

UNIVERSIDAD PERUANA LOS ANDES

ESCUELA DE POSGRADO

SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA HUMANA



**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE *Staphylococcus aureus*
METICILINO RESISTENTE FRENTE A CLORANFENICOL
EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL
HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE HUANCAYO**

PRESENTADO POR:

M.C. NORMA GLADYS GOMEZ SANTIVAÑEZ

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
PROFESIONAL EN MEDICINA HUMANA
ESPECIALIDAD: MEDICINA INTENSIVA**

**HUANCAYO – PERÚ
2018**

CONFORMIDAD DE LOS JURADOS

Dr. Juan Manuel Sánchez Soto
Presidente

MC. Esp. Ezequiel Baldeón Llancari
Jurado

MC. Esp. Juan Amilcar Tinoco
Jurado

M.C. Esp. Edgard Ascanio Paredes
Jurado

Dr. Jesús Armando Caveró Carrasco
Secretario Académico

ASESOR

DR. VIRGILIO AQUILES MUNIVE ORREGO

DEDICATORIA

A mis padres, a mi esposo y a mis hijos por su paciencia y apoyo en todo momento, desde los primeros pasos en este andar de la medicina; por ser la inspiración para superarme y brindarme su apoyo principalmente cuando estoy fuera de casa.

AGRADECIMIENTOS

A todos los maestros de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Daniel Alcides Carrión, por acogerme y guiarme desde el primer día que ingrese a la especialidad.

ÍNDICE

CARÁTULA	i
JURADOS	ii
ASESOR	iii
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE	vi
RESUMEN	ix
ABSTRACT	x
INTRODUCCIÓN	xi

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

1.1 Formulación del problema	14
1.1.1 Problema general	14
1.1.2 Problemas específicos	14
1.2 Objetivos de la investigación	15
1.2.2 Objetivo general	15
1.2.2 Objetivos específicos	15
1.3 Justificación de la investigación	15
1.3.1 Teórica	15
1.3.2 Práctica	16
1.3.3 Metodológica	16
1.4 Delimitación del problema	16
1.4.1 Tiempo	16

1.4.2 Espacial	16
1.4.3 Recursos	17
1.5 Marco teórico	17
1.5.1 Antecedente nacional	17
1.5.2 Antecedentes internacionales	17
1.6 Bases teóricas	24
1.6.1 Staphylococcus auerus resistente a la meticilina	24
1.6.2 Cloranfenicol	34
1.7 Hipótesis y variables	37
1.7.1 Hipótesis general	37
1.7.2 Hipótesis específicas	37

CAPÍTULO II

MÉTODO

2.1 Método de investigación	39
2.1.1 Tipo de investigación	39
2.1.2 Nivel de investigación	40
2.1.3 Diseño de la investigación	40
2.1.4 Lugar y periodo de ejecución	40
2.2 Población y universo	40
2.2.1 Población	40
2.3 Muestra	41
2.3.1 Muestra y tipo de muestreo	41
2.3.2 Cálculo del tamaño muestral	41

2.3.3 Unidades de muestra	42
2.3.4 Tipo de muestra	43
2.3.5 Características de la población: Criterios de inclusión y exclusión	43
2.4 Métodos, técnicas y recolección de datos	43
2.4.1 Validación de los instrumentos de la recolección de datos	44
2.5 Procesamiento de datos	46
2.6 Aspectos éticos	46

CAPÍTULO II

RESULTADOS

3.1 Principales resultados	48
3.1.1 Caracterización general	48
3.1.2 Perfil de presencia de MRSA	49
3.1.3 Perfil de resistencia anual del MRSA frente a diferentes antibióticos	50
3.1.4 Perfil de resistencia del MRSA frente al cloranfenicol	56
3.1.5 Medicamento óptimo para combatir el MSRA frente al cloranfenicol	61
3.2 Discusión de resultados	63
CONCLUSIONES	66
RECOMENDACIONES	68
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	69
ANEXOS	75

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo determinar el perfil de resistencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente frente a cloranfenicol en la Unidad de Cuidad Intensivos en el Hospital Carrión, Huancayo, de enero 2013 a diciembre 2017. Mediante una metodología tal que se realizó un estudio descriptivo de corte transversal y no experimental; se revisó una muestra de 170 cultivos que resultaron ser positivos a la presencia de MRSA y además fueron tratados con el cloranfenicol para determinar su resistencia durante el periodo de estudio 2013 - 2017.

Los resultados de la investigación denotan que la muestra estaba compuesta ligeramente de más varones, que la edad en promedio fue de 59 años, también, hubo un promedio de 14.83% de resistencia del MRSA con respecto de la aplicación del cloranfenicol, además de una cantidad similar en el caso de la desviación estándar en el periodo de estudio, principalmente en el rango de edad de 45 a 60 años. Este resultado es alentador, pues solo la vancomicina tiene mejores resultados, mientras que todos los demás medicamentos tienen un nivel promedio de resistencia de más del 60%, esto indica que el cloranfenicol debería de ser utilizado en el tratamiento del MRSA.

Palabras clave: *Staphylococcus auerus*, meticilino resistente, cloranfenicol, resistencia.

ABSTRACT

The objective of this research is to determine the resistance profile of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* against chloramphenicol in the Intensive Care Unit at Carrión Hospital, Huancayo, from January 2013 to December 2017. Using a methodology such that a study was conducted descriptive cross-section and not experimental; A sample of 170 cultures that were found to be positive for the presence of MRSA was reviewed and they were also treated with chloramphenicol to determine its resistance during the 2013 - 2017 study period.

The results of the research indicate that the sample was composed slightly of more males, that the age on average was 59 years, also, there was an average of 14.83% resistance of MRSA with respect to the application of chloramphenicol, in addition to an amount similar in the case of the standard deviation in the study period, mainly in the age range of 45 to 60 years. This result is encouraging, since only vancomycin has better results, while all other medications have an average resistance level of more than 60%, which indicates that chloramphenicol should be used in the treatment of MRSA.

Key words: *Staphylococcus aureus*, methicillin resistant, chloramphenicol, resistance.

INTRODUCCIÓN

Staphylococcus aureus es una de las principales causas de infecciones asociadas con la salud. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) es un problema creciente en todo el mundo y se asocia con una morbilidad significativa, y un aumento en los costos de los tratamientos.(1)

La mayoría de los aislados de MRSA se encuentran en unidades de cuidados intensivos (UCI). En Latinoamérica, estas tasas incluso han alcanzado el 70% (2). La resistencia a la meticilina se encuentra en un cromosoma de casete de estafilococos (SCCmec) y los tipos más frecuentes son II, III y IV.

Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (MRSA) plantea un problema significativo y duradero para el tratamiento de la infección por tales cepas. La resistencia se confiere generalmente por la adquisición de un gen no nativo que codifica una proteína de unión a la penicilina (PBP2a), con una afinidad significativamente menor por los β -lactámicos. Esta resistencia permite que la biosíntesis de la pared celular, el objetivo de los β -lactámicos, continúe incluso en presencia de concentraciones inhibitorias típicas de antibióticos. PBP2a está codificado por el gen *mecA*, que se transmite en un elemento genético móvil distinto (*mec SCC*), cuya expresión se controla a través de una vía de transducción de señales proteolíticas que comprende una proteína sensora (*MecR1*) y un represor (*MecI*).

Estudios recientes han descrito la emergencia de linajes de MRSA en hospitales de todo el mundo (3). En estudio realizados en Brasil, aunque los

aislamientos relacionados con el clon endémico brasileño (BEC) / SCCmec III / CC (4); causaron la mayoría de las infecciones por estafilococos adquiridas en el hospital en el pasado durante la última década, un aumento en la aparición de infecciones nosocomiales por aislamientos se han descrito SCCmec IV y II. (5). Varios autores ya han descrito la caracterización de aislamientos de MRSA de pacientes en UCI. (5). Sin embargo, estos estudios solo analizaron algunos aislamientos de UCI dentro de una colección hospitalaria más grande, destacando la caracterización de estos aislamientos.

En algunos casos, los mecanismos de resistencia son inducidos por la presencia de un antibiótico, dice José L. Martínez, microbiólogo del Centro Nacional de Biotecnología de España, pero en la mayoría de los casos la resistencia surge cuando el antibiótico mata las bacterias susceptibles y solo las que son pocas (6). Prevaler y reproducir. En otras palabras, los antibióticos no causan resistencia. En su lugar, seleccionan bacterias resistentes y aumentan la prevalencia proporcional.

En tal sentido, con el sobre abuso de antimicrobianos como ciprofloxacino, ceftriaxona, etc. iniciaron mutaciones con la finalidad de evitar el ingreso de algún antimicrobiano dentro de la bacteria; por lo que gracias a este proceso el *Staphylococcus aureus* se ha convertido en uno de los principales agentes infecciosos que causa fallecimiento en las Unidades críticas de los hospitales a nivel mundial, principalmente en la Unidades de Cuidados Intensivos.

Y dado que se encuentra con un número reducido de medicamentos (vancomicina, linezolid y un viejo antibiótico nefrotóxico danupristin/quinupristin)

para combatir el *Staphylococcus aureus* la resistencia se está haciendo mucho más fuerte, por lo ha aumentado la prevalencia de pacientes que se encuentran expuestos como los de UCI.

Realidad muy cercana la que se vive en el hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión de la ciudad de Huancayo, donde la cantidad de pacientes con *Staphylococcus aureus* ha ido en aumento, y a quienes a su vez se les administra cloranfenicol, y muestran aun a este medicamento resistencia.

Es por ello que realizó este trabajo de investigación, con el propósito de analizar la relación de resistencia del *Staphylococcus aureus* meticilino resistente frente al cloranfenicol en la unidad de cuidados intensivos del nosocomio.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

1.1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1.1. Problema general:

¿Cuál es el perfil de resistencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente frente a cloranfenicol en la Unidad de Cuidados Intensivos en el Hospital Carrión, Huancayo de enero 2013 a diciembre 2017?

1.1.2. Problemas específicos

¿Cuál es el perfil de resistencia de MRSA en la Unidad de Cuidados Intensivos en el Hospital Carrión, Huancayo de enero 2013 a diciembre 2017?

¿Cuál es el medicamento a considerar para el tratamiento de MRSA según el perfil de resistencia en la Unidad de Cuidados Intensivos en el hospital Carrión, Huancayo de enero 2013 a diciembre 2017?

1.2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.2.1. Objetivo general

Determinar el perfil de resistencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente frente a cloranfenicol en la Unidad de Cuidad Intensivos en el Hospital Carrión, Huancayo, de enero 2013 a diciembre 2017.

1.2.2. Objetivos específicos

Describir el perfil de resistencia de MRSA en la Unidad de Cuidados Intensivos en el hospital Carrión, Huancayo, de enero 2013 a diciembre 2017.

Determinar el medicamento a considerar para el tratamiento de MRSA según su perfil de resistencia en la Unidad de Cuidados Intensivos en el hospital Carrión, Huancayo en el periodo enero de 2013 a diciembre de 2017.

1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

1.3.1. Teórica

Esta investigación se realiza con el propósito de aportar al conocimiento existente la probabilidad de recomendar el uso de cloranfenicol como opción terapéutica en pacientes con infecciones por MRSA en la Unidad de Cuidados Intensivos.

1.3.2.Práctica

Esta investigación se realiza porque existe la necesidad de contar con otros antibióticos para hacer frente a este agente infeccioso, asimismo por los altos costos que genera el uso de otros antimicrobianos como linezolid y los serios efectos adversos que produce el uso de vancomicina, así mismo por la eficacia limitada en infecciones respiratorias y cutáneas que este antibiótico produce.

1.3.3.Metodológica

Encontrar la característica fenotípica de MRSA frente a cloranfenicol, principalmente la sensibilidad a este agente mediante métodos científicos, situaciones que pueden ser investigadas por la ciencia, una vez que sean demostradas su validez y confiabilidad podrán ser utilizados en otros trabajos de investigación y en otras instituciones de salud.

1.4. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

1.4.1. Tiempo

El tiempo aproximado en el cual se ha recabado la información registral desde enero del 2013 a diciembre del 2017

1.4.2. Espacial

La presente investigación se llevó cabo en los pacientes de la UCI del hospital “Daniel Alcides Carrión” de Huancayo.

1.4.3. Recursos

Esta investigación, a causa del tipo de recolección de información teniendo en cuenta que la presente investigación según la naturaleza de la información, se contó con los registros del servicio de microbiología del hospital, la delimitación de recursos se basa en la información que se reciba de este nosocomio, absorbiendo también en este proceso todas las falencias y omisiones en la que los recopiladores de estos datos recabados hayan cometido.

1.5. MARCO TEÓRICO

1.5.1. Antecedente Nacional

Se realizó una investigación científica en la Región de la Libertad, sobre la identificación y caracterización de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA) en personal de la Unidad de Cuidados Intensivos de un Hospital; de forma que pretendió analizar y caracterizar MRSA y se pueda establecer la incidencia; y, por ello se tomó muestra nasales a 30 individuos que se encuentran en la UCI del hospital; se encontró en los resultados la incidencia de un 3% de MRSA y un 47% de *Staphylococcus aureus* ; es decir se halló el establecimiento de la presencia de portadores de MRSA en el hospital de estudio (7).

