico (20/10mcg) en el centro de una placa Petri con agar Müeller Hington, a 25mm de distancia se colocaron los discos de Ceftazidima, CAZ (30mcg); Cefepime (30mcg); Ceftriaxona (30mcg) y Aztreonam (30ug) a las 24 horas se observaron las siguientes características en las placas de cultivo (efecto de huevo, cola de pez o balón de fútbol americano).

ANEXO N° 4

Prueba para detección de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SARM)

SCREEN TEST	**RESISTENCIA A OXACILINA MEDIADA POR *mec*A USANDO CEFOXITIN**
MÉTODO DEL TEST	Difusión en disco
MEDIO	MHA
CONCENTRACIÓN DEL ANTIMICROBIANO	Cefoxitin 30 µg
INOCULACIÓN	procedimiento standard para difusión en disco
TEMPERATURA Y TIEMPO DE INCUBACIÓN	35°/16-18 horas
RESULTADO	≤ 21 mm=mecA positivo ≥ 22 mm=mecA negativo

ANEXO N° 5

Prueba para susceptibilidad de *Enterococcus spp.* frente a aminoglucósidos de alta carga.

ANTIBIÓTICO	GENTAMICINA DE ALTA CARGA	STREPTOMICINA DE ALTA CARGA
MÉTODO	Disco de difusión	Disco de difusión
MEDIO	MHA	MHA
CONCENTRACIÓN ANTIMICROBIANA	120µg disco de gentamicina	300µg disco de streptomicina
INÓCULO	Procedimiento estándar de disco de difusión	Procedimiento estándar de disco de difusión
INCUBACIÓN	35°C ± 2°C/Temperatura ambiente	35°C ± 2°C/Temperatura ambiente
TIEMPO DE INCUBACIÓN	16 – 18 Horas	16 – 18 Horas
RESULTADOS	6mm = Resistente 7 – 9mm = Intermedio ≥ 10mm = Sensible	6mm = Resistente 7 – 9mm = Intermedio ≥ 10mm = Sensible

ANEXO N° 6

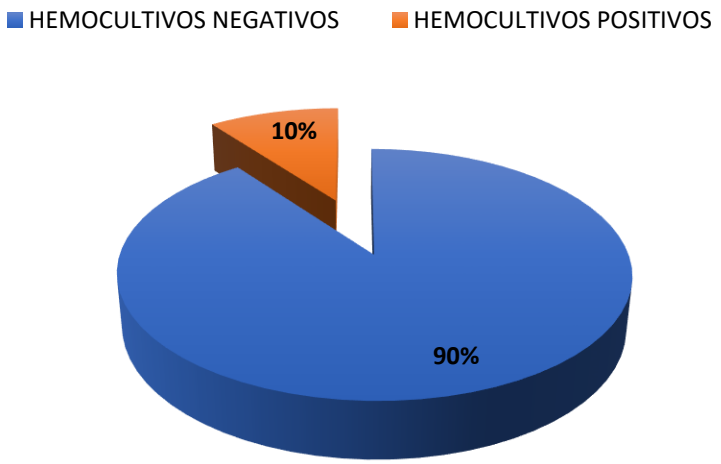

Figura 1. Frecuencia de hemocultivos positivos en el Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016.

ANEXO N° 7

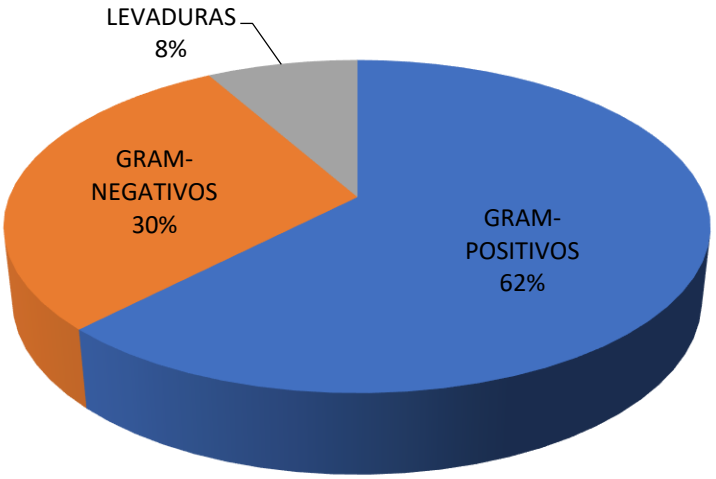

Figura 2. Frecuencia de microorganismos aislados de hemocultivos según tinción gram en el Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016

