

Higiene y Sanidad Ambiental, **15** (1): 1271-1277 (2015)

Resistencia bacteriana *in vitro* frente a cefalosporinas en aislamientos nosocomiales durante el período 2003-2014. Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez”

BACTERIAL RESISTANCE IN VITRO AGAINST CEPHALOSPORINS IN NOSOCOMIAL ISOLATES DURING THE PERIOD 2003 - 2014. CLINICAL - SURGICAL UNIVERSITY HOSPITAL "DR. MIGUEL ENRÍQUEZ "

Abilio Ubaldo RODRÍGUEZ PÉREZ,¹ Miriam Lazara DELGADO PÉREZ,² Dayra Yanetsy RODRÍGUEZ DELGADO.³

¹ Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana. Vice-Dirección Provincial de Laboratorios / Dpto. Prov. Microbiología. J° Lab. Provincial de Referencia para el Control de Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria. 102, n°. 3001, entre 31 y 31B. Reparto Hornos. Marianao 14. La Habana 11400, Cuba. Correo-e: ubaldo.rodriguez@infomed.sld.cu

² Hospital Universitario Clínico - Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez”. Servicio de Microbiología. J° Lab. Control de Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria. Ramón Pinto 202, 10 de Octubre. La Habana, Cuba. Correo-e: miriam.delgado@infomed.sld.cu

³ Universidad de Ciencias Informáticas de La Habana. Jefe del Dpto. Informática. La Lisa. La Habana, Cuba. Correo-e: daynard@gmail.com

RESUMEN

El aumento de la resistencia bacteriana frente a determinados antibióticos ha sido motivo de preocupación y análisis de muchos investigadores, casi desde el momento mismo del descubrimiento de éstos productos, ya sean de origen natural, sintéticos o semi-sintéticos. Los antibióticos conocidos como *cefalosporinas* han sido muy utilizados en los centros hospitalarios, tanto como terapia profiláctica o ante la aparición de infecciones de microorganismos Gram positivos y Gram negativos, lo cual es posible por su amplio espectro de acción. En el presente trabajo se muestra un estudio retrospectivo que abarcan 12 años (2003-2014) y en el que se recoge el comportamiento de la resistencia bacteriana *in vitro* de los microorganismos aislados y caracterizados en el Laboratorio de Microbiología a partir de las infecciones nosocomiales notificadas en áreas de riesgo del Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez”, frente a las cefalosporinas: ceftriaxona, ceftazidima, cefotazima, cefuroxima y cefazolina. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* y *Citrobacter freundii*, fueron los hallazgos más frecuentes. Se debe analizar el uso de ceftriaxona, cefuroxima y cefotaxima en la Sala de Terapia Intermedia de Medicina; de cefuroxima en Terapia Intermedia de Cirugía y de ceftriaxona, cefotaxima y cefazolina en el Servicio de Nefrología, para evitar que continúe aumentando la resistencia bacteriana a dichos antimicrobianos.

Palabras clave: Resistencia bacteriana, resistencia a cefalosporinas, infecciones nosocomiales, infecciones asociadas a la asistencia sanitaria en áreas de riesgo.

INTRODUCCIÓN

El aumento de la resistencia bacteriana frente a determinados antibióticos ha sido motivo de preocupación y análisis de muchos investigadores, casi desde el momento mismo del descubrimiento de éstos productos, ya sean de origen natural, sintéticos o semi-sintéticos.⁽¹⁾

Desde el año 1960 en que fue identificado el principio activo de las cefalosporinas: el ácido 7-aminocefalosporánico, se favoreció el desarrollo de las diferentes cefalosporinas semi-sintéticas, apareciendo más tarde el primer representante del grupo: la cefalotina; y posteriormente las demás cefalosporinas denominadas *Cefalosporinas de 1ra. Generación*.⁽²⁾ Ya en la década del 70 surgen las *Cefalosporinas de 2da. Generación*: cefoxitina, ceftametazol, cefocetán, obtenidas a partir de 8 especies de *Streptomyces* y que se diferencian por presentar un grupo alfa-metoxi en posición 7.⁽²⁾