1.5.2. Antecedentes Internacionales

En Brasil, se hizo una investigación científica sobre el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina aislado de una unidad de cuidados intensivos en Minas Gerais, Brasil, durante un período de seis

años; con la finalidad de caracterizar aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina de una unidad de cuidados intensivos de un hospital de enseñanza terciaria, entre 2005 y 2010. Se recuperaron un total de 45 aislamientos de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos en el período de estudio. Se encontraron tasas de resistencia superiores al 80% para clindamicina (100%), eritromicina (100%), levofloxacin (100%), azitromicina (97.7%), rifampicina (88.8%), gentamicina (86.6%) y cloranfenicol (64.4). El SCC mecA tipificación reveló que los aislamientos albergaron los tipos III (66.7%), II (17.8%), IV (4.4%) y I (2.2%). Cuatro (8,9%) aislamientos llevaban cassettes no tipificables. La mayoría (66.7%) de los aislamientos estaban relacionados con el clon endémico brasileño de CC8 / SCC mec III, que prevaleció (89.3%) entre 2005 y 2007, mientras que el linaje USA100 / CC5 / SCC mec II surgió en 2007 y fue más frecuente en los últimos años. El estudio mostró altas tasas de resistencia antimicrobiana entre los aislamientos de *S. aureus* resistentes a la meticilina y el reemplazo del clon brasileño, un linaje hospitalario bien establecido, por parte de USA100 a fines de la década de 2000, en la unidad de cuidados intensivos en estudio. (8).

Se estudió la Prevalencia y características microbiológicas de los aislados de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina qacA / B en una unidad de cuidados intensivos quirúrgicos; donde se examinó la frecuencia y las características de los genes de tolerancia a la clorhexidina qacA / B entre aislados de MRSA en una Unidad de

Cuidados Intensivos (UCI) donde los pacientes colonizados por MRSA son descolonizados por baño de clorhexidina. Los aislamientos de MRSA se evaluaron en cuanto a la susceptibilidad a la clorhexidina, la resistencia a la mupirocina, la tipificación molecular, la funcionalidad y el fenotipo heterogéneo vancomicina-intermedio de *S. aureus* (hVISA) de acuerdo con la presencia de los genes *qacA / B*. En total, se obtuvieron 119 aislamientos de MRSA a partir de cultivos de vigilancia activa (93, 78.2%) y cultivos clínicos (26, 21.8%) entre 2012 y 2014. Entre estos aislamientos, 39 (32.8%) portaban los genes *qacA / B*, y 23 (19,3%) mostraron resistencia a la mupirocina. La mayoría de los aislamientos *qacA / B* positivos (36/39, 92.3%) se identificaron como ST5-SCCmecII (69.2%) y ST239-SCCmecIII (23.1%), que son cepas comunes asociadas a la atención médica (HA) -MRSA en Corea. El análisis multivariado encontró que los aislamientos de MRSA positivos para *qacA / B* se asociaron con disfunción agraria (OR, 4,87; IC del 95%, 1,71-13,87) y el fenotipo hVISA (OR, 4,09; IC del 95%, 1,48-11,34). En conclusión, esta investigación mostró que el transporte de *qacA / B* era común entre los aislados de MRSA en una UCI donde la clorhexidina se usa comúnmente para la descolonización. El carro *qacA / B* se asoció significativamente con la disfunción agr y el fenotipo hVISA. Estas características pueden conferir una ventaja selectiva sobre las cepas de HA-MRSA, incluyendo ST5-SCCmecII y ST239-SCCmecIII, en la configuración de la UCI. (3%) (9) exhibieron resistencia a la mupirocina. La mayoría de los aislamientos *qacA / B* positivos (36/39, 92.3%) se identificaron como

ST5-SCCmecII (69.2%) y ST239-SCCmecIII (23.1%), que son cepas comunes asociadas a la atención médica (HA) -MRSA en Corea. El análisis multivariado encontró que los aislamientos de MRSA positivos para qacA / B se asociaron con disfunción agraria (OR, 4,87; IC del 95%, 1,71-13,87) y el fenotipo hVISA (OR, 4,09; IC del 95%, 1,48-11,34).

Se realizó otra investigación sobre, la frecuencia de transporte, características fenotípicas y genotípicas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina aisladas del personal de atención de la salud dental, pacientes y el medio ambiente; y, en cuyo estudio se arribó a los resultados que, las tasas de resistencia total entre los 34 aislamientos de MRSA probados en el estudio actual fueron las siguientes: 100% (n = 34) para cefoxitina, 17.6% (n = 6) para cloranfenicol, 14.7% (n = 5) para ciprofloxacina, 26.5 % (n = 9) para clindamicina, 55.8% (n = 19) para doxiciclina, 52.9% (n = 18) para eritromicina, 73.5% (n = 25) para gentamicina, 26.4% (n = 9) para linezolid, 67.6 % (n = 23) para la oxacilina y 29.4% (n = 11) para la vancomicina. Por el contrario, todos los aislamientos probados fueron susceptibles al cefaclor, la ceftriaxona, el imipenem y la neomicina. Algunos aislamientos mostraron resistencia intermedia a los antimicrobianos probados, con una tasa de 20.6% (n = 7) para cloranfenicol, 2.9% (n = 1) para doxiciclina, 17.6% (n = 6) para oxacilina y 35.3% (n = 12) para la vancomicina. Las tasas generales de resistencia (definidas como la tasa de resistencia intermedia más la tasa de resistencia total) a los agentes antimicrobianos mencionados anteriormente fueron las siguientes: 38.2% (n = 13) para cloranfenicol,

58.8% (n = 20) para doxiciclina, 85.3% (n = 29) para la oxacilina y 67.6% (n = 23) para la vancomicina (10).

En una investigación sobre la Caracterización genotípica y fenotípica comparativa de *Staphylococcus aureus* ST398 resistente a la meticilina aislada de animales y humanos, y cuyos resultados demostraron que, la mayoría de los aislamientos analizados mostraron resistencia a la penicilina (n = 58). Se detectó resistencia a la meticilina para todos los aislamientos pertenecientes a ST398 y CC130, así como entre los aislamientos de equinos ST8 (n = 2), ST22 (n = 6) y CC30 (n = 3). Todos los aislamientos de ST398 también mostraron resistencia a la tetraciclina, que también se detectó entre ST8 (n = 3), ST15 (n = 1) y CC30 (n = 1). Los aislados resistentes a gentamicina-kanamicina incluyeron ST398 (n = 9), ST8 equino (n = 2), ST22 (n = 1) y CC30 (n = 2). Un único aislado perteneciente a CC30 era resistente a la kanamicina pero susceptible a la gentamicina. La resistencia a la espectinomicina se detectó entre ST398 (n = 10), CC30 (n = 4) y CC97 (n = 1). Los aislamientos resistentes a la eritromicina-clindamicina consistieron en ST398 (n = 13), ST8 equino (n = 1), ST22 (n = 5), CC30 (n = 4) y CC97 (n = 1). Otro aislado que pertenece a ST398 era resistente a la clindamicina pero susceptible a la eritromicina. La resistencia a trimetoprim se identificó entre ST398 (n = 13), ST5 (n = 1), ST8 equino (n = 2), ST22 (n = 2) y CC30 (n = 2). El cloranfenicol-florfenicol y la resistencia a la tiamulina se detectaron solo en los aislamientos de ST398 (n = 3, n = 4, respectivamente). La resistencia a la ciprofloxacina se

detectó entre ST398 (n = 3), ST5 (n = 1), ST22 (n = 7) y CC30 (n = 3). Todos los aislamientos fueron susceptibles a apramicina, vancomicina y teicoplanina. La resistencia a la ciprofloxacina se detectó entre ST398 (n = 3), ST5 (n = 1), ST22 (n = 7) y CC30 (n = 3). Todos los aislamientos fueron susceptibles a apramicina, vancomicina y teicoplanina. La resistencia a la ciprofloxacina se detectó entre ST398 (n = 3), ST5 (n = 1), ST22 (n = 7) y CC30 (n = 3). Todos los aislamientos fueron susceptibles a apramicina, vancomicina y teicoplanina (11).

En un estudio realizado en Venezuela, que tuvo por finalidad describir el patrón de sensibilidad del *Staphylococcus aureus* al cloranfenicol obtenido de muestras de secreciones, en la unidad de bacteriología del hospital “Dr. Patrocinio Peñuela Ruiz” IVSS de San Cristóbal, Edo. Táchira – Venezuela. Para esto, se realizaron reportes de cultivos de secreciones, con aislamientos de *Staphylococcus aureus* realizados para poder obtener el nivel de susceptibilidad al cloranfenicol y a otros antibióticos. Entre los más interesantes resultados detallados al cloranfenicol, tenemos que se tuvieron en todos los casos un nivel de resistencia nula, por lo que se explica con ello una efectividad total del cloranfenicol contra esta bacteria y que debido a estos detalles, propone establecer este medicamento para poder usar en tratamientos en el control del MRSA. (12)

En un estudio realizado por Fayyaz et. al (13) Para determinar la susceptibilidad in vitro del cloranfenicol frente a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, esto basado en un estudio transversal realizado

en el departamento de Microbiología, Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas, Rawalpindi Pakistan, de enero a junio de 2012, obteniéndose como muestra un total de 174 aislamientos de MRSA en este estudio con un disco de cefoxitina (30 µg) para la detección. La concentración inhibitoria mínima (MIC) de cloranfenicol contra MRSA se determinó utilizando una tira E (AB BIO DISK). La susceptibilidad se determinó limpiando las placas de agar Mueller-Hinton (MHA) con la suspensión salina resultante de MRSA y aplicando una tira E de cloranfenicol de AB Biodisk Sweden y determinando la MIC del cloranfenicol (en µg / ml). Las recomendaciones del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) de ≤ 8 µg / ml son sensibles, 16 µg / ml como intermedias y ≥ 32 µg / ml resistentes. Resultados: De los 174 aislamientos de MRSA, 132 (75.86%) aislamientos fueron susceptibles al cloranfenicol con MIC de ≤ 8 µg / ml, 38 (21.84%) fueron resistentes ≥ 32 µg / ml mientras que 4 (2.30%) estuvieron en un rango intermedio Con MIC de 16 µg / ml. Basados en estos resultados el cloranfenicol ha demostrado una buena actividad in vitro contra el MRSA y es probable que tenga un papel clave en el tratamiento de las infecciones por MRSA, lo que brinda una buena alternativa a los nuevos antimicrobianos costosos en países con recursos limitados.

Ahora bien, en una investigación realizada en en el Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima, de Cienfuegos Cuba a cargo de Martínez et. al (14) con el fin de describir la resistencia antimicrobiana del *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Se utilizaron la

caracterización de la resistencia en un método descriptivo, con aislamientos de los pacientes atendidos en varios de los departamentos del hospital en mención durante el año 2014. Se tuvo como muestra un total de 142 muestras, basadas principalmente en la tipificación de la muestra y la resistencia bacteriana como parte fundamental de la caracterización. Ahora bien, los resultados arrojaron que hubo una presencia del germen en un 55% de los casos de ingreso al hospital, Se encontró una menor sensibilidad a eritromicina y azitromicina, ahora bien, en este caso particular, el cloranfenicol tuvo una resistencia de 2%, por lo que se tuvo una baja resistencia pero en las que se tuvo pocas muestras a las que se les aplicó el cloranfenicol, por lo que este resultado no es contundente, pero si demuestra la efectividad del medicamento frente a otros medicamentos.

1.6. BASES TEÓRICAS

1.6.1. Staphylococcus auerus resistente a la meticilina

El Staphylococcus auerus resistente a la meticilina (MRSA) es una bacteria resistente a muchos antibióticos. MRSA pueden causar una variedad de problemas que van desde infecciones de la piel y sepsis hasta neumonía e infecciones en el torrente sanguíneo.

Se refiere a un grupo de bacterias gram-positivas que son genéticamente distinta de otras cepas de Staphylococcus auerus MRSA es responsable de varias infecciones difíciles de tratar en humanos. MRSA es una cepa de Staphylococcus auerus que ha desarrollado, a

través de la transferencia horizontal de genes y la selección natural, resistencia múltiple a medicamentos a los antibióticos betalactámicos. Los antibióticos β -lactámicos son un grupo de amplio espectro: derivados de la penicilina como la meticilina y la oxacilina, y las cefalosporinas. Las cepas que no pueden resistir estos antibióticos se clasifican como *Staphylococcus aureus* o MRSA susceptibles a la meticilina.(15)

Es decir, el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) es una bacteria que causa infecciones en diferentes partes del cuerpo. Es más difícil de tratar que la mayoría de las cepas del *Staphylococcus aureus*, ya que es resistente a algunos antibióticos de uso común. (16)

El MRSA es común en hospitales, prisiones y hogares de ancianos, donde las personas con heridas abiertas, dispositivos invasivos como catéteres y sistemas inmunitarios debilitados tienen un mayor riesgo de infección adquirida en el hospital. (15) El MRSA comenzó como una infección adquirida en el hospital, pero se ha adquirido tanto en la comunidad como en el ganado. Los términos HA-MRSA (MRSA asociado al cuidado de la salud o adquirido en el hospital), CA-MRSA (MRSA asociado a la comunidad) y LA-MRSA (asociado al ganado) reflejan esto. (15)

Staphylococcus aureus es parte de la microbiota normal presente en el tracto respiratorio superior y en la piel y en la mucosa intestinal. *Staphylococcus aureus* junto con especies similares que pueden colonizar

y actuar simbióticamente pero pueden causar enfermedades si comienzan a hacerse cargo de los tejidos que han colonizado o invaden otros tejidos, se han denominado "patobiontes". (16)

Después de 72 horas, el MARSA puede afianzarse en tejidos humanos y eventualmente volverse resistente al tratamiento. La presentación inicial de MRSA es pequeños bultos rojos que se asemejan a granos, picaduras de arañas o forúnculos; Pueden ir acompañados de fiebre y, ocasionalmente, erupciones cutáneas. (15) En pocos días, las protuberancias se vuelven más grandes y más dolorosas; finalmente se abren en ebulliciones profundas y llenas de pus. Alrededor del 75 por ciento de las infecciones por CA-MRSA se localizan en la piel y los tejidos blandos y, por lo general, se pueden tratar con eficacia. (17).