ANEXO N° 8

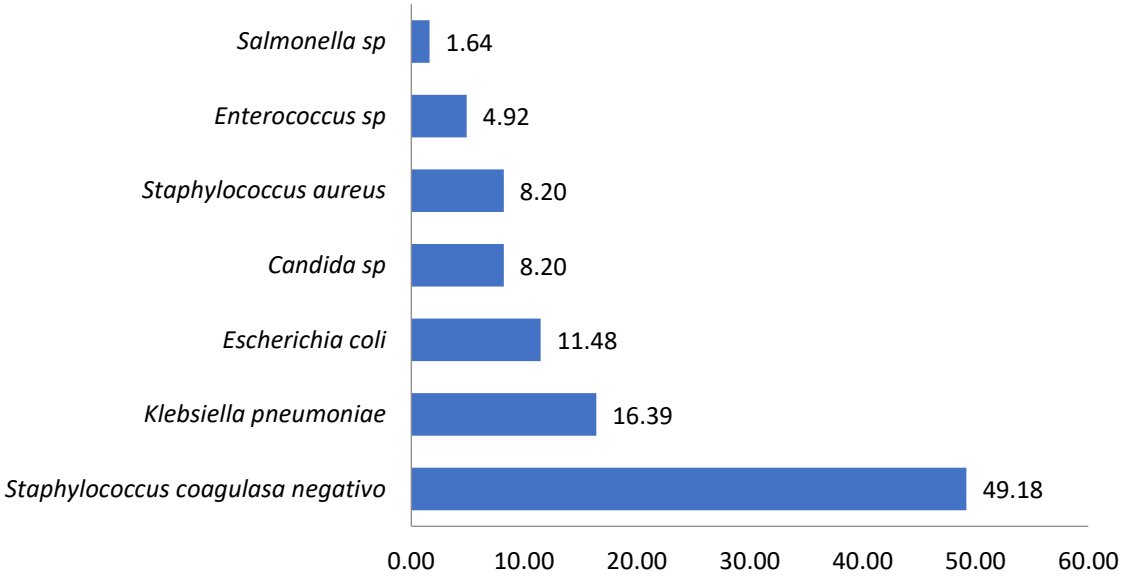

Figura 3. Frecuencia de microorganismos aislados de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016.

ANEXO N° 9

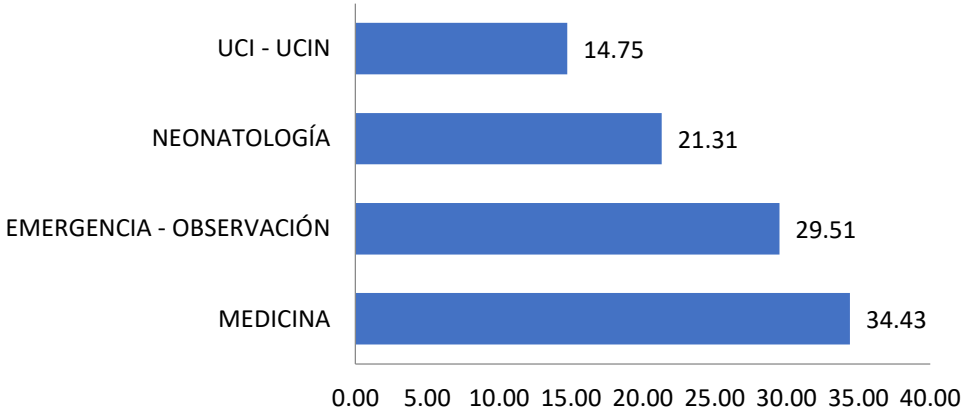

Figura 4. Distribución de hemocultivos positivos por servicio hospitalario del Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016.