A principios de la década de 1980, se conocen las *Cefalosporinas de 3ra. Generación* cuyo primer componente fue cefotaxime y finalmente en un momento en que se estaba obteniendo un incremento cada vez mayor de cepas resistentes a los antimicrobianos, aparecen las *Cefalosporinas de 4ta. Generación*, encabezados por el cefepime y ceftiprome.⁽²⁾ Estos

medicamentos son ampliamente utilizados en los centros hospitalarios, tanto en terapia profiláctica o ante la aparición de infecciones de microorganismos Gram positivos y Gram negativos, lo cual es posible por su amplio espectro de acción.^(3,4,5,6)

Sin embargo, no siempre podemos acertar en su uso, pues como es conocido los agentes bacterianos responsables de infecciones nosocomiales, son generalmente muy resistentes a varios grupos de antibióticos, por lo que es necesario implementar terapias combinadas para lo cual es imprescindible la información del Laboratorio de Microbiología con relación a la resistencia *in vitro* de los microorganismos aislados en cada tipo de infección.^(3,4,5,6)

En el presente trabajo se muestra un estudio retrospectivo que abarcan 12 años (2003-2014) y en el que se recoge el comportamiento de la resistencia bacteriana *in vitro* de los microorganismos aislados y caracterizados en el Laboratorio de Microbiología a partir de las infecciones nosocomiales notificadas en áreas de riesgo del Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez”.

Objetivos:

1. Relacionar las especies microbianas más frecuentemente aisladas en las áreas de riesgo del Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez”, durante el período 2003-2014.
2. Analizar el comportamiento de la resistencia bacteriana *in vitro* de los hallazgos más frecuentes obtenidos en dichas áreas, frente a las cefalosporinas: ceftriaxone, cefotaxima, ceftazidima, cefuroxima y cefazolina.
3. Aportar información que pueda ser utilizada en la confección de protocolos y Políticas de Uso de Antibióticos en los Servicios estudiados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó estudio de resistencia bacteriana “*in vitro*” según antibiograma interpretado por técnica de Bauer-Kirby,^(7,8) enfrentando las cepas bacterianas aisladas de infección nosocomial en áreas de alto riesgo seleccionadas como universo (Terapia Intensiva e Intermedia de Medicina, Unidades de Terapia Intensiva e Intermedia de Cirugía y Servicio de Nefrología) a las cefalosporinas de estudio: ceftriaxone, cefotaxima, ceftazidima, cefuroxima y cefazolina.

Tabla 1. Espectro de acción de las cefalosporinas.

Tipos de Generaciones	Activas frente a:
Cefalosporinas de 1ra. Generación	Cocos Gram positivos: <i>Streptococcus</i> α y β hemolíticos, <i>Staphylococcus</i> spp. Penicilina resistente. Cocos Gram negativos: Gonococos Bacilos Gram positivos: <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Bacillus</i> <i>ántrax</i> Bacilos Gram negativos: <i>Klebsiella</i> spp., <i>Haemophilus</i> spp., <i>Pasteurella</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Shigella</i> spp., <i>Salmonella</i> spp.
Cefalosporinas de 2da. Generación	Además de cubrir el espectro de las de 1ra. Generación, lo amplían sobre Enterobacterias: <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> y bacterias anaerobias como <i>Bacteroides fragilis</i>
Cefalosporinas de 3ra. Generación	Activas frente a una gama inmensa de bacterias tanto Gram negativas como Gram positivas y muchas de las que desarrollan resistencia a las de 1ra. Generación; además se encuentran las antipseudomónicas: Cefazidima, Cefsudina y Cefoperazona.
Cefalosporinas de 4ta. Generación	No amplían de forma importante el espectro de las de 3ra. Generación, pero sobresalen por su alta resistencia a la hidrólisis de betalactamasas, incluso aquellas que inactivan las de 3ra. Generación.

Figura 1. Microorganismos aislados en la Unidad de Terapia Intensiva de Medicina a partir de infecciones nosocomiales durante el período 2003 - 2014. Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez”.