Staphylococcus aureus(SA) es una bacteria que se encuentra en la nariz o en la piel de aproximadamente 3 de cada 10 personas sanas. La mayoría de las personas no saben que están portando estas bacterias (17).

Cuando estas bacterias están en la nariz o en la superficie de su piel, normalmente no le harán daño. Sin embargo, si la bacteria Staphylococcus aureus se introduce en la piel o a través de ella, puede causar una variedad de infecciones, como infecciones de la piel y heridas. A veces, la SA puede causar infecciones graves en la sangre, los pulmones u otros tejidos.

Las bacterias Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina (MRSA) son tipos de SA que se han vuelto resistentes a algunos

antibióticos que se usan para tratar las infecciones por SA. Este problema se encontró en su mayoría en hospitales, sin embargo, las nuevas cepas de MRSA asociadas a la comunidad (CA-MRSA) ahora constituyen aproximadamente 1 de cada 5 infecciones por SA en la comunidad. (15)

Unos pocos elegidos de las poblaciones en riesgo son (18):

- Personas con implantes permanentes, prótesis, drenajes y catéteres.
- Personas que frecuentemente están en lugares concurridos, especialmente con equipos compartidos y contacto piel a piel
- Personas con sistemas inmunitarios débiles (VIH / SIDA, lupus o pacientes de cáncer; receptores de trasplantes; asmáticos graves; etc.)
- Diabéticos
- De drogas intravenosas usuarios
- Usuarios de antibióticos de quinolona
- Personas mayores
- Niños en edad escolar compartiendo deportes y otros equipos.
- Estudiantes universitarios que viven en dormitorios
- Personas que permanecen o trabajan en un centro de atención médica durante un período prolongado
- Personas que pasan tiempo en aguas costeras donde está presente MRSA

- Las personas que pasan mucho tiempo en espacios reducidos con otras personas, incluyendo a los ocupantes de los refugios, la prisión los internos, y reclutas militares en la formación básica
- Veterinarios, cuidadores de ganado y dueños de mascotas
- Personas que ingieren leche sin pasteurizar
- Personas inmunocomprometidas y también colonizadas
- Personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Personas que tuvieron cirugía de toráx

Hasta el 22% de las personas infectadas con MRSA no tienen factores de riesgo discernibles.(18).

- **MRSA y personas hospitalizadas**

Las personas hospitalizadas, incluidos los ancianos, suelen estar inmunodeprimidas y son susceptibles a infecciones de todo tipo, incluido el MRSA; cuando la infección es por MRSA, esto se denomina Staphylococcus aureus resistente a la meticilina asociado a la atención médica o adquirido en el hospital (HA-MRSA). En general, las personas infectadas por MRSA permanecerán infectadas por menos de 10 días, si son tratadas por un médico, aunque los efectos pueden variar de una persona a otra. (19)

Las heridas tanto quirúrgicas como no quirúrgicas pueden infectarse con HA-MRSA. Las infecciones en el sitio quirúrgico (SSI, por sus siglas en inglés) ocurren en la superficie de la piel, pero pueden

propagarse a los órganos internos y la sangre y causar sepsis (19). La transmisión se produce entre los profesionales sanitarios y los pacientes. Esto se debe a que algunos proveedores pueden omitir inconsistentemente el lavado de manos entre exámenes.

Las personas en hogares de ancianos están en riesgo por todas las razones anteriores, más complicadas por los sistemas inmunitarios generalmente más débiles de los ancianos u otros residentes que necesitan tal atención (20).

- **Diagnóstico**

Los laboratorios de diagnóstico microbiológico y los laboratorios de referencia son clave para identificar los brotes de MRSA. Normalmente, la bacteria debe cultivarse a partir de muestras de sangre, orina, esputo u otras muestras de líquido corporal, y en cantidades suficientes para realizar pruebas de confirmación en una etapa temprana (20). Aun así, debido a que no existe un método rápido y fácil para diagnosticar el MRSA, el tratamiento inicial de la infección a menudo se basa en "fuertes sospechas" y técnicas por parte del médico tratante; estos incluyen procedimientos de PCR cuantitativos, que se emplean en laboratorios clínicos para detectar e identificar rápidamente cepas de MRSA. (20)

Otra prueba de laboratorio común es una prueba rápida de aglutinación de látex que detecta la proteína PBP2a. PBP2a es una

proteína variante de unión a penicilina que imparte la capacidad de Staphylococcus aureus para ser resistente a la oxacilina

- **Microbiología**

Como todos los Staphylococcus aureus (también abreviado SA a veces), resistente a la meticilina Staphylococcus aureus (MRSA) es una gram-positivo esférica, (coccus) bacteria que es de aproximadamente 1 micra en diámetro. No forma esporas y no es móvil. Forma racimos o cadenas en forma de uva. A diferencia de Staphylococcus aureus susceptible a la meticilina(MSSA), MRSA crece más lentamente en una variedad de medios y se ha encontrado que existe en colonias mixtas de MSSA. El gen mecA, que confiere resistencia a varios antibióticos, está presente en MRSA y no en MSSA. En algunos casos, el gen mecA está presente en MSSA pero no se expresa. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es el método más preciso para identificar cepas de SARM. Se han desarrollado medios de cultivo especializados para diferenciar mejor entre MSSA y MRSA y, en algunos casos, identificarán cepas específicas que son resistentes a diferentes antibióticos. (21)

Han surgido otras cepas de Staphylococcus aureus que son resistentes a la oxacilina, clindamicina, teicoplanina y eritromicina. Estas cepas resistentes pueden o no poseer el gen mecA. S. aureus también ha desarrollado resistencia a la vancomicina (VRSA). Una cepa solo es parcialmente susceptible a la vancomicina y se llama vancomicina intermedia Staphylococcus aureus (VISA). GISA es una

cepa de *Staphylococcus aureus* resistente y significa glucopéptido intermedio a *Staphylococcus aureus* y es menos sospechoso de la vancomicina y la teicoplanina. Resistencia a los antibióticos en *Staphylococcus aureus* puede cuantificarse. Esto se hace determinando la cantidad de antibiótico en microgramos / mililitro para inhibir el crecimiento. Si *Staphylococcus aureus* se inhibe a una concentración de vancomicina menor o igual a 4 microgramos / mililitro, se dice que es susceptible. Si se necesita una concentración de más de 32 microgramos / mililitro para inhibir el crecimiento, se dice que es resistente (21).

- **Mecanismo**

La resistencia antimicrobiana está basada genéticamente; la resistencia está mediada por la adquisición de elementos genéticos extracromosómicos que contienen genes de resistencia. Los ejemplos incluyen plásmidos, elementos genéticos transponibles e islas genómicas, que se transfieren entre bacterias a través de la transferencia horizontal de genes. Una característica definitoria del MRSA es su capacidad para prosperar en presencia de antibióticos similares a la penicilina, que normalmente previenen el crecimiento bacteriano al inhibir la síntesis del material de la pared celular. Esto se debe a un gen de resistencia, *mecA*, que impide que los antibióticos β -lactámicos inactiven las enzimas (transpeptidasas) críticas para la síntesis de la pared celular (21)

El cromosoma mec del casete estafilocócico (SCC mec) es una isla genómica de origen desconocido que contiene el gen de resistencia a los antibióticos mecA. SCC mec contiene genes adicionales más allá de mecA, incluido el gen de la citolisina psm-mec, que puede suprimir la virulencia en cepas de MRSA adquiridas con HA. Además, este locus codifica un ARN regulador de genes dependiente de la cepa llamado ARN de psm-mec. [SCC mec también contiene ccrA y ccrB (20); ambos genes codifican recombinasas que median la integración específica del sitio y la escisión del elemento mec SCC del cromosoma de *S. aureus* (19). Actualmente, se han identificado seis tipos de mec SCC únicos que varían en tamaño de 21 a 67 kb; se designan los tipos I-VI y se distinguen por la variación en los complejos de genes mec y ccr. Debido al tamaño del elemento mec SCC y las restricciones de la transferencia horizontal de genes, se cree que un mínimo de cinco clones es responsable de la propagación de las infecciones por SARM, con el complejo clonal (CC) 8 más prevalente. Se cree que SCC mec se originó en las especies de *S. sciuri* estrechamente relacionadas y se transfirió horizontalmente a *S. aureus*. (21)

Diferentes genotipos de SCC mec confieren diferentes características microbiológicas, tales como diferentes tasas de resistencia a los antimicrobianos. Diferentes genotipos también están asociados con diferentes tipos de infecciones. Los tipos I-III SCC mec son elementos grandes que típicamente contienen genes de resistencia

adicionales y se aíslan característicamente de las cepas de HA-MRSA. A la inversa, el CA-MRSA se asocia con los tipos IV y V, que son genes más pequeños y sin resistencia que no sean mecA.

Estas distinciones fueron investigadas a fondo por Collins (21) y puede explicarse por las diferencias de adecuación asociadas con el transporte de un plásmido mec SCC grande o pequeño. El transporte de plásmidos grandes, como SCC mec I-III, es costoso para las bacterias, lo que resulta en una disminución compensatoria en la expresión de la virulencia. El SARM puede prosperar en entornos hospitalarios con una mayor resistencia a los antibióticos, pero con una virulencia reducida. El MRSA-HA se dirige a huéspedes inmunocomprometidos y hospitalizados, por lo tanto, una disminución de la virulencia no es inadaptada. En contraste, el CA-MRSA tiende a tener un menor costo de la condición física elementos de SCC mec para compensar el aumento de la virulencia y la expresión de toxicidad necesaria para infectar a los huéspedes sanos.

MecA es un gen biomarcador responsable de la resistencia a la meticilina y otros antibióticos β -lactámicos. Después de la adquisición de mecA, el gen debe integrarse y localizarse en el cromosoma de *S. aureus*. mecA codifica la proteína de unión a la penicilina 2a (PBP2a), que difiere de otras proteínas de unión a la penicilina, ya que su sitio activo no se une a la meticilina u otros antibióticos β -lactámicos. Como tal, PBP2a puede continuar catalizando la reacción de transpeptidación requerida para la reticulación de peptidoglicanos,

permitiendo la síntesis de la pared celular en presencia de antibióticos. Como consecuencia de la incapacidad de PBP2a para interactuar con los restos β -lactámicos, la adquisición de *mecA* confiere resistencia a todos los antibióticos β -lactámicos además de a la meticilina. (17)

MecA está bajo el control de dos genes reguladores, *mecI* y *mecR1*. *MecI* generalmente está vinculado al promotor *mecA* y funciona como un represor. En presencia de un antibiótico β -lactámico, *MecR1* inicia una cascada de transducción de señales que conduce a la activación transcripcional de *mecA*. Esto se logra mediante la escisión de *MecI* mediada por *MecR1*, que alivia la represión de *MecI*. *mecA* es controlado por dos co-represores, *BlaI* y *BlaR1*. *blaI* y *blaR1* son homólogas a *mecI* y *mecR1*, respectivamente, y normalmente funcionan como reguladores de *blaZ*, que es responsable de la resistencia a la penicilina. Las secuencias de ADN unidas por *MecI* y *BlaI* son idénticas, por lo tanto, *BlaI* también puede obligar al operador *mecA* a reprimir la transcripción de *mecA*

1.6.2. Cloranfenicol

El cloranfenicol es un antibiótico útil para el tratamiento de varias infecciones bacterianas. (22) Esto incluye un ungüento para los ojos para tratar la conjuntivitis. Por vía oral o endovenoso, se usa para tratar la meningitis, la plaga, el cólera y la fiebre tifoidea. Su uso por vía oral o por inyección solo se recomienda cuando no se pueden usar antibióticos más seguros. Se recomienda controlar los niveles de la medicación en la

sangre y de las células sanguíneas cada dos días durante el tratamiento.
(22)

Los efectos secundarios comunes incluyen supresión de la médula ósea, náuseas y diarrea. La supresión de la médula ósea puede causar la muerte. Para reducir el riesgo de efectos secundarios, la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Las personas con problemas hepáticos o renales pueden necesitar dosis más bajas. En niños pequeños, se puede presentar una afección conocida como síndrome del bebé gris, que resulta en un estómago inflamado y presión arterial baja.
(23) Por lo general, no se recomienda su uso cerca del final del embarazo y durante la lactancia. El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro que generalmente detiene el crecimiento bacteriano al detener la producción de proteínas.(24)

- Espectro

El cloranfenicol tiene un amplio espectro de actividad y ha sido eficaz en el tratamiento de infecciones oculares como conjuntivitis, blefaritis, etc. causadas por varias bacterias, entre ellas *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Escherichia coli* (23). No es eficaz contra la *Pseudomonas aeruginosa*. Los siguientes datos de susceptibilidad representan la concentración inhibitoria mínima para unos pocos organismos médicamente significativos (25).