ANEXO N° 10

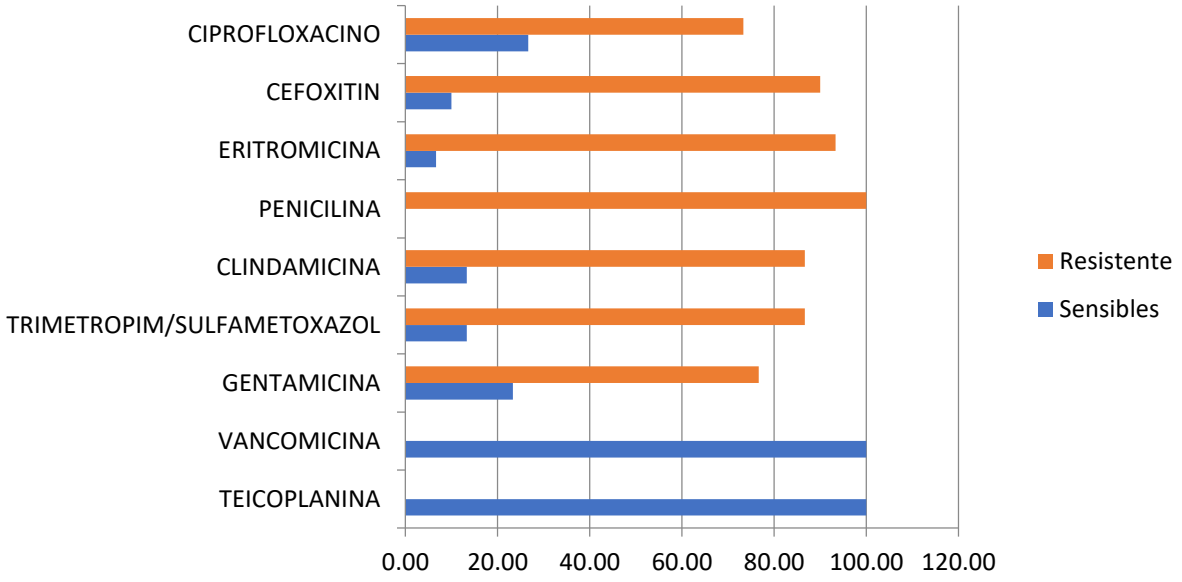

Figura 5. Perfil de susceptibilidad de *Staphylococcus sp.* coagulasa negativa aislado de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016.

ANEXO N° 11

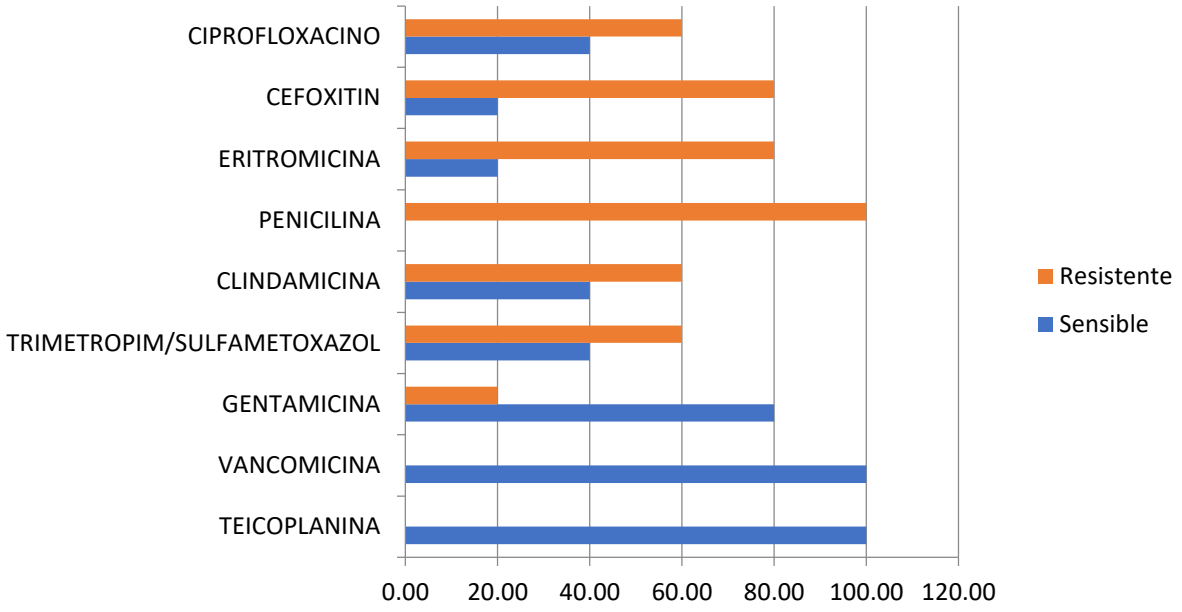

Figura 6. Perfil de susceptibilidad de *Staphylococcus aureus* aislado de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016.