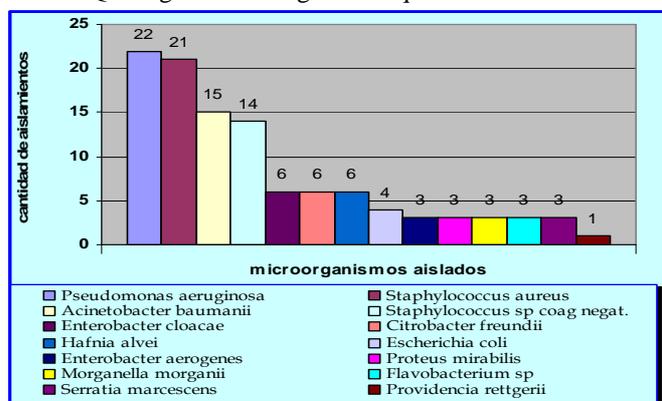
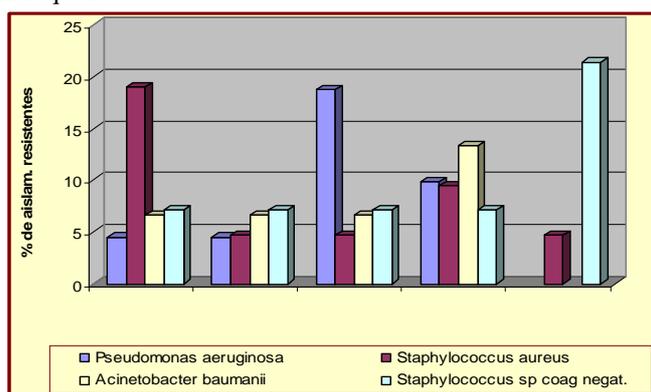


Figura 2. Resistencia bacteriana “in vitro” frente a las Cefalosporinas probadas en los aislamientos más frecuentes de la Sala de Unidad de Terapia Intensiva de Medicina. Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez”.



Antibióticos probados: ceftriaxone, ceftazidima, cefotaxima, cefuroxima, cefazolina

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De forma general no son efectivas frente a Enterococos, bacterias anaerobias (excepto las cefamicinas) *Clostridium difficile*, *Listeria monocytogenes*, estafilococos metilina resistentes (MRSA) y *Pseudomonas* spp. (excepto las cefalosporinas anti-pseudomónicas).⁽²⁾ No obstante, conjuntamente con el aumento de su uso en el tratamiento de las diferentes infecciones en humanos y animales, se ha desarrollado la resistencia a las mismas por diferentes especies - efecto que ha ido aumentando con el de cursar de los años - resultando cada vez menos seguro guiarse solamente por el espectro de acción planteada para cada generación de cefalosporinas y por ende, la importancia del conocimiento particularizado de la resistencia de los microorganismos aislados y

sobre todo haciendo énfasis en las diferentes áreas de riesgo en las que tienen mayor uso.^(2,3,4)

Mucho se ha estudiado sobre los mecanismos de resistencia de las bacterias a los diferentes antibióticos. En la actualidad se puede plantear que el mecanismo de resistencia más frecuente ante ésta familia de antibióticos es la producción de las bacterias de enzimas cefalosporinasas que hidrolizan éstos compuestos, incluso algunos de ellos resisten la hidrólisis pero su unión irreversible a la enzima los inactiva.⁽²⁾ Las betalactamasas cromosómicas tienen un efecto más potente que las plasmídicas, sobre todo en las cefalosporinas más antiguas (1ra. y 2da. generación).

En los últimos años se ha visto un incremento de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que provocan la resistencia a oximinocefalosporinas (ceftriaxona, ceftazidima, cefotaxima) en múltiples Enterobacterias como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Providencia* spp. y *Enterobacter* spp.⁽²⁾

Recientemente se ha reportado un tipo de plásmido de estas betalactamasas con preferencia por el cefotaxime.⁽²⁾

Por otra parte, el uso repetitivo de éstas cefalosporinas provoca la desinhibición del gen para producción de la enzima AmpC inducible, presente en *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.⁽²⁾ Otros mecanismos de resistencia frente a las cefalosporinas son la disminución de la permeabilidad bacteriana, ocasionada por mutaciones en los genes que codifican las porinas (OMP) y las alteraciones en las proteínas de la pared celular.⁽²⁾

Aplicaciones clínicas

Respaldada en su baja toxicidad, su amplio espectro y efectividad, es la familia de antibióticos más utilizada en la práctica médica.

Son medicamentos de elección en patologías como:

- infecciones del sistema nervioso central (ceftriaxona, cefotaxime, ceftazidima)
- Infecciones gonocócicas (ceftriaxona)
- Disenterías por *shigellas* spp. (ceftriaxona)
- Neumonías nosocomiales (cefalosporinas de 3ra. generación)
- Neumonías de UTI (ceftazidima)
- Neumonías comunitarias en pacientes mayores 60 años y con otras enfermedades asociadas (cefalosporinas de 2da. y 3ra. generación)
- Neumonías en adultos jóvenes (cefalosporinas de 2da. generación)
- Infecciones de la piel o partes blandas (cefalosporinas de 1ra. generación)

Figura 3. Microorganismos aislados de infecciones nosocomiales en la Unidad de Terapia Intermedia de Medicina durante el período 2003 - 2014. Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez”.