- *Escherichia coli* : 0.015 - 10,000 µg / mL
- *Staphylococcus aureus* : 0,06 - 128 µg / ml

- *Streptococcus pneumoniae* : 2 - 16 µg / ml

Cada una de estas concentraciones depende de la cepa bacteriana a la que se dirige. Algunas cepas de *E. coli*, por ejemplo, muestran una emergencia espontánea de resistencia al cloranfenicol.

- Resistencia

Se conocen tres mecanismos de resistencia al cloranfenicol: permeabilidad reducida de la membrana, mutación de la subunidad ribosomal 50S y elaboración de cloranfenicol acetiltransferasa (26). Es fácil seleccionar la permeabilidad reducida de la membrana al cloranfenicol in vitro mediante el paso en serie de bacterias, y este es el mecanismo más común de resistencia al cloranfenicol de bajo nivel. La resistencia de alto nivel es conferida por el gen *cat* ; este gen codifica para una enzima llamada cloranfenicol acetiltransferasa, que inactiva el cloranfenicol al unir covalentemente uno o dos grupos acetilo, derivados de acetil- S -coenzima A, del grupos hidroxilo en la molécula de cloranfenicol. La acetilación evita que el cloranfenicol se una al ribosoma. Las mutaciones que confieren resistencia de la subunidad ribosomal 50S son raras.(25)

La resistencia al cloranfenicol se puede llevar en un plásmido que también codifica la resistencia a otros medicamentos. Un ejemplo es el plásmido ACCoT (A = ampicilina, C = cloranfenicol, Co = cotrimoxazol, T = tetraciclina), que media la resistencia a múltiples fármacos en la tifoidea (también llamada factor R).

A partir de 2014, algunas cepas de *Enterococcus faecium* y *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes al cloranfenicol. Algunas *Veillonella* spp. y las cepas de *Staphylococcus capitis* también han desarrollado resistencia al cloranfenicol en diversos grados (26).

1.7. HIPÓTESIS Y VARIABLES:

1.7.1. Hipótesis general

El *Staphylococcus aureus* meticilino presenta alta sensibilidad frente a cloranfenicol según la información recabada de la Unidad de Cuidados Intensivos en el Hospital Carrión, Huancayo, de enero 2013 a diciembre 2017

1.7.2. Hipótesis específicas

Específica 1: El perfil microbiológico de MRSA en la Unidad de Cuidados Intensivos en el hospital Carrión de Huancayo muestra alta sensibilidad a otros antimicrobiano como los glicopéptidos (vancomicina), tetraciclinas y trimetropin/ sulfametoxazol, por lo que se asume como posibles candidatos a usarse para combatir el MRSA en el hospital Carrión, Huancayo en el periodo enero de 2013 a diciembre de 2017

Específica 2: La Caracterización fenotípica de MRSA establece que cloranfenicol es un medicamento que puede ser utilizado para el tratamiento de infecciones producidos por MRSA en el hospital Carrión, Huancayo en el periodo enero de 2013 a diciembre de 2017.

1.7.3. Operacionalización de variables:

Tabla 1: Operacionalización de variables:

<i>Variable</i>	<i>Definición</i>	<i>Categorías</i>	<i>Criterios de medición de las categorías</i>	<i>Tipos de variables</i>	<i>Escala de medición</i>
<i>Caracterización fenotípica del Staphylococcus Aureus Meticilino frente al cloranfenicol</i>	<i>Staphylococcus aureus resistente a meticilina o cefoxitina.</i>	<i>Sensible Resistente</i>	<i>Basado en los criterios de la OMS</i>	<i>Categórica dicotómica</i>	<i>Nominal</i>
<i>VARIABLES DE CONTROL</i>					
<i>Edad</i>	<i>Años cumplidos a la fecha del estudio</i>	<i>Cuantitativo</i>	<i>Registro en ficha microbiológica</i>	<i>Numérica Discreta</i>	<i>Razón</i>
<i>Sexo</i>	<i>Fenotipo registrado en la historia clínica</i>	<i>Masculino Femenino</i>	<i>Registro en la ficha microbiológica</i>	<i>Categórica Dicotómica</i>	<i>Nominal</i>

Elaboración propia

CAPÍTULO II

MÉTODO

2.1 MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio observacional descriptivo, en el estudio no intervenimos en la manipulación de las variables solo fueron observados, analizados y cuantificados estadísticamente. Los estudios observacionales son de carácter estadístico y demográfico, en los que no hay intervención por parte del investigador, y éste se limitó a medir las variables que define en el estudio (27).

2.1.1 Tipo de investigación

Así mismo el tipo de investigación que se empleado es el aplicado observacional, ya que se hará uso de la teoría y de conocimientos ya establecidos respecto a los diferentes test para realizar el análisis de resistencia del MRSA frente a diferentes antibacterianos, en especial al

cloranfenicol (28), pues no se ha de manipular los datos recabados en los registros del Hospital Carrión de Huancayo.

2.1.2 Nivel de investigación

La investigación se trabajó a nivel descriptivo, permitiéndonos determinar un adecuado registro, sobre el comportamiento de la variable, características y perfiles más importantes consideradas en la investigación, a fin de entender el fenómeno que se trata de detallar (29).

2.1.3 Diseño de la investigación

Es de nivel cuantitativo, porque determinamos la proporción de resistencia y sensibilidad según tipo de infección usando magnitudes numéricas y esta relación fue analizada utilizando herramientas estadísticas (28)

2.1.4 Lugar y periodo de ejecución

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión de Huancayo. El periodo de estudio fue de enero de 2013 a diciembre de 2017.

2.2 POBLACIÓN Y UNIVERSO

2.2.1 Población

La población fue todos los cultivos procedentes de la Unidad de Cuidados intensivos del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico

Daniel Alcides Carrión en el periodo enero de 2013 a diciembre 2017. En este sentido se han tenido un total de 393 casos de cultivos procedentes de pacientes

Asimismo, se ha procedido con la muestra que fue seleccionada a partir de que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

2.3 MUESTRA

2.3.1 Muestra y tipo de muestreo

La muestra fue de tipo no probabilístico (por conveniencia), consecutivo no aleatorizado, se tomó los cultivos con resultado positivo a MRSA procedentes de la Unidad de Cuidados Intensivos.

Otras indicaciones: Luego de identificado los resultados de MRSA, se procedió a la identificación de la sensibilidad a cloranfenicol.

2.3.2 Cálculo del tamaño muestral:

Para el cálculo del tamaño muestral se consideró 20% la prevalencia de la Infección por MRSA en la Unidad de Cuidados intensivos, y 90% de los pacientes con MRSA son sensibles a cloranfenicol. Considerando como poder del tamaño muestral 80% pre establecido, valor p menor a 0.05 y agregando 20% por probables perdidas (datos incompletos, ausencia de variables de interés), obteniéndose en total 160 muestras positivas a MRSA, las cuales deberán ser enrolados en el tiempo establecido: enero de 2013 a diciembre de 2017, Para nuestro estudio superamos el tamaño muestral, lo cual logró

aumentar el poder estadístico de la muestra (Ver en anexos la formula completa de tamaño muestral).

$$n = \frac{N * Z^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z^2 * p * q}$$

Dónde:

N= Total de la población.

Z= Valor obtenido mediante los niveles de confianza, 1.96 al cuadrado (si la seguridad es 50%)

e = límite aceptable del error (0.01 – 0.09)

p = Probabilidad de éxito de que el encuestado sea característico.

q = Probabilidad de fracaso de que el encuestado sea característico.

$$n = \frac{393 * 1.96^2 * 0.2 * 0.8}{0.05^2 * (393 - 1) + 1.96^2 * 0.2 * 0.8}$$

$$n = 151.48$$

2.3.3 Unidades de muestra

Las unidades de muestreo son los resultados positivos a MRSA procedente de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión en el periodo enero de 2013 a diciembre 2017.

2.3.4 Tipo de muestra

El enrolamiento se realizó en forma consecutiva no aleatorizada, con el fin de reportar la mayor cantidad de casos con resultado positivo a MRSA hasta llegar al tamaño muestral propuesto.

2.3.5 Características de la población: Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de Inclusión:

- Resultados positivos a MRSA.
- Inclusión de los discos de cloranfenicol en los resultados de sensibilidad de los cultivos microbiológicos
- Que exista registro de las variables de interés.
- Que exista registro del tipo de infección o tipo de muestra o tejido.

- Criterios de Exclusión:

Datos incompletos o letra ilegible en los cultivos.

2.4 MÉTODOS, TÉCNICAS Y RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de datos se llevó a cabo a través de una hoja de recolección de datos estructurado que tuvieron los siguientes componentes: Datos de filiación, edad, sexo, tipo de muestra, tipo de infección, características fenotípicas del tipo de resultado microbiológico, sensibilidad y resistencia cloranfenicol, fecha de muestra.

Para la confirmación de la presencia o no de MRSA en las muestras obtenidas de pacientes con algún tipo de infección hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos, el servicio de microbiología realizó la siembra de las

muestras en agar sangre, a las 48 horas se evidencia crecimiento de colonias pequeñas, blanquecinas, de forma circular, bordes redondeados, superficie lisa y convexa, estas colonias son observados al microscopio a 40x donde se evidencias cocos gram positivos en forma de racimos de uva, posteriormente son expuestas a tiras de papel impregnadas de catalasa y solución de oxidasa en ambos casos deben ser reactivos, produciendo cambio en la coloración del papel y formación de micro burbujas a la exposición a la oxidasa, con esto se confirma la presencia de *Staphylococcus aureus* (43).

Posteriormente las colonias son sembradas y expandidas en las placas Petri con agar nutritivo de tipo Muller Hinton, sobre el cual son colocadas los discos de sensibilidad impregnadas con antibióticos (ampicilina, clindamicina, eritromicina, nitrofurantoina, oxacilina, penicilina, cefoxitina trimetropin/sulfametoxazol, ceftriaxona, vancomicina), 24 horas posterior a a la siembra se realiza la medición de los halos de inhibición bacteriana, catalogándose como sensible o resistente a cada disco impregnado con antibióticos (37).

Se realizó el llenado de la ficha de recolección de datos, con la información obtenida de las muestras de los pacientes con sepsis procedente de la Unidad de Cuidados Intensivos.

2.4.1 Validación de los instrumentos de la recolección de datos

Para determinar la validez y confiabilidad de la ficha de recolección de datos, esta fue evaluada y revisada por 03 médicos con especialidad en enfermedades infecciosas y tropicales y 02 médicos con

especialidad en Medicina de Cuidados Intensivos con registro DYNA – Concytec Perú, se asignó valores de 0 a 1 puntos a cada ítem, estos valores se colocaron en una tabla en Excel y se calculó el valor del alfa de Crombach, para lo cual se utilizó la siguiente formula.

$$\alpha = \frac{K}{K-1} \left[1 - \frac{\sum S_i^2}{S_T^2} \right]$$

K: El número de ítems 10

SSi²: Sumatoria de varianza de los ítems 3.16

ST²: Varianza de la suma de los evaluadores 18.53

Rangos de confiabilidad magnitud

0.81 a 1.00 Muy alta

0.61 a 0.80 Alta

0.41 a 0.60 Moderada

0.21 a 0.40 Baja

0.01 a 0.20 Muy baja

Reemplazando los valores, resulta:

Alfa de Crombach = 0.83

Por lo tanto, la ficha de recolección de datos tiene confiabilidad MUY ALTA.

2.5 PROCESAMIENTO DE DATOS

Los datos obtenidos se analizaron en una base de datos en Excel, para las variables continuas como edad y estancia hospitalaria, se obtuvieron los valores de tendencia central como media y para los valores de dispersión se halló el valor de desviación estándar, para el cálculo de estos datos se utilizó las formulas del programa Excel.

Para las variables categóricas como sexo, sonda nasogástrica, ventilación mecánica, uso de cateter venoso central, sensibilidad y resistencia antimicrobiana se utilizó los porcentajes de cada variable.

Se consideró los valores de p como menor de 0.05 para considerarlo como variable significativa al estudio.

No se halló los valores de chi cuadrado, t student u otros por no ser un estudio correlacional.

2.6 ASPECTOS ETICOS

Se solicitará autorización del comité de ética del Hospital Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión para el desarrollo del presente proyecto, La base de datos no será utilizada para otros motivos u otro protocolo sin previo consentimiento del comité de ética.

Las bases de datos estarán protegidas por una contraseña y sólo serán accesibles para el investigador del estudio. Las copias electrónicas escaneadas serán guardadas en una carpeta protegida por contraseña.