ANEXO N° 12

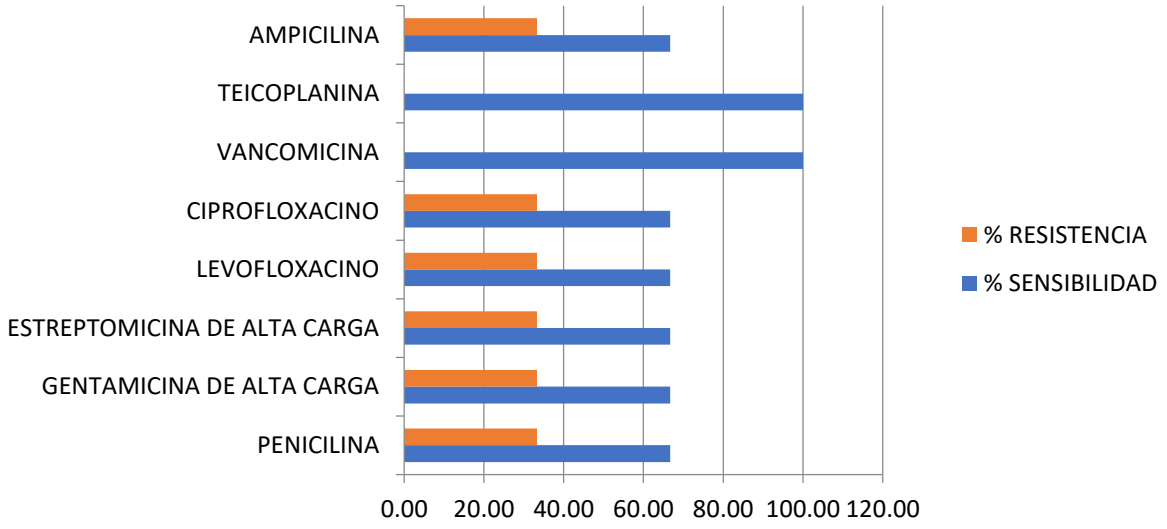

Figura 7. Perfil de susceptibilidad de *Enterococcus spp.* aislado de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016.

ANEXO N° 13

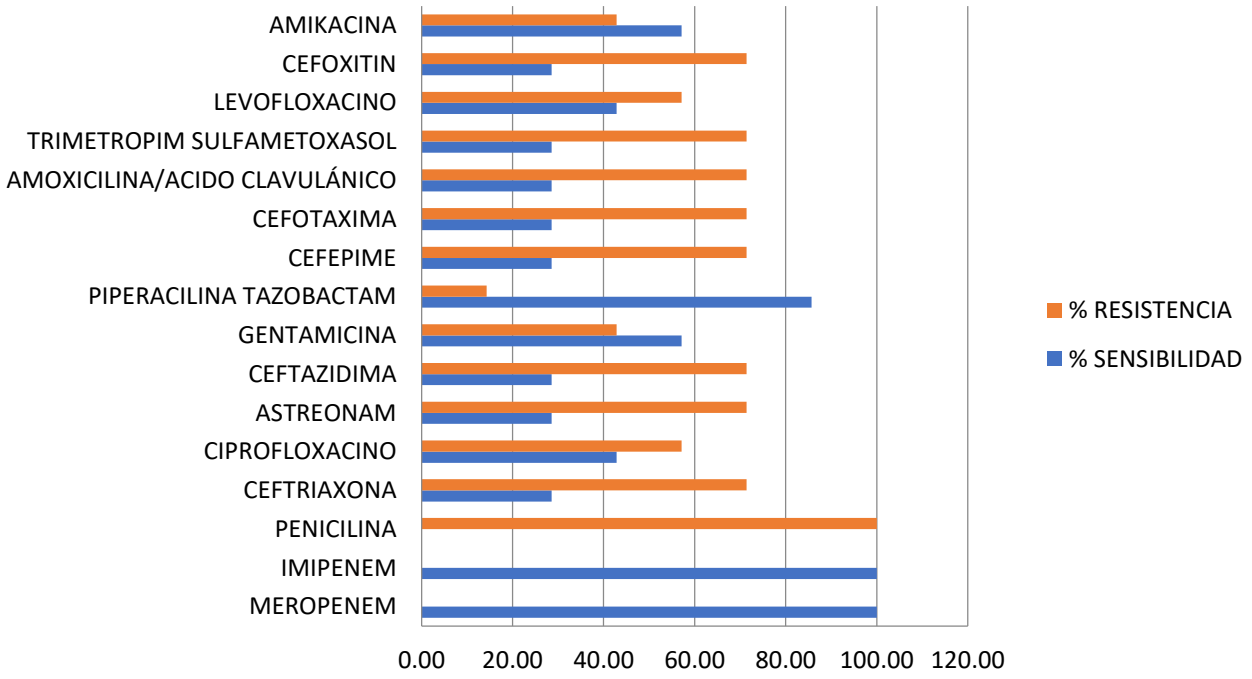

Figura 8. Perfil de susceptibilidad de *Escherichia coli* obtenido de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo de abril – octubre 2016.