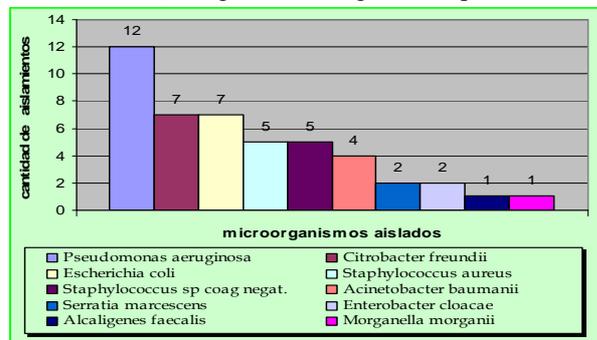


Figura 4. Resistencia bacteriana *in vitro* frente a las Cefalosporinas probadas en los aislamientos más frecuentes de la Unidad de Terapia Intermedia de Medicina.

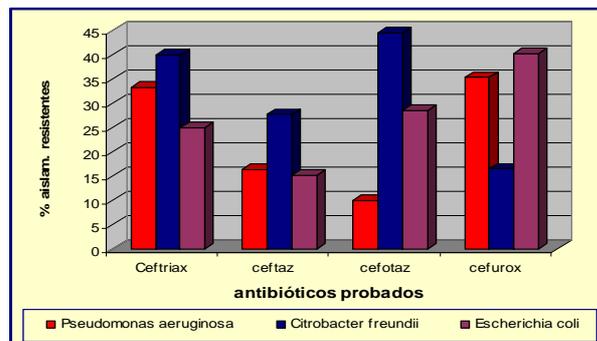
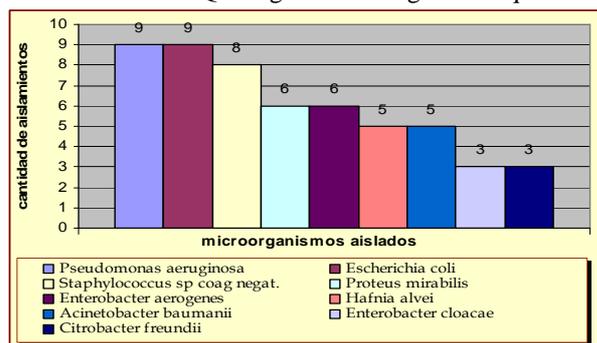


Figura 5. Microorganismos aislados en la Unidad de Terapia Intermedia de Cirugía a partir de infecciones nosocomiales durante el período 2003-2014. Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez”.



- Infecciones óseas, colecistitis aguda, sepsis intrabdominal y pélvica (cefamicinas)
- Neutropenia febril, infecciones urinarias complicadas (ceftazidima + amikacina - aminoglucósido)
- Profilaxis quirúrgica (cefazolina)

A pesar del conocimiento de estas aplicaciones clínicas generales, se debe tener en cuenta el

microorganismo que esta involucrado en cada tipo de infección, pues son muchos los reportes de resistencia a cefalosporinas de microorganismos supuestamente sensibles.^(9,10,11)

En un artículo publicado en la revista PLoS Medicine 2011, se destaca que cada día disminuye la respuesta eficaz de la meticilina y las cefalosporinas de 3ra. generación contra *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, agregando que la resistencia de tales bacterias podrían duplicar los riesgos de muerte por esta causa en 2015.⁽³⁾

Igualmente los investigadores del Centro de Control de Enfermedades Infecciosas de Holanda, que forma parte de la Red Europea de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana, plantean que las infecciones por dichos agentes son cada vez más frecuentes en el medio hospitalario tras datos recopilados en 1293 hospitales de 31 países europeos, centrando sus análisis solamente en las infecciones sanguíneas - las denominadas bacteriemias - lo cual deja un amplio margen de incertidumbre respecto al resto de las especies microbianas que también están desarrollando mecanismos de resistencia a cefalosporinas.⁽¹¹⁾

En el Hospital “Faustino Pérez” (Cuba) se realizó un estudio de los microorganismos responsables de bacteriemia nosocomial durante el año 2004, en el que se obtuvo un 55 % de resistencia bacteriana *in vitro* frente a cefalosporinas de 1ra. y 2da. generación.⁽¹²⁾