El presente estudio no requiere consentimiento informado, debido a que no se obtendrá información directamente del paciente, no se realizarán procedimientos a los pacientes, administración de medicamentos u otro tipo de análisis. Nuestro consistirá en la observación de los resultados realizados de acuerdo a los protocolos del servicio de Cuidados Intensivos y Microbiología del Hospital Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión.

CAPÍTULO III

RESULTADOS

3.1 PRINCIPALES RESULTADOS

3.1.1 Caracterización general

Tabla 1:

Características generales de los cultivos de los pacientes atendidos en la UCI del Hospital Carrión

Característica	n =393 (%)	%	p – value
Edad (media +-SD)	58,4 +-0.76	-	0.02
Edad Rango	12 – 93	-	
Sexo: Masculino	228	58%	0.32
Femenino	165	42%	
Ventilador mecánico			<0.01
Si	318	88%	
No	75	12%	
Sonda nasogástrica			0.005
Si	295	75%	
No	98	25%	
Catéter venoso central			<0.01
Si	341	87%	
No	52	13%	
Estancia hospitalaria (días) media+-SD	29,5 +- 5,4	-	0.02

En la tabla 2 se presentan las características generales donde se tiene 393 observaciones, de las cuales se pueden dividir en un porcentaje ligeramente más alto en la participación masculina (58%), por otra parte se denota la gran dispersión de los rangos de edad, pero que se agrupan generalmente en un promedio de 59 años, siendo un intervalo entre 57 y 59 años el que debe agrupar mucha de las observaciones y que es coherente con el común de los cultivos de los pacientes en UCI, los cuales se caracterizan por tener una edad avanzada.

3.1.2 Perfil de presencia de MRSA

En el detalle de explicar las principales características de la muestra, prosigue denotar cual es el nivel de presencia del MRSA en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Tabla 2:

Presencia del MRSA en los cultivos de los pacientes de la UCI del hospital Carrión

		Presencia del germen			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No MRSA	233	59,3	59,3	59,3
	MRSA	160	40,7	40,7	100,0
Total		393	100,0	100,0	

En la muestra podemos encontrar un 59% de personas que han sido atendidas en la UCI que tienen diferentes gérmenes, pero que no son el MRSA, entre ellos se tiene acinetobacter sp, enterobacter sp,

enterococo sp, e. coli, estreptococo sp, klebsiella sp, pseudomona aeruginosa, pseudomona sp, klebsiella pneumoniae y candida sp. Ahora bien, respecto a los pacientes de UCI, a los que por los diferentes estudios realizados se les ha detectado la presencia de la bacteria en estudio, estos son en total de 160 personas, que constituyen el restante 41% de la muestra seleccionada. A continuación, se tendrá una realización de los datos correspondientes a la aplicación de diversos antibióticos sobre pacientes, esto con el fin de poder obtener el perfil de resistencia con respecto a dichos medicamentos en el caso específico donde se ha podido encontrar un resultado positivo sobre la presencia de MRSA. Esto se realizó año tras año a fin de poder obtener la información más detallada posible.

3.1.3 Perfil de resistencia anual del MRSA frente a diferentes antibióticos

Tabla 3:

Perfil de resistencia de los cultivos positivos a MRSA 2013-2014.

Nombre del antibiótico	Código	%R
Amicacina	AMK	66.7
Amoxicilina/Ácido clavulánico	AMC	66.7
Cefotaxima	CTX	100
Cloramfenicol	CHL	16.4
Ciprofloxacina	CIP	80
Clindamicina	CLI	76.5
Eritromicina	ERY	88.2
Gentamicina	GEN	100
Trimetoprima/Sulfametoxazol	SXT	42.9
Vancomicina	VAN	0

En la tabla 4, que resume la resistencia antimicrobiana a MRSA de los años 2013 y 2014, muestra altos niveles de resistencia a aminoglucósidos, cefalosporinas y fluoroquinolonas, sin embargo, la resistencia a vancomicina y cloranfenicol fue baja en ambos casos. A saber, en el caso del cloranfenicol se tiene un 16.4% de resistencia, mientras que la vancomicina tiene una resistencia nula.

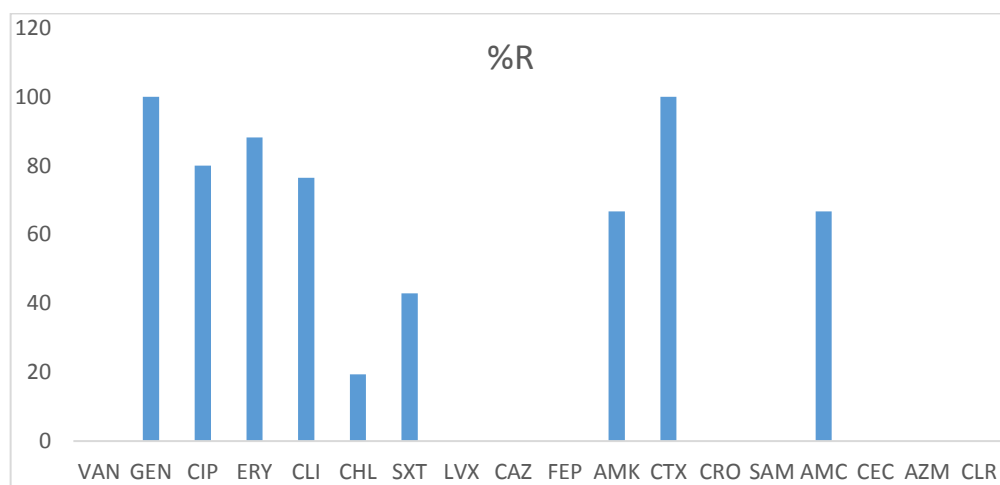


Figura 1: Histograma Perfil de resistencia de los cultivos positivos a MRSA 2013 -2014.

Tabla 4:

Perfil de resistencia de los cultivos positivos a MRSA 2015.

Nombre del antibiótico	Código	%R
Vancomicina	VAN	0
Gentamicina	GEN	92.3
Ciprofloxacina	CIP	100
Eritromicina	ERY	100
Clindamicina	CLI	100
Cloramfenicol	CHL	12.5
Trimetoprima/Sulfametoxazol	SXT	57.1
Levofloxacina	LVX	100
Cefepima	FEP	100
Amicacina	AMK	71.4
Cefotaxima	CTX	66.7
Ceftriaxona	CRO	100

Ofloxacina	OFX	75
Ampicilina/Sulbactam	SAM	87.5
Amoxicilina/Ácido clavulánico	AMC	91.7
Cefaclor	CEC	83.3
Azitromicina	AZM	100

Desde el año 2015, se evidenció que los antimicrobianos con mayor resistencia a MRSA fueron las Eritromicina, Levofloxacina, Azitromicina, ciprofloxacino, cefalosporina de tercera y cuarta generación (representado por ceftriaxona y cefepime), luego clindamicina como los que la bacteria tiene un 100% de resistencia, haciendo a estos medicamentos, inútiles para el tratamiento de esta enfermedad. No obstante, se sigue manteniendo una resistencia baja de los medicamentos vancomicina y cloranfenicol (con 0 y 12.5% respectivamente)

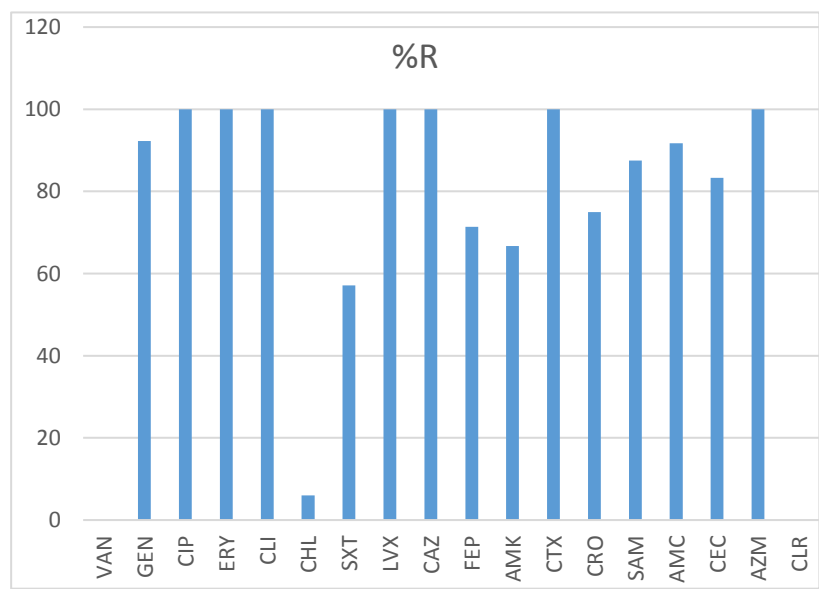


Figura 2: Histograma Perfil de resistencia de los cultivos positivos a MRSA 2015

Tabla 5:*Perfil de resistencia de los cultivos positivos a MRSA 2016.*

Nombre del antibiótico	Código	%R
Vancomicina	VAN	0
Gentamicina	GEN	67.6
Ciprofloxacina	CIP	85.7
Eritromicina	ERY	88.9
Clindamicina	CLI	84.6
Cloramfenicol	CHL	17.5
Trimetoprima/Sulfametoxazol	SXT	55.6
Levofloxacina	LVX	71.4
Cefepima	FEP	75
Amicacina	AMK	47.1
Cefotaxima	CTX	50
Ceftriaxona	CRO	64.3
Ofloxacina	OFX	57.1
Ampicilina/Sulbactam	SAM	53.8
Amoxicilina/Ácido clavulánico	AMC	75
Cefaclor	CEC	93.3
Azitromicina	AZM	100

En la tabla 6, se observa que en el año 2016, en el caso de aquellos medicamentos que no surten efecto sobre el tratamiento de la MRSA, medicamentos como ciprofloxacina, eritromicina, clindamicina, cefaclor y azitromicina que tienen un nivel de resistencia por encima de 80%. En contraposición, la resistencia de MRSA a vancomicina se mantiene 0%, el siguiente antibiótico con menor resistencia luego de este fue cloramfenicol, que mostró 17.5% de resistencia.

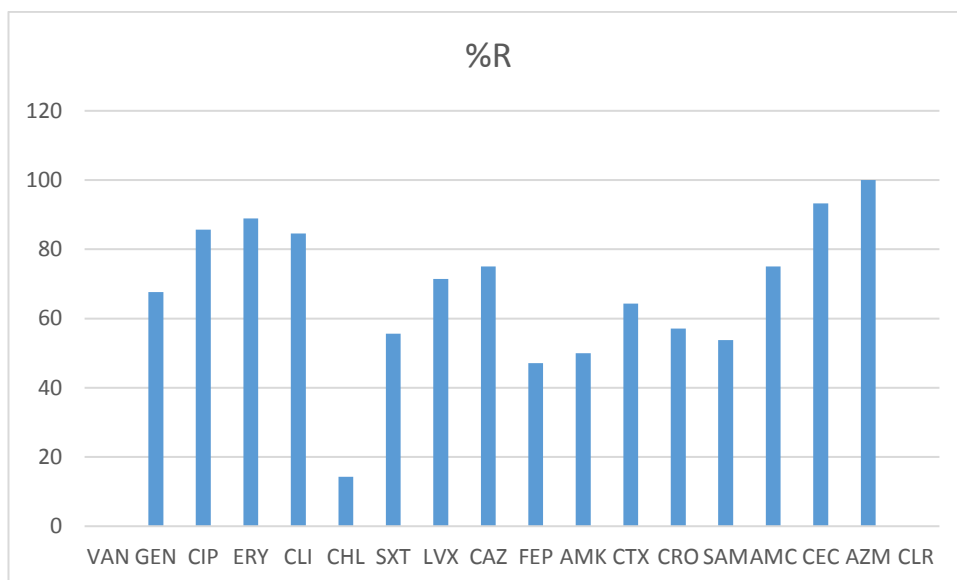


Figura 3: Histograma Perfil de resistencia de los cultivos positivos a MRSA 2016.

Tabla 6:

Perfil de resistencia de los cultivos positivos MRSA, 2017.