ANEXO N° 14

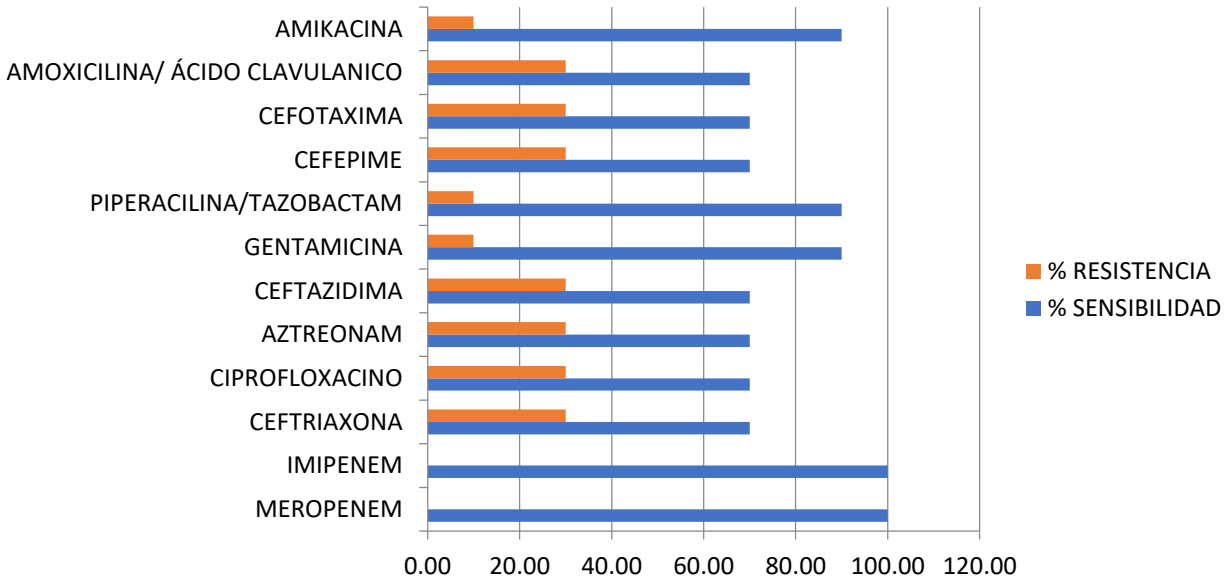

Figura 9. Perfil de susceptibilidad de *Klebsiella pneumoniae* obtenido de hemocultivos del Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016

ANEXO N° 15

Figura 10. Pruebas bioquímicas para identificación de *Escherichia coli* aislada de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016

ANEXO N° 16

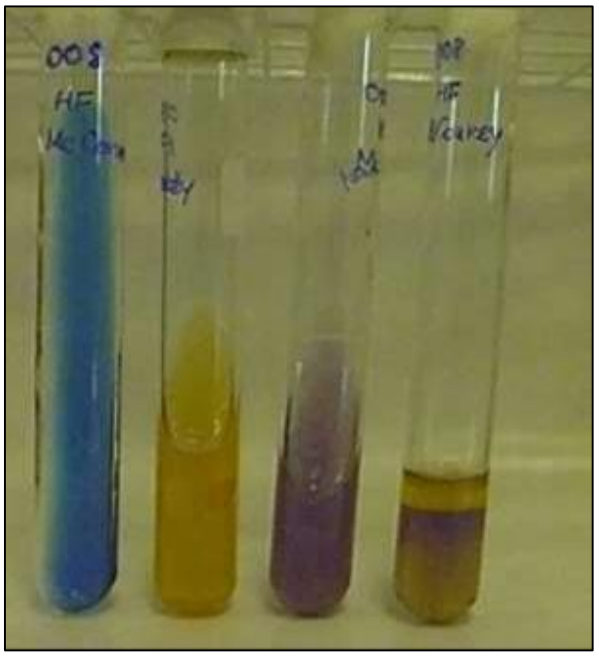

Figura 11. Pruebas bioquímicas para identificación de *Klebsiella pneumoniae* aislada de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016

ANEXO N° 17

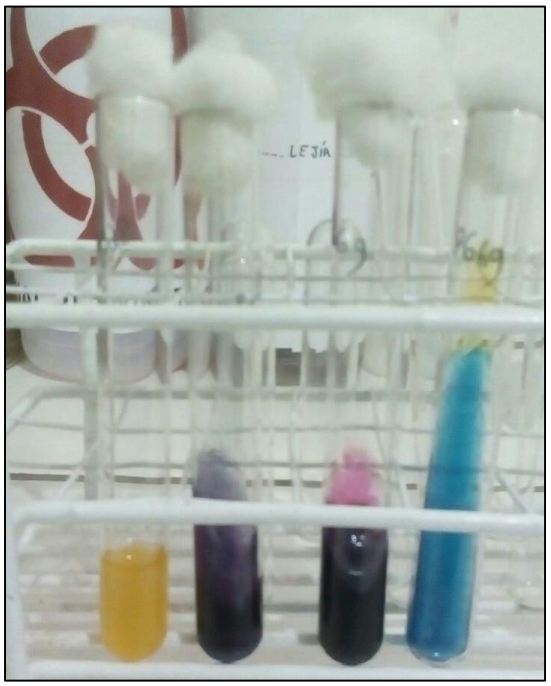

Figura 12. Pruebas bioquímicas para identificación de *Salmonella typhi* aislada de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016