Las infecciones nosocomiales constituyen un problema al que se enfrentan diariamente el personal de asistencia, sobre todo en áreas de alto riesgo como son las Unidades de Terapia Intensiva e Intermedia y el Servicio de Nefrología.⁽¹⁾ Muchas han sido las prácticas que se han desarrollado para minimizar el impacto que sobre los pacientes, la familia y la sociedad tienen éstas infecciones sin que se hayan logrado eliminar aún en instituciones en las que existen Programas de Vigilancia y Control muy eficientes, por lo que el tratamiento y erradicación de las mismas es una necesidad diaria que pone en mayor riesgo la salud y calidad de vida de los pacientes.⁽¹⁾

El desarrollo de las cefalosporinas fue de alto impacto en el tratamiento de disímiles infecciones dado su amplio espectro, baja toxicidad, buena tolerancia y fácil administración, desarrollándose en las instituciones de salud protocolos para el uso de los mismos, evitando su abuso y la aparición de cepas resistentes.^(2,5,6,10)

El Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez” no escapa a esta tendencia, por lo que las cefalosporinas de 1ra. generación se incluyen en los tratamientos empíricos (hasta el resultado del antibiograma interpretado) y en sentido general este grupo de antimicrobianos es muy utilizado en múltiples eventos de origen infeccioso como monoterapia o terapia combinada.

A continuación se muestran los hallazgos microbiológicos obtenidos en la Unidad de Terapia Intensiva a partir de infecciones nosocomiales en el Hospi-

Figura 6. Resistencia “in vitro” de los aislamientos bacterianos más frecuentes frente a las Cefalosporinas ensayadas en la Terapia Intensiva de Cirugía durante el período 2003 - 2014. Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez”.

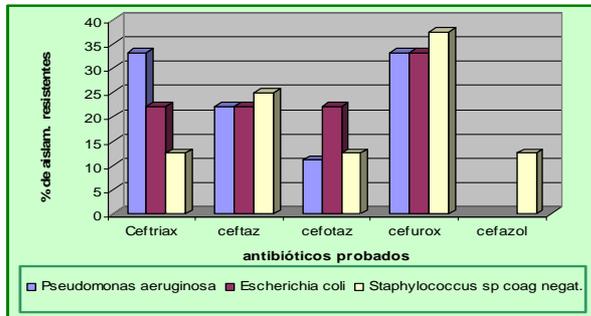


Figura 7. Microorganismos aislados en el Servicio de Nefrología a partir de infecciones nosocomiales durante el período 2003 - 2014. Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez”.

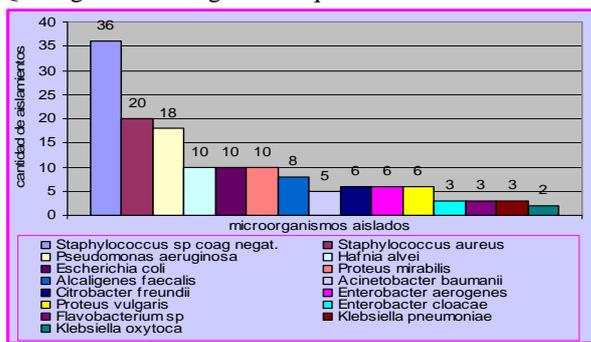
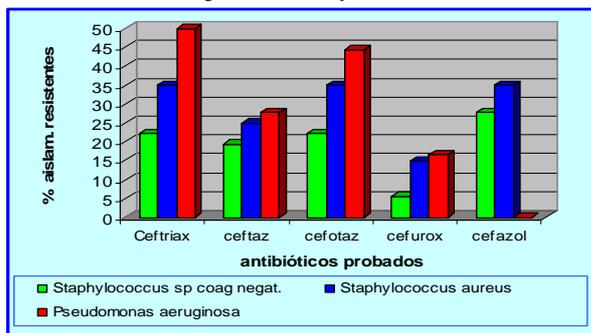


Figura 8. Resistencia “in vitro” de los aislamientos bacterianos más frecuentes en el Servicio de Nefrología frente a las Cefalosporinas ensayadas.



tal Universitario Clínico-Quirúrgico “Dr. Miguel Enríquez” en el período 2003-2014.