Nombre del antibiótico	Código	%R	%I	%S
Vancomicina	VAN	0	0	0
Gentamicina	GEN	84.6	0	15.4
Ciprofloxacina	CIP	88	4	8
Eritromicina	ERY	95.2	0	4.8
Clindamicina	CLI	91.3	0	8.7
Cloramfenicol	CHL	4.5	0	95.5
Trimetoprima/Sulfametoxazol	SXT	0	0	100
Levofloxacina	LVX	87.5	0	12.5
Ceftazidima	CAZ	100	0	0
Cefepima	FEP	80	0	20
Amicacina	AMK	90	0	10
Cefotaxima	CTX	85.7	0	14.3
Ceftriaxona	CRO	85.7	7.1	7.1
Ampicilina/Sulbactam	SAM	75	0	25
Amoxicilina/Ácido clavulánico	AMC	94.1	0	5.9
Cefaclor	CEC	87.5	0	12.5
Azitromicina	AZM	100	0	0
Claritromicina	CLR	66.7	0	33.3

En el año 2017, en el caso de aquellos medicamentos que no suministran consecuencias positivas en el proceso de curar la MRSA, en tal caso tenemos que la eritromicina, clindamicina, levofloxacina, amoxicilina/ácido clavulánico, cefaclor que no tienen un nivel de Resistencia por debajo del 87%, mientras que por otro lado la resistencia de MRSA a vancomicina es 0%, el siguiente antimicrobiano con menor resistencia fue trimetropina/sulfametoxazol mostrando 0% de resistencia, seguida de cloranfenicol que evidenció 4.5% de resistencia frente a MRSA (tabla 7)

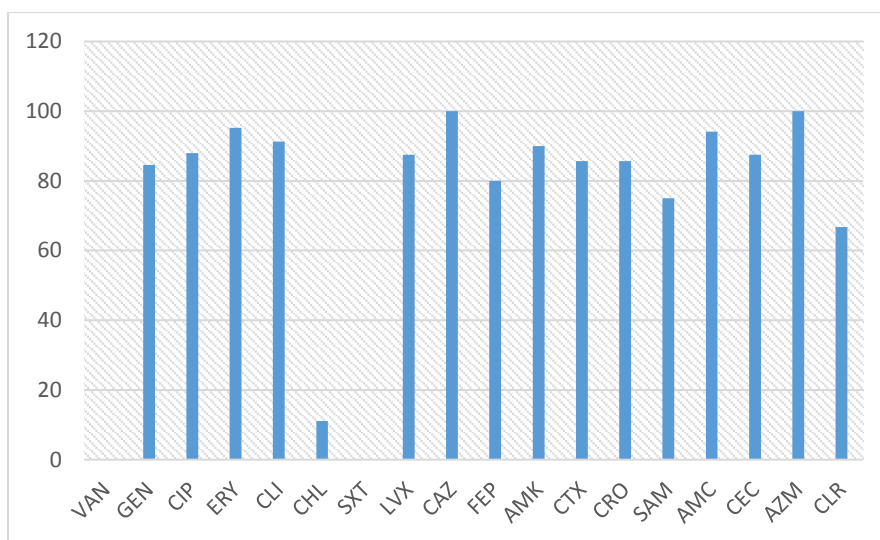


Figura 4: Histograma Perfil de resistencia de los cultivos positivos a MRSA 2017.

Tabla 7:

Perfil de resistencia de los principales antimicrobianos con menor perfil de resistencia fenotípica al MRSA

ANTIMICROBIANO	RESISTENCIA %
VANCOMICINA	0%
CLORANFENICOL	13.55%

En el caso de los niveles de resistencia de los principales antimicrobianos con menor resistencia a lo largo del periodo de estudio 2013 – 2017, se pueden encontrar dos claros medicamentos que sostenidamente se han diferenciado del resto, estos son el cloranfenicol y la vancomicina.

3.1.4 Perfil de resistencia del MRSA frente al cloranfenicol

Tabla 8:

Porcentaje de Resistencia Antimicrobiana a MRSA

<i>ANTIMICROBIANO</i>	<i>2013</i>	<i>2014</i>	<i>2015</i>	<i>2016</i>	<i>2017</i>
<i>Cloranfenicol</i>	<i>14%</i>	<i>18.75%</i>	<i>13.16%</i>	<i>17.5%</i>	<i>4.55%</i>

En relación al perfil de resistencia de MRSA de los años 2013 a 2017 con respecto del cloranfenicol, podemos notar que hubo un nivel promedio de 13.55% entre los años mencionados, así mismo, los niveles más bajos en el perfil de resistencia se han manifestado en el año 2017 con un 4.55% de resistencia de los cultivos de los pacientes en ese año, mientras que en el caso de los niveles más altos se dieron en el año 2014 y 2016, donde se alcanzaron niveles superiores a 17% sin embargo, en ninguno de los casos se ha superado el nivel de 20% de resistencia, siendo de los más bajos entre los medicamentos utilizados para la lucha contra este tipo de bacteria.

Con respecto a género, tenemos una distribución muy similar a la encontrada en el grupo tanto de género masculino y femenino, siendo que el género masculino es el más sensible a los efectos del cloranfenicol.

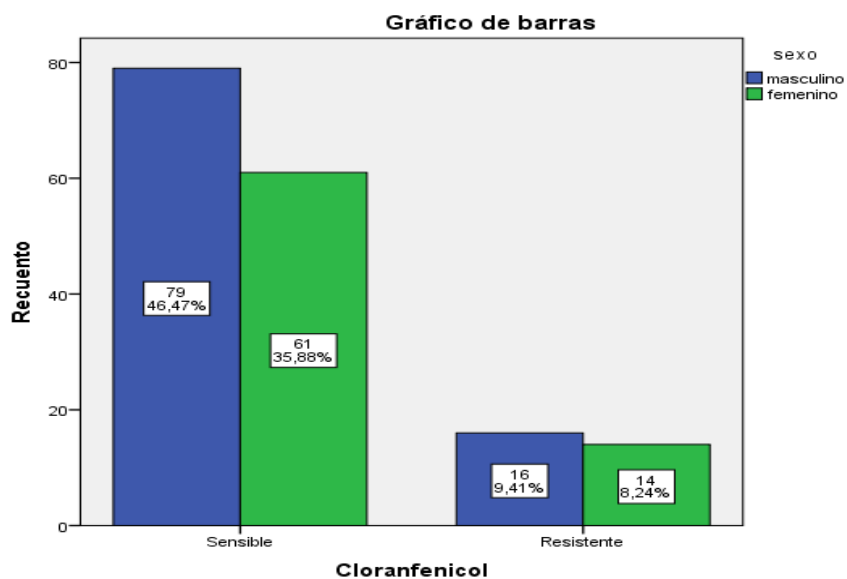


Figura 5: Resistencia de cloranfenicol y cultivos positivos a MRSA por género.

Para el caso de los varones, que representan un 55% de la muestra estudiada, se ha tenido que 47% de ellos tienden a ser sensibles al cloranfenicol, mientras que el restante 9% es resistente, por otra parte, de las mujeres, que representan un 44% de la muestra estudiada, se ha tenido que 36% de ellos tienden a ser sensibles al cloranfenicol, mientras que el restante 8% es resistente.

Ahora bien, por lo visto anteriormente se puede notar que se tiene una distribución similar, tanto en los casos del cloranfenicol, tanto en el caso de pacientes sensibles del cloranfenicol y los resistentes del cloranfenicol.

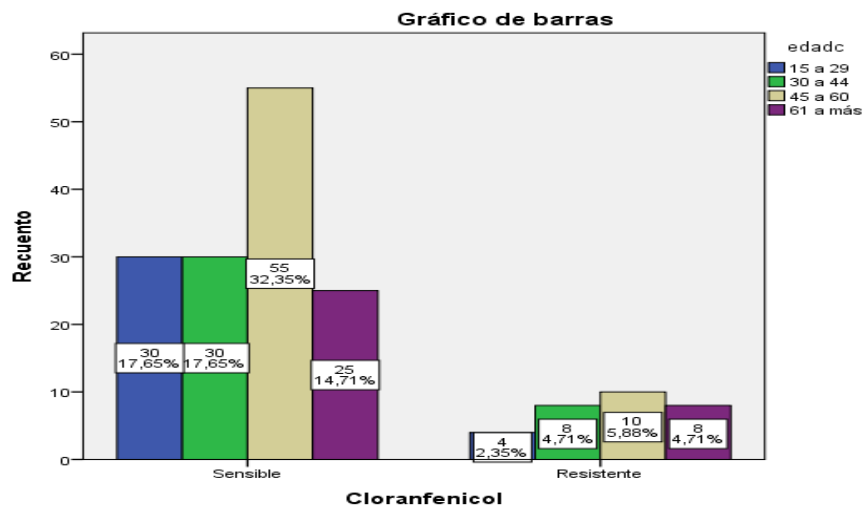


Figura 6: Cloranfenicol según grupo etario

En el caso de los cultivos de los pacientes en el cual se ha encontrado positivos a la presencia de MRSA y en el caso de sensibilidad al cloranfenicol se tiene una distribución en categorías de edad similar excepto en un caso, el cual claramente destaca sobre las demás, este es el caso de las personas entre 45 y 60 años de edad. Ello implica que los beneficios del cloranfenicol se ven claramente evidenciadas en el rango de edad cercano a ser adultos mayores. No obstante, en el caso de la resistencia al cloranfenicol se tiene que, las distribuciones son pequeñas, similares, pero con cola a la izquierda, lo que implica que los pocos casos de resistencia al cloranfenicol se concentran en personas con mayor edad, es decir, en personas mayores de 30 años y teniendo su nivel promedio también entre 45 a 60 años.

Ahora bien, la idea de la relación entre la presencia de MRSA y la resistencia del cloranfenicol a este se puede denotar claramente en su distribución cruzada. En ella se puede notar si es que existe una

distribución ordenada o por el contrario una distribución que tienda a mostrar diferencias sustanciales. Esto a saber que las distribuciones de las frecuencias nos dan una evidencia del comportamiento de las dos variables en cuestión.

Tabla 9:

Porcentaje de Resistencia Antimicrobiana a MRSA con respecto al cloranfenicol

Tabla cruzada Cloranfenicol*Presencia del germen					
		Presencia del germen		Total	
		No	MRSA		
		MRSA			
Cloranfenicol	Sensible	Recuento	12	128	140
		% dentro de Cloranfenicol	8,6%	91,4%	100,0%
	Resistente	Recuento	2	28	30
		% dentro de Cloranfenicol	6,7%	93,3%	100,0%
Total		Recuento	14	156	170
		% dentro de Cloranfenicol	8,2%	91,8%	100,0%

En el caso de la resistencia al cloranfenicol y de la presencia del MRSA, podemos notar que hay una clara concentración en el caso conjunto de sensibilidad del cloranfenicol y de la presencia de la bacteria estudiada, con 128 casos de los cultivos de los pacientes a los que se les aplicó el cloranfenicol como tratamiento y además obtuvieron un positivo en las pruebas para diagnosticar MRSA. Este valor constituye 91% de los cultivos de los pacientes sensibles y 75% del total de los cultivos de los pacientes que se les aplicó el cloranfenicol. También se pudo observar un nivel de resistencia en 28 pacientes a los que se les aplicó cloranfenicol y además tuvieron positivo en MRSA, este es equivalente a un porcentaje de 93% de los casos resistentes con

cloranfenicol y además es un 16% de resistencia del cloranfenicol en los positivos del MRSA.

Esto compila en términos generales las tablas y figuras descritas con anterioridad, si bien es cierto se ha tenido una capacidad del cloranfenicol para poder tener una baja resistencia con respecto al MRSA, también lo ha tenido medicamentos como la vancomicina, sin embargo, para poder establecer este criterio de manera más amplia, se procede a caracterizar de manera “más estadística” esta proposición. Para que un medicamento pueda ser notoriamente efectivo debe de cumplir que sea el que mejor resultados tenga con respecto de sus demás pares, pero además debe de tener una baja variabilidad de resultados. La pasada afirmación nos indica que de nada sirve un medicamento con bajo nivel de resistencia, pero que en consideración a ello los resultados sean erráticos y muy variables, mientras que no importa un medicamento con alta precisión, que en contraposición tenga un alto nivel de resistencia. Es por ello que se procede a evaluar tanto el promedio como la desviación estándar (indicador de dispersión) para poder observar la eficiencia de los medicamentos y poder notar en que condiciones se encuentra el cloranfenicol bajo estos criterios.

3.1.5 Medicamento óptimo para combatir el MSRA frente al cloranfenicol

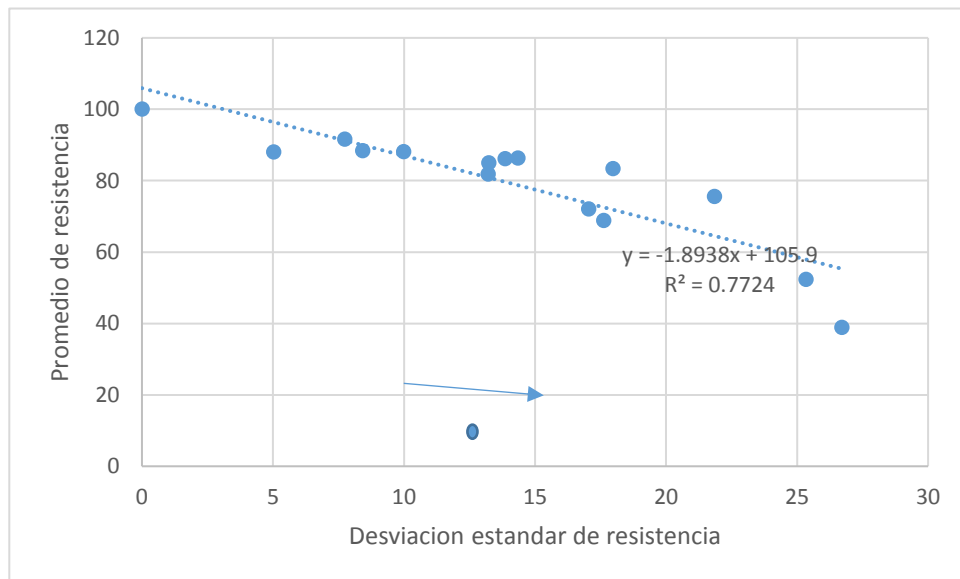


Figura 7: Resistencia del cloranfenicol comparado con otros medicamentos.