ANEXO N° 18

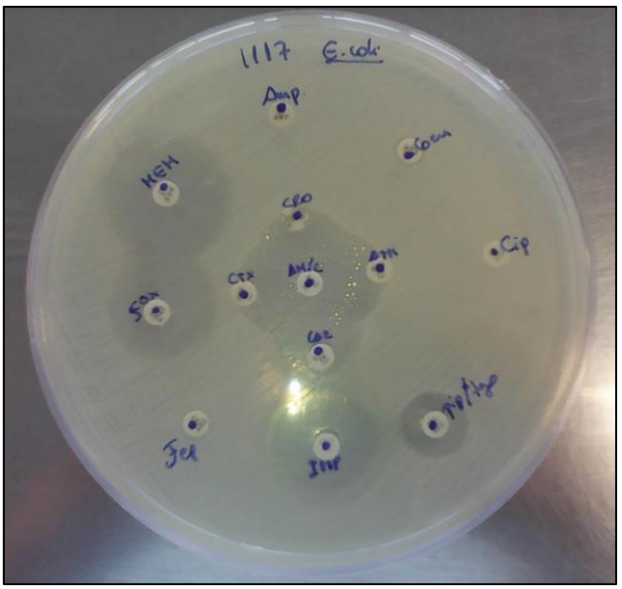

Figura 13. Método de Jarlier para determinación de producción de betalactamasas de espectro extendido en *Escherichia coli* aislada de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016

ANEXO N° 19

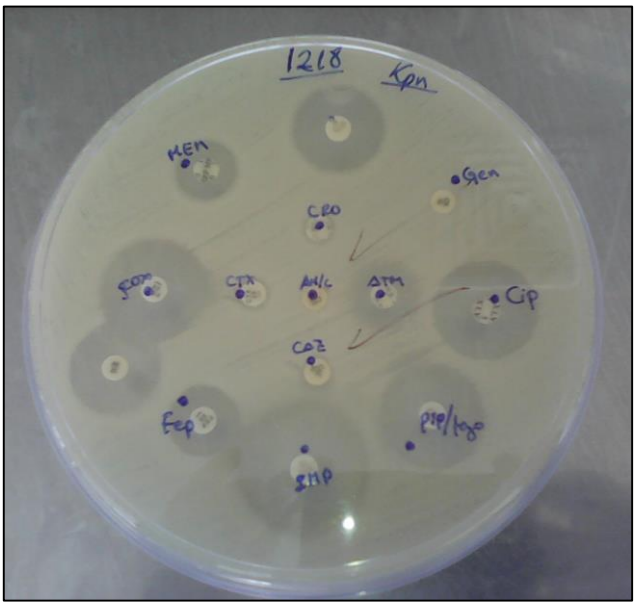

Figura 14. Antibiograma para *Klebsiella pneumoniae* aislado de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016

ANEXO N° 20

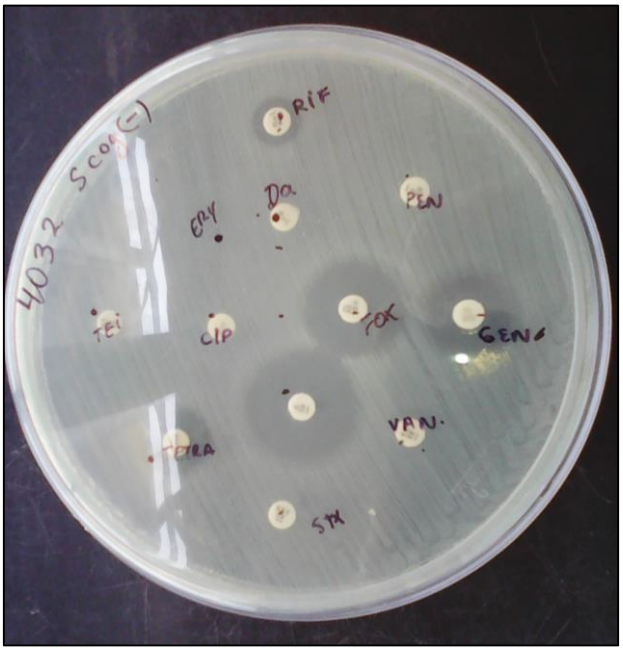

Figura 15. Antibiograma para *Staphylococcus spp.* (coagulasa negativa) aislado de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016.