En ésta sala durante el período estudiado predominaron los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* (22), *Staphylococcus aureus* (21), seguidos de *Acinetobacter baumannii* (15) y *Staphylococcus spp.* coagulasa negativa con 14 aislamientos, siendo todos

éstos estadísticamente significativos mediante la realización del test de Duncan, con una probabilidad $p \leq 0,05$. La presencia de estas especies en el medio hospitalario responsables de infecciones nosocomiales, han sido ampliamente reportadas a nivel internacional, siendo reconocida también su alta resistencia.^(2,3,9,10,12,13)

El comportamiento de la resistencia *in vitro* de los aislamientos más frecuentes frente a las 5 cefalosporinas probadas, se ofrecen en la Figura 2.

Se puede plantear que en ningún caso se obtuvo más del 25% de resistencia *in vitro* en los antibióticos probados durante el período de estudio, siendo un resultado muy favorable que refleja - entre otros - un adecuado manejo de éstos, evitando el uso inadecuado e indiscriminado de los mismos.

Un análisis similar se realizó con los aislamientos nosocomiales obtenidos en la Unidad de Terapia Intermedia de Medicina y cuyos resultados se muestran en la Figura 3.

Como se puede apreciar, la mayoría de los hallazgos microbiológicos estuvieron a expensas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii* y *Escherichia coli* (12, 7 y 7 respectivamente) entre las bacterias Gram negativas. Se debe señalar que éstos resultados no fueron estadísticamente significativos aunque no dejan de ser muy válidos, pues la frecuencia de aislamientos en dicho Servicio muestra un predominio de infecciones por bacterias Gram negativas lo cual coincide con lo señalado por varios autores.^(14,15)

Sólo se notificaron en dicho período 5 aislamientos de *Staphylococcus aureus* e iguales cifras de *Staphylococcus spp.* coagulasa negativa, lo cual no consideramos relevante y totalmente opuesto al resultado obtenido en la Unidad de Terapia Intensiva, lo cual sugiere continuar la vigilancia sobre éste aspecto a fin de eliminar subregistros que pudieran estar afectando la visión real del problema en dicha Sala. Este resultado también resulta no coincidente con la tendencia internacional sobre la frecuencia de bacterias Gram positivas en las infecciones nosocomiales.^(3,4,5)

El comportamiento de la resistencia bacteriana *in vitro* de las especies más frecuentemente aisladas frente a las Cefalosporinas ensayadas se muestra en la Figura 4.

Se observa un marcado patrón de resistencia de manera general frente a ceftriaxone, cefotaxima y cefuroxima - todas de amplio espectro - por lo que es necesario que se tengan en cuenta éstos resultados y se tracen estrategias para el adecuado uso de las mismas.

En cuanto a la Sala de Terapia Intermedia de Cirugía, se puede observar en la Figura 5 que la mayoría de los aislamientos en éste período fueron de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus spp.* coagulasa negativa.

Se destaca que en el período de estudio en la sala de Terapia Intensiva de Cirugía no hubo aislamientos

de *Staphylococcus aureus*, siendo éstos tan frecuentes según se reporta a nivel internacional causando infecciones tanto del torrente circulatorio, como de heridas quirúrgicas.^(3,4,5,10)

Fueron las especies aisladas más frecuentes en el período: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus* spp. coagulasa negativa (9, 9 y 8 respectivamente). Estos hallazgos tampoco resultaron ser estadísticamente significativos, aunque no por eso son de gran valor en el análisis de la resistencia.

Se muestra en la Figura 6 el comportamiento de la resistencia bacteriana *in vitro* frente a las cefalosporinas ensayadas.

Se observan elevados porcentajes de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* frente a ceftriaxone y cefotaxima - antibióticos a los cuales debían ser más sensibles de acuerdo a su espectro de acción - consideramos que éste resultado puede ser de gran ayuda al personal médico de dicho Servicio, sobre todo ante la necesidad de aplicar tratamientos empíricos en los pacientes hasta tener el resultado del antibiograma y para trazar estrategias de uso de los mismos.

Llama también la atención la resistencia de las cepas aisladas de *Staphylococcus aureus* a la mayoría de las cefalosporinas probadas, siendo éste un microorganismo que con mayor frecuencia se aísla en dicho Servicio, por tal motivo sugerimos evaluar la real necesidad de su uso en todos los casos y/o su combinación con otros tipos de antibióticos.