El efecto del cloranfenicol respecto de los indicadores promedio y la desviación estándar del índice de resistencia muestran que es, de hecho, la mejor opción en términos de medicamentos. En la figura anterior, se puede notar claramente que casi todos los medicamentos tienen una combinación promedio – desviación estándar muy claramente correlacionada negativamente, esto quiere decir que, a medicamentos con un alto nivel de resistencia, también se generaban bajos niveles de desviación estándar, lo cual indicaba que había una precisión al tenerse una resistencia alta; en viceversa, se tiene un nivel muy alto de desviación estándar a medida que el promedio de resistencia de medicamentos se veía reducida, lo cual indica que se tiene un nivel de incertidumbre al

momento de poder determinar que nivel promedio era el considerable por haber alta dispersión.

Lo encontrado en otros medicamentos parece no cumplirse con respecto del cloranfenicol, que se mantiene fuera de la dispersión denotada y por el contrario, rompe ese patrón, siendo único que tiene una baja dispersión y a la vez un bajo promedio, denotándose como la mejor opción a elegir en lo que respecta medicamentos para combatir al *Staphylococcus aureus* Meticilino resistente.

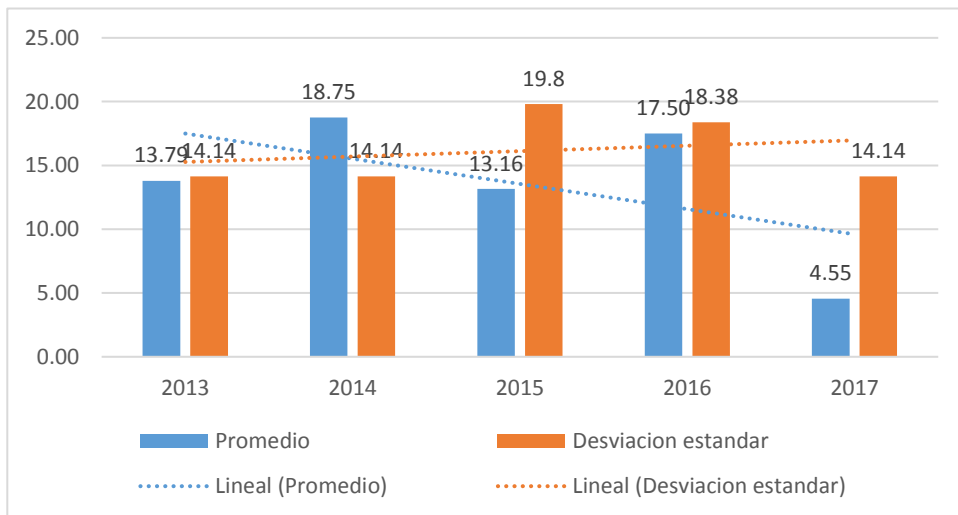


Figura 8: Evolución del promedio y desviación estándar de la resistencia del cloranfenicol

Además de ello, es de los medicamentos que ha ido reduciendo paulatinamente sus niveles de resistencia a medida que han pasado los años, a saber, el promedio de resistencia del cloranfenicol con respecto de los mostrados ha ido reduciéndose desde 13% en el año 2015 hasta

4.5% en el año 2017, además de que también en el año 2015 se tenía una mayor dispersión (con 19.8%) y en el caso del año 2017 esta dispersión se había reducido casi en 4 puntos (con 14.14%).

3.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Con el objetivo de determinar el perfil de resistencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente frente a cloranfenicol en la Unidad de Cuidad Intensivos en el Hospital Carrión, Huancayo, de enero 2013 a diciembre 2017, la presente investigación ha hecho uso de un nivel de investigación descriptivo a fin de evidenciar la Caracterización fenotípica del *Staphylococcus aureus* Meticilino frente al cloranfenicol, así pues se evidenció que en primera instancia, la caracterización fenotípica de las muestras de los cultivos extraídos de los pacientes muestra que el cloranfenicol y la vancomicina son dos medicamentos ampliamente recomendados para combatir el MRSA, mientras que los demás medicamentos tienen un nivel de resistencia superior al 60% alrededor de todos los años de estudio, el cloranfenicol y la vancomicina, solo tienen un nivel que está por debajo del 20%. Denotándose además que, el nivel de dispersión de los resultados es muy bajo en ambos medicamentos, es decir se obtiene una baja resistencia con una alta precisión con el cloranfenicol.

Esta evidencia puede ser contrapuesta a otras de la literatura acerca del tema, a fin de corroborar si los datos encontrados coinciden con resultados en otras partes del país o del mundo, o por el contrario, si es que son opuestas a lo hallado en la presente investigación, describir las razones fundamentales de tal disparidad. A mencionar, se tienen pocas investigaciones que enlazan

directamente a la presencia del MRSA y su resistencia frente al cloranfenicol, no obstante, queda claro que se pueden realizar observaciones a trabajos que van hacia esa línea, por ejemplo, en la investigación de Ávila (7) realizada en la ciudad de Trujillo, se ha encontrado un nivel de un 3% de MRSA y un 47% de *Staphylococcus aureus*, lo cual muestra lo masivo que es esta bacteria en su forma sensible a la metilicina y su forma resistente a ella.

En el caso de estudio de Nasimento et al. (8) en Brasil, se hizo una investigación científica sobre el *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina aislado de una unidad de cuidados intensivos en Minas Gerais, Brasil, durante un período de seis años; con la finalidad de caracterizar aislamientos de MRSA de una unidad de cuidados intensivos de un hospital de enseñanza terciaria, entre 2005 y 2010. Se recuperaron un total de 45 aislamientos de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos en el período de estudio. Se encontraron tasas de resistencia de cloranfenicol (64.4%). Se realizó otra investigación sobre, la frecuencia de transporte, características fenotípicas y genotípicas de *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina aisladas del personal de atención de la salud dental, pacientes y el medio ambiente; y, en cuyo estudio se arribó a los resultados que, las tasas de resistencia total entre los 34 aislamientos de MRSA probados, las tasas generales de resistencia (definidas como la tasa de resistencia intermedia más la tasa de resistencia total) fue de 38.2% (n = 13) para cloranfenicol (10). En una investigación sobre la Caracterización genotípica y fenotípica comparativa de MRSA aislada de animales y humanos, y cuyos resultados demostraron que, el cloranfenicol-florfenicol y la resistencia a la tiamulina se detectaron solo en los aislamientos de ST398 (n = 3, n = 4, respectivamente). Teniéndose un nivel de resistencia por debajo de 20% (11). En un estudio realizado en el hospital “Dr. Patrocinio Peñuela Ruiz” IVSS de San

Cristóbal, Edo. Táchira – Venezuela. Se evidenció una efectividad total del cloranfenicol contra esta bacteria y que debido a estos detalles, propone establecer este medicamento para poder usar en tratamientos en el control del MRSA. (12). Del mismo modo, Fayyaz (13) encuentra una resistencia de 21% del *Staphylococcus aureus* con respecto del cloranfenicol, por lo que se tiene una relación muy cercana a los resultados encontrados en la presente investigación. Del mismo modo, en el caso de la investigación realizada por Martínez et. al (14) en la que se encontraron evidencias no tan contundentes de la resistencia del cloranfenicol, pues se tuvo una resistencia de 2%, pero con pocas muestras, siendo, sin embargo, claro que es superior a otros medicamentos probados también en el entorno de esta investigación.

Estos resultados muestran que el MRSA es una de las bacterias más comunes en centros hospitalarios, y mediante sus capacidades de adaptación ha ido avanzando, con respecto al cloranfenicol tiene un nivel de resistencia bajo en la mayoría de los casos revisados, lo cual indica que el este medicamento puede ser una buena solución para poder contrarrestar al MRSA.

CONCLUSIONES

Con el objetivo de determinar el perfil de resistencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente frente a cloranfenicol en la Unidad de Cuidados Intensivos en el Hospital Carrión, Huancayo, de enero 2013 a diciembre 2017, la presente investigación presentó una serie de resultados a fin de poder aclarar acerca del tema, a saber, de estos, se detallan las siguientes conclusiones:

En el perfil microbiológico de MRSA en la Unidad de Cuidados Intensivos en el hospital Carrión de Huancayo se ha encontrado una alta resistencia a medicamentos tales como eritromicina, levofloxacina, azitromicina, ciprofloxacino, ceftriaxona, cefepima clindamicina, entre otros, mientras que se ha evidenciado una baja resistencia a la vancomicina y al cloranfenicol, por lo que se asume como un posible candidato a usarse para combatir el MRSA en dicho nosocomio donde generalmente este ataca a varones que se encuentran entre los 45 y 60 años. Esto indica además que en el proceso de defensa de las bacterias a ciertos antibióticos, estas han generado una capacidad crítica hacia ciertos medicamentos, por lo que siendo de los que tiene menor resistencia, el cloranfenicol, que fuese usado en periodos anteriores de tiempo por la comunidad médica, vuelve a ser un candidato para poder ser aplicado en tratamientos contra este agente bacteriano.

Respecto de ello, para poder explicar también la resistencia del cloranfenicol, se realizaron dos tipos de revisiones, la primera en base a la evolución de la resistencia del cloranfenicol sobre los casos positivos de MRSA en la muestra, con lo que se pudo detallar que el nivel de resistencia en el periodo de estudio no supera el 20%, mientras que por otra parte se realiza un análisis del cloranfenicol

con respecto de los otros medicamentos en términos del promedio y la dispersión de los resultados de resistencia. Siendo que además de la vancomicina, el cloranfenicol es el mejor antibiótico a usarse por su baja resistencia y alta certidumbre en sus efectos sobre el MRSA en el hospital Carrión en el periodo de estudio, en específico en la unidad de cuidados intensivos de dicho nosocomio.

RECOMENDACIONES

A los encargados de la Unidad de Cuidado Intensivos en el Hospital Carrión, Huancayo:

- Dadas las capacidades del cloranfenicol, se recomienda hacer uso de este como primer recurso en el tratamiento del MRSA, y en el caso de resistencia hacer uso de la vancomicina. Esta idea resulta de la idea de mantener un antibiótico seguro contra esta bacteria (en este caso la vancomicina), mientras que se puede proceder a utilizar un medicamento con resistencia baja para proceder a curar con la finalidad de no generar patrones de defensa de las bacterias a estos medicamentos de manera rápida.
- Realizar un mayor número de muestras a fin de poder establecer si efectivamente se está combatiendo contra este huésped de los hospitales o por el contrario, su proliferación termina por desbordarse, convirtiéndose en una cuestión de salubridad. Este punto, el de la recabe de información, es uno de los más sensibles para poder controlar no solo a esta bacteria, sino también a otras que puedan ser un potencial peligro.
- Dar mayor énfasis a los varones entre 45 a 60 años de edad, personas a las que se les debe indicar las principales consecuencias de la automedicación, esto a saber que este grupo han tenido una mayor cantidad de resultados positivos de MRSA según los resultados de la presente investigación. Ello conlleva a hacer pruebas auxiliares o ser más cuidadosos con las pruebas sobre estos.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Peacock SJ, Paterson GK. Mechanisms of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Biochem* [Internet]. 2015 Jun 2 [cited 2018 Oct 23];84(1):577–601. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-biochem-060614-034516>
2. Gimenes M, Salci TP, Tognim MCB, Siqueira VLD, Caparroz-Assef SM. Treating *Staphylococcus aureus* infections in an intensive care unit at a University Hospital in Brazil. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2016 Apr 12 [cited 2018 Oct 23];38(2):228–32. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11096-016-0273-x>
3. Abdel-Haq N, Al-Tatari H, Chearskul P, Salimnia H, Asmar BI, Fairfax MR, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitalized children: correlation of molecular analysis with clinical presentation and antibiotic susceptibility testing (ABST) results. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2009 May 20 [cited 2018 Oct 23];28(5):547–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-008-0658-4>
4. Del Vecchio VG, Petroziello JM, Gress MJ, McCleskey FK, Melcher GP, Crouch HK, et al. Molecular genotyping of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* via fluorophore-enhanced repetitive-sequence PCR. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1995 Aug 1 [cited 2018 Oct 23];33(8):2141–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7559964>
5. Caboclo RMF, Cavalcante FS, Iorio NLP, Schuenck RP, Olendzki AN, Felix

- MJ, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Rio de Janeiro hospitals: Dissemination of the USA400/ST1 and USA800/ST5 SCCmec type IV and USA100/ST5 SCCmec type II lineages in a public institution and polyclonal presence in a private one. *Am J Infect Control* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2018 Oct 23];41(3):e21–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196655312012047>
6. Martínez JL, Blazquez Gómez J, Baquero Mochales F. Mutación y resistencia a los antibióticos [Internet]. *Investigación y ciencia*, ISSN 0210-136X, N° 315, 2002, págs. 72-78. España: Prensa Científica; 1976 [cited 2018 Oct 23]. 72-78 p. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=284622>
 7. Avila VE. IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE *Staphylococcus aureus* METICILINO RESISTENTE (SARM) EN PERSONAL DE LAS UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO – LA LIBERTAD - 2013. *Grup Microbiol Mol y Biotecnol Dep Ciencias – UPAO* [Internet]. 2014 [cited 2018 Oct 19];24(2):98. Available from: <http://journal.upao.edu.pe/PuebloContinente/article/viewFile/50/49>
 8. Nascimento TC, Diniz CG, Silva VL, Ferreira-Machado AB, Fajardo MO, de Oliveira TLR, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from an intensive care unit in Minas Gerais, Brazil, over a six-year period. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2018 Oct 19];22(1):55–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867017307742>
 9. Cho O-H, Park K-H, Song JY, Hong J min, Kim T, Hong SI, et al. Prevalence

and Microbiological Characteristics of qacA/B- Positive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates in a Surgical Intensive Care Unit. *Microb Drug Resist* [Internet]. 2018 Apr [cited 2018 Oct 19];24(3):283–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28799881>