ANEXO N° 21

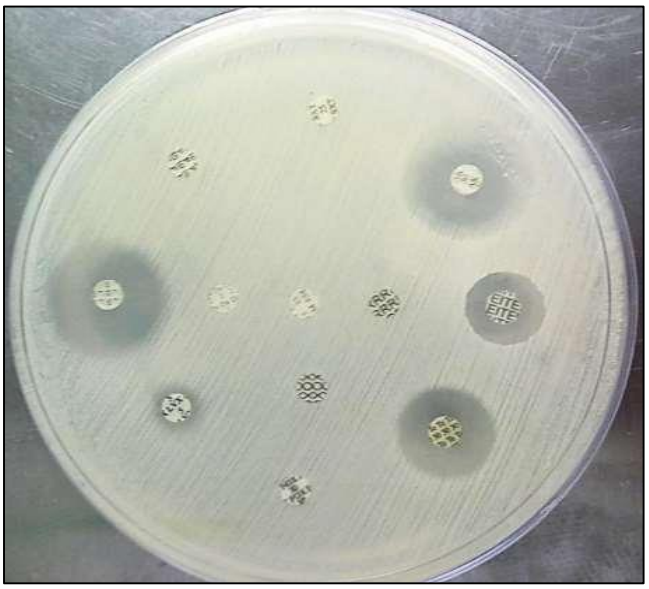

Figura 16. Antibiograma para *Staphylococcus aureus* aislado de hemocultivos en el Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016.

ANEXO N° 22

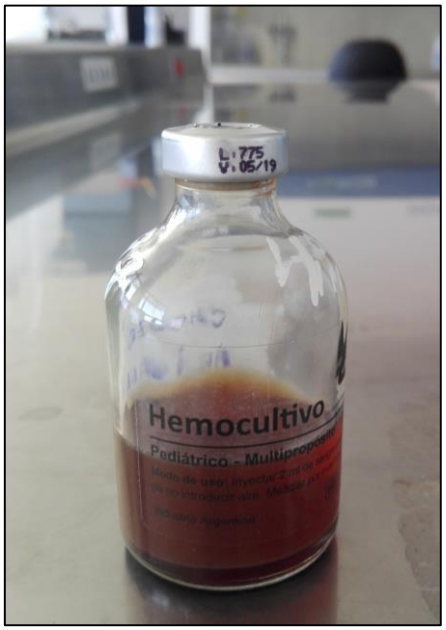

Figura 17. Frasco de hemocultivo pediátrico utilizados para el cultivo de microorganismos en el Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016.

ANEXO N° 23

Figura 18. Botella de hemocultivos BD BACTED Plus Aerobic, utilizados para el cultivo de microorganismos en el Hospital Regional Lambayeque durante el periodo abril – octubre 2016.

ANEXO N° 24

Figura 19. Incubación de hemocultivos durante 48 horas a 37°C en el Hospital Regional Lambayeque, abril – octubre 2016.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Arévalo, H., Cruz, M., Palomino V., Fernández, V., Guzmán, R., & Melgar A. (2003). Aplicación de un programa de control de infecciones intrahospitalarias en establecimientos de salud de la región San Martín, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, *20*(2), 84-91.Recuperado de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342003000200005&lng=es&tlng=es.

Arias, D., Arboleda, J., Garzón, E., Colmenares, C., & Clavijo C. (2010). Microorganismos aislados en hemocultivos y su susceptibilidad antibiótica en la unidad de recién nacidos del hospital universitario clínica san Rafael. Tesis de licenciatura. Universidad Militar Nueva Granada.

Ayala, J., Alemán, C., Guajardo, C., y Rivera, N. (2009). Bacteriemias: incidencia y resistencia antimicrobiana. Tendencia a través de dos décadas de seguimiento. *Avances*, *23*(8), 4–11. Recuperado el 22 de diciembre de 2016, de https://biblat.unam.mx/es/revista/avances/articulo/bacteremias-incidencia-y-resistencia-antimicrobiana-tendencia-a-traves-de-dos-decadas-de-seguimiento.

Calderón, M. (2011). Perfil microbiológico de los aislamientos bacterianos obtenidos en hemocultivos de pacientes con sepsis neonatal en el hospital nacional Ramiro Prialé Prialé de Huancayo, durante los años 2009-2011. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann.

Chang, D., Arias, J., Arroyo, G., Cavenago, A., Malaga, G., y Tapia, E. (2007). Perfil de resistencia de las bacterias aisladas de hemocultivos en un Hospital General. *Revista Peruana de Medicina Interna*, *21*(2), 62-65. Recuperado de http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v21n2/contenido.htm

Clinical and laboratory standards institute. (2015). M100–525 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty – fifth informational supplement. Recuperado de: http://www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-2015-M100-S25-original.pdf

Espino, M. (2008). Resistencia bacteriana: Sinergismo in vitro y eficacia clínica del tratamiento antimicrobiano en neonatos sépticos. Tesis de doctorado. Universidad de la Habana.

Fernández, M., García, E., Hernández A., Canteras M., Joaquín R., y Ruiz, J. (2012). Bacteriemias por *Staphylococcus coagulasa negativa*: análisis de factores pronóstico e influencia del tratamiento antibiótico. *Revista Española de Quimioterapia, 25*(3), 199-205. Recuperado el 22 de diciembre del 2016, de http://seq.es/seq/0214-3429/25/3/fernandez.pdf

Florez, L., y Vargas J. (2006). Perfil microbiológico de aislamientos de hemocultivos en pacientes atendidos en los diferentes servicios de la empresa social del estado Francisco de Paula Santander en Bucaramanga (1 agosto de 2005 – 1 abril de 2006). Tesis de licenciatura. Universidad de Pamplona.