En particular queremos señalar los elevados porcentajes de resistencia frente a la cefazolina que es una cefalosporina que se usa como parte del tratamiento empírico en éste tipo de paciente, debiéndose insistir además en la adecuada realización de los procedimientos de desinfección y antisepsia previos a la colocación de los catéteres venosos, peritoneales, punción de fístula arteriovenosa central y desinfección de los dializadores, para evitar infecciones asociadas a la asistencia tan difíciles de manejar.^(2,3,4,5)

CONCLUSIONES

1. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* y *Citrobacter freundii*, fueron las especies microbianas más frecuentemente aisladas de infecciones nosocomiales en las áreas de riesgo estudiadas.
2. Se debe analizar el uso de ceftriaxona, cefuroxima y cefotaxima en la Unidad de Terapia Intermedia de Medicina; de cefuroxima en la Terapia Intermedia de Cirugía y de ceftriaxona, cefotaxima y cefazolina en el Servicio de Nefrología, para evitar que continúe aumentando la resistencia bacteriana a los antimicrobianos ensayados frente a los microorganismos responsables de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria más frecuentes.

3. Se debe continuar insistiendo en el cumplimiento adecuado de las técnicas de desinfección y antisepsia vigentes para evitar las infecciones nosocomiales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Llop A, Valdés - Dapena M, Zuazo J. Microbiología y Parasitología Médicas. ECIMED, 2001. Cuba
2. Martínez García JM, Atutxa I, Busto C, Ezpeleta C, Cisterna R. Evolución de las bacteriemias intrahospitalarias. Infecciones Nosocomiales y Análisis Clínicos. España-Madrid: Hospital "La Paz" Alicante; 2000
3. Marlieke EA, Peter G, Davey A, Hajo G. Mortality and Hospital Stay Associated with Resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* Bacteraemia: Estimating the Burden of Antibiotic Resistance in Europe. Publicado en PLoS Med 8(10): e1001104. Octubre 11, 2011
4. G Pacanowski. Nuevo aumento de Gram positivos en las bacteriemias hospitalarias. Barcelona, España; 2003.
5. Scope. Bacteriemias y su prevención. El cultivo. La prevención de las bacteriemias debe considerarse como prioridad para la Salud Pública. Diseño y Programación. La Habana: Educación Médica Continua; 2003
6. González Lorenzo A. Resistencia antimicrobiana *in vitro*. Sistema Diramic 10. Tres años de experiencia. Rev Latinoamer Microbiología 2002; 44(4):18
7. Taroco R, Seija V, Vignoli R. Métodos de estudio de la sensibilidad antibiótica. www.higiene.edu.uy/cefa/2008/BacteCEFA36.pdf
8. Antibiograma por el método de difusión en agar (Bauer-Kirby). www.medicina.uanl.mx; www.microinmuno.qb.fcen.uba.ar/SeminarioAntibioticos.htm
9. Zulueta Fuentes JM, Crespo Guerra A, Castro Hevia J, Barrera Sarduy J. Endocarditis infecciosa. Análisis retrospectivo de tres años (1995-1997). Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc 1999;13(1):19-25
10. Moral Urrutia O. Comportamiento de la resistencia antibiótica en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos Hospital Militar Central: "Dr. Luis Díaz Soto". Hospital Pediátrico de Moa. Rev Cubana Med Inten Emerg 2001;4(2)
11. Ellabib MS, Ordóñez A, Ramali A, Walli A, Benayad T, Shebrlo H. Changing pattern of neonatal bacteraemia. Microbiology and antibiotic resistance. New York: Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine; 2002
12. González A. Estudio de Bacteriemias. Hospital "Faustino Pérez", Matanzas Cuba, 2004
13. Barrios Díaz LM, Cordero Ruíz D, Sánchez Angulo LE. Hemocultivos y sepsis por catete-

- rismo intravascular en los Servicios Críticos de Atención al Grave. Hospital Clínico- Quirúrgico "Dr. Salvador Allende". *Rev Cubana Med* 2001;40(2):96-102
14. Álvarez-Lerma F, Pavesi M, Calizay M, Valles J, Palomar M. Grupo de estudio de bacteriemias en pacientes críticos de la SEMICYUC. *Med Clin (Barc)*. 2001 8;117(19):721-6
15. Vicente A. Estudian las bacteremias diagnósticadas en niños en el Hospital Germans Trias Pujol. Barcelona, España: Departamento de Genética y Microbiología Universidad Autónoma de Barcelona. Hospital Germans Triasi Pujol; 2000.