10. Khairalla AS, Wasfi R, Ashour HM. Carriage frequency, phenotypic, and genotypic characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from dental health-care personnel, patients, and environment. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 7 [cite 2018 Oct 19];7(1):7390. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-07713-8>
11. Jamrozy DM, Fielder MD, Butaye P, Coldham NG. Comparative Genotypic and Phenotypic Characterisation of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* ST398 Isolated from Animals and Humans. Otto M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jul 11 [cited 2018 Oct 19];7(7):e40458. Available from: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0040458>
12. Franco Soto J, Zerpa E, Moreno R, Colmenares R, Perez M, Leal C, et al. Susceptibilidad in vitro del *Staphylococcus aureus* al cloranfenicol aislado en muestras de secreciones. Hospital “ Dr. Patrocinio Peñuela Ruiz” IVSS. San Cristóbal, Edo. Táchira, Venezuela. 2014;26:2. Available from: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/07/914/05-franco-j-40-45.pdf>
13. Fayyaz M, Mirza IA, Ahmed Z, Abbasi SA, Hussain A, Ali S. In Vitro Susceptibility of Chloramphenicol Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Coll Physicians Surg Pakistan*. 2013;23(9):637–40.
14. Martínez A, Martha O, Oca M De, Juan R, Alemañy A, Ignacio C, et al.

Resistencia antimicrobiana del Staphylococcus aureus resistente a meticilina en el Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima Antimicrobial resistance of methicillin-resistant Staphylococcus aureus at the Dr. Gustavo Aldereguía Lima Hospital. 2017;210–6.

15. Sopena N, Sabrià M. Staphylococcus aureus resistente a la meticilina. Med Clin (Barc) [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2018 Oct 20];118(17):671–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775302724901>
16. Camarena JJ, Sánchez R. INFECCIÓN POR Staphylococcus aureus RESISTENTE A METICILINA. Control Calid Seimc [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 20];6(2):89. Available from: <https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/sarm.pdf>
17. IOWA STATE UNIVERSITY. Staphylococcus aureus resistente a meticilina Página 2 de 27 Etiología. An la Fac Med [Internet]. 2011 [cited 2018 Oct 20];47(6):68. Available from: <http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/mrsa-es.pdf>
18. North Shore University. Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (MRSA) | NorthShore [Internet]. Estados Unidos; 2016 [cited 2018 Oct 20]. Available from: <https://www.northshore.org/healthresources/encyclopedia/encyclopedia.aspx?DocumentHwid=tp23379spec&Lang=es-us>
19. ZARATE Juan Echevarria, QUILCA David Iglesias. Estafilococo Meticilino resistente, un problema actual en la emergencia de resistencia entre los Gram

- positivos [Internet]. Vol. 14, Rev Med Hered. 2003 [cited 2018 Oct 20]. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v14n4/v14n4tr01.pdf>
20. Pascual MK, Turcaz RM. Issn 1028 - 9933 Artículo Original Abstract. Rev Inf Cient. 2016;96(2):64–72.
 21. Gil M. Staphylococcus aureus: Microbiología y aspectos moleculares de la resistencia a meticilina. Rev Chil Infecc [Internet]. 2009 [cited 2018 Oct 20];17(2):145–52. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v17n2/art10.pdf>
 22. Florez J. Tetraciclinas, cloranfenicol y otros antibióticos del libro de texto Farmacología Humana, Florez 3º edición | FarmacoMedia [Internet]. 3º. 2008 [cited 2018Oct20].98p.Available from: <https://farmacomedia.wordpress.com/2010/06/22/capitulo-tetraciclinas-cloranfenicol-y-otros-antibioticos-del-libro-de-texto-farmacologia-humana-florez-3º-edicion>
 23. Maguiña VC. Uso Racional de Antibióticos [Internet]. Segunda. Lima; 2013 [cited 2018Oct20].142p.Available from:<http://cmp.org.pe/wp-content/uploads/2018/05/UsorRacionalAntibioticos.pdf>
 24. Epaulard O. Fenicoles (cloranfenicol y tianfenicol). Serv des Mal Infect Trop Pôle médecine aiguë Communaut [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 20];6(1):25. Available from: <http://www.em-consulte.com/es/article/237385/fenicoles-cloranfenicol-y-tianfenicol>
 25. Camacho AV. LOS ANTIMICROBIANOS EN LA PRÁCTICA MÉDICA

- [Internet]. segunda. México; 2014 [cited 2018 Oct 20]. 272 p. Available from:
<http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/antibioticos.pdf>
26. DIGEMID MDS. CENTRO DE ATENCION FARMACEUTICA: CLORANFENICOL [Internet]. Lima; 2018 [cited 2018 Oct 20]. 3 p. Available from:
<http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Cloranfenicol.pdf>
27. Sánchez H, Reyes C. Metodología y diseños en la investigación científica [Internet]. 2nd ed. Universitaria. EV, editor. Lima - Perú; 2006. 421 p. Available from:
https://www.researchgate.net/profile/Francisca_Chacon2/publication/303975088_Variabilidad_temporal_de_las_precipitaciones_en_la_cuenca_del_rio_Guadalupe_Provincia_de_Granada/links/5761359f08aeeada5bc4d4ef.
28. Hernandez SR, Fernandez CC, Baptista LM del P. Metodología de la investigación [Internet]. Metodología de la investigación. 2010. 656 p. Available from: <http://www.casadellibro.com/libro-metodologia-de-la-investigacion-5-ed-incluye-cd-rom/9786071502919/1960006>
29. Sierra BR. Tesis doctorales y trabajos de investigación científica [Internet]. 5°. Ediciones Paraninfo, editor. Paraninfo; 2005 [cited 2018 Aug 27]. 504 p. Available from: <https://www.casadellibro.com/libro-tesis-doctorales-y-trabajos-de-investigacion-cientifica-5-ed-2--reimpr/9788497321389/842992>

ANEXOS

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia de la investigación

Problemas de la investigación	Objetivos de la investigación	Hipótesis de la investigación	VARIABLES de la investigación	Metodología de investigación
Problema general	Objetivo general	Hipótesis específicas	Variable estudiada	Método
¿Cuál es el perfil de resistencia de Staphylococcus aureus meticilino resistente frente a cloranfenicol en la Unidad de Cuidados Intensivos en el Hospital Carrión, Huancayo de enero 2013 a diciembre 2017?	Determinar el perfil de resistencia de Staphylococcus aureus meticilino resistente frente a cloranfenicol en la Unidad de Cuidados Intensivos en el Hospital Carrión, Huancayo, de enero 2013 a diciembre 2017	El Staphylococcus aureus meticilino tiene un perfil de resistencia frente a cloranfenicol según la información recabada de la Unidad de Cuidados Intensivos en el Hospital Carrión, Huancayo, de enero 2013 a diciembre 2017.	Caracterización fenotípica del Staphylococcus Aureus Meticilino frente al cloranfenicol	Método científico, Tipo aplicado y observacional Nivel descriptivo y de diseño No experimental, de corte transversal
Problemas específicos	Objetivos específicos	Hipótesis específicas		Universo
¿Cuál es el perfil de resistencia de MRSA en la Unidad de Cuidados Intensivos en el hospital Carrión, Huancayo de enero 2013 a diciembre 2017?	Describir el perfil de resistencia de MRSA en la Unidad de Cuidados Intensivos en el hospital Carrión, Huancayo, de enero 2013 a diciembre 2017	• El perfil microbiológico de MRSA en la Unidad de Cuidados Intensivos en el hospital Carrión de Huancayo muestra baja resistencia a cloranfenicol, por lo que se asume como un posible candidato a usarse para combatir el MRSA en el hospital Carrión, Huancayo en el periodo enero de 2013 a diciembre de 2017..		Todas las pacientes del Hospital Regional Materno Infantil El Carmen
¿Cuál es el mejor medicamento según el perfil de resistencia del MRSA en la Unidad de Cuidados Intensivos en el hospital Carrión, Huancayo de enero 2013 a diciembre 2017?	Determinar el mejor medicamento según el perfil de resistencia del MRSA en la Unidad de Cuidados Intensivos en el hospital Carrión, Huancayo en el periodo enero de 2013 a diciembre de 2017.	La Caracterización fenotípica de MRSA establece que cloranfenicol es el mejor antibiótico a usarse por su baja resistencia y alta certidumbre en sus efectos sobre el MRSA en el hospital Carrión, Huancayo en el periodo enero de 2013 a diciembre de 2017.	Población Un aproximado de 397pacientes, atendidas durante el periodo de estudio.	
				Muestra 170 observaciones recopiladas de laboratorio

ANEXO N° 2: FORMULA COMPLETA DEL TAMAÑO MUESTRAL

sampsi 0.2 0.90, power (0.8)

Estimated sample size for two-sample comparison of proportions

Test Ho: $p_1 = p_2$, where p_1 is the proportion in population 1 and p_2 is the proportion in population 2

Donde:

Valor $p < 0.05$

Poder de la muestra = 0.80 (80%)

Prevalencia de Infección por MRSA en la Unidad de Cuidados Intensivos =
0.20 (10%)

Proporción de sensibilidad de MRSA a cloranfenicol = 0.90 (90%)

Estimated required sample sizes:

$n = 82$

sub total: 82

Agregando 20% (20) por probables pérdidas: $96 + 19 = 115$

TOTAL: Deben enrolarse 104 pacientes con resultado positivos MRSA.

ANEXO N° 3

ESCALA DE CALIFICACIÓN PARA LA VALIDACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS EMPLEADO

Formato de validación del instrumento de investigación

TITULO DEL PROYECTO: “Caracterización fenotípica de Staphylococcus aureus meticilino resistente frente a cloranfenicol en la Unidad de Cuidad Intensivos en el Hospital Carrión, Huancayo”.

NOMBRE DEL ESTUDIANTE: Norma Gómez Santivañez

EXPERTO: _____

INSTRUCCIONES: Determinar si el Instrumento de medición reúne los indicadores mencionados y evaluar si ha sido excelente, muy bueno, bueno, regular o deficiente colocando un aspa (X) en el casillero correspondiente.

N°	Indicadores	Definición	Excelente (2)	Muy bueno (1.5)	Bueno (1)	Regular (0.5)	Deficiente (0)
1	Claridad y Precisión	El Instrumento está redactado en forma clara y precisa, sin ambigüedades					
2	Coherencia	El Instrumento guarda relación con la hipótesis, las variables e indicadores del Proyecto					
3	Validez	El Instrumento ha sido redactado teniendo en cuenta la validez de contenido y criterio					
4	Organización	La estructura es adecuada. Comprende la presentación de datos demográficos, instrucciones					
5	Confiabilidad	El Instrumento es confiable porque se ha aplicado el piloto.					
6	Control de sesgo	Presenta algunas preguntas distractoras para controlar la contaminación de las respuestas					
7	Orden	El Instrumento y reactivos han sido redactados utilizando la técnica de lo general a los específico					
8	Marco de referencia	El Instrumento ha sido redactado de acuerdo al marco de referencia del encuestado, lenguaje, nivel de información					
9	Extensión	El número de preguntas no es excesivo y está en relación a las variables, dimensiones e indicadores del problema.					
10	Inocuidad	<i>El Instrumento no constituye riesgo para el encuestado.</i>					

OBSERVACIONES:

.....

.....

Huancayo,.....

ANEXO N° 4
CALCULO DEL ALFA DE CROMBACH PARA LA VALIDACIÓN DE LA
FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para determinar la validez y confiabilidad de la ficha de recolección de datos, esta fue evaluada y revisada por 03 médicos con especialidad en pediatría y 02 médicos investigadores con registro DYNA – Concytec Perú, se asignó valores de 0 a 5 puntos a cada ítem, estos valores se colocaron en una tabla en Excel y se calculó el valor del alfa de Crombach, para lo cual se utilizó la siguiente formula.

$$\alpha = \frac{K}{K-1} \left[1 - \frac{\sum S_i^2}{S_T^2} \right]$$

K: El número de ítems 10

SSi²: Sumatoria de varianza de los ítems 3.16

ST²: Varianza de la suma de los evaluadores 18.53

Rangos de confiabilidad magnitud

0.81 a 1.00 Muy alta

0.61 a 0.80 Alta

0.41 a 0.60 Moderada

0.21 a 0.40 Baja

0.01 a 0.20 Muy baja

Reemplazando los valores, resulta:

Alfa de Crombach = 0.83, considerándose como confiabilidad MUY ALTA.