García, O., y Montoya, J. (2012). Prevalencia de Staphylococcus aureus en los hemocultivos tomados en la Unidad de Cuidado Intensivo de adultos del Hospital Universitario San Jorge de Pereira. Tesis de licenciatura. Universidad Tecnológica de Pereira.

García, H., García, V., Hernández, T., y Ruiz, G. (2011). Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Revista Española de Quimioterapia, 24*(2), 57-66. Recuperado de http://seq.es/seq/0214-3429/24/2/garcia.pdf

Hernández, R. (2002). Visión actualizada de las infecciones intrahospitalarias. *Revista Cubana de Medicina, 31*(3) ,20-28. Recuperado de http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v31n3/mil08302.pdf

Laspina, F., Samudio, M., Sosa, S., Centurión, M., y Apud, E. (2008). Perfil de resistencia de *Staphylococcus spp* aislados de hemocultivos en el Hospital Central del Instituto de

Previsión Social. *Revista de investigación en ciencias de la salud, 6*(2), 18 – 24. Recuperado de http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v6n2/v6n2a04.pdf

Martínez, M. (2014). Agentes Patógenos aislados por hemocultivo, causantes de sepsis Neonatal en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en un Hospital de 2º nivel en el periodo comprendido entre el 01 enero 2012 al 31 diciembre del 2013. Tesis de licenciatura. Universidad autónoma del estado de México.

Mogro, A. (2015). Perfil microbiológico en aislamientos de hemocultivos en las áreas de terapia intensiva, emergencias, oncología, nefrología, hematología, geriatría, en el Hospital Carlos Andrade Marín durante el periodo junio – octubre 2015. Tesis de licenciatura. Universidad Central del Ecuador.

Morales, G., y Chávez, M. (2011). Caracterización de la resistencia in vitro a diferentes antimicrobianos en cepas de *Staphylococcus spp*. en una institución hospitalaria de la ciudad de Valledupar entre enero y julio de 2009. *Revista de Ciencias de la Salud, 10* (2),169-177.Recuperado de http://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/view/2178

Ocampo, A., Echeverri, L., Jimenez, N. (2012). Determinación de la susceptibilidad a la vancomicina en cepas de *Staphylococcus spp*. meticilino – resistente aislada en un hospital de tercer nivel de complejidad de Medellin mediante varias pruebas de sensibilidad antimicrobiana. *Revista hechos microbiológicos*, 3(1),41– 48. Recuperado de http://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/hm/article/viewArticle/15060

Perez, L., Zurita, I., Pérez, N., Patiño, N., & Calvimonte, O. (2010). Infecciones Intrahospitalarias: Agentes, Manejo Actual y Prevención. *Revista Científica de Ciencias Médicas, 13*(2), 90-94. Recuperado de http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332010000200009&lng=es&tlng=es.

Instituto Nacional de Salud. (2005). Manual de procedimientos bacteriológicos en infecciones intrahospitalarias. Recuperado de http://www.bvs.ins.gob.pe/insprint/salud_publica/nor_tec/28.pdf

Ríos, L., y Pineda, D. (2009). Perfiles de resistencia antimicrobiana en hemocultivos en un hospital de tercer nivel. *Revista de sanidad militar, 66*(1), 7-12. Recuperado de http://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2012/sm121b.pdf

Rodríguez, S., Cervantes, A., Castañeda, J., Presno, J., y Cervantes, D. (2011). Perfil de resistencia bacteriana en hemocultivos realizados en población mexicana en los años del 2009 al 2011. *Revista Latinoamericana de Patología clínica y Medicina de laboratorio, 61* (2): 108-114. Recuperado de http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2014/pt142e.pdf.

Sánchez, M., Moreno, L., y Simón, J. (2010). Resistencias bacterianas en pacientes con bacteriemia. Experiencia de ocho años. *Anales médicos*, 55(2), 79 – 84. Recuperado de http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2010/bc102e.pdf

Sifuentes, J., Guerrero, M., Ponce de León, A., y Guerrero M. (2011). Tendencia de las bacteremias y factores de riesgo de muerte en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. *Gaceta médica, 137*(3), 191-202. Recuperado de http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2001/gm013a.pdf

Varela, G. (2014). Actualización de la resistencia antimicrobiana de los *Staphylococcus coagulasa negativos* (SNC) en hemocultivos del hospital Max Peralta de Cartago. *Revista médica de Costa Rica, 66* (11), 477 – 480. Recuperado de http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/611/art18.pdf