

**Universidad
Norbert Wiener**

UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Tecnología Médica

Tesis

“Resistencia MLSB del *Staphylococcus aureus* en bacteriemias en el Hospital Nacional

Edgardo Rebagliati Martins, 2019”

TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE LICENCIADO EN

TECNOLOGÍA MÉDICA EN LABORATORIO CLINICO Y ANATOMIA

PATOLOGICA

Presentado por:

GONZALES ROJAS, VÍCTOR HUGO.

CODIGO ORCID: 0000-0001-7792-0807

SARAVIA TASAYCO, DAVID

CODIGO ORCID: 0000-0001-5117-9846

LIMA – PERÚ

2021

Tesis

“Resistencia MLSB del *Staphylococcus aureus* en bacteriemias en el Hospital Nacional

Edgardo Rebagliati Martins, 2019”

Línea de investigación:

Microbiología

Asesora:

Msc. Roky Giovanni Champi Merino

Código ORCID...

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mis padres Antonio Saravia y Anita María Tasayco, a mi esposa Ana Rosa Curo e hijos Andrés, Mauricio y Luciana por el apoyo incondicional en todo el trayecto que duro este proyecto personal.

David Saravia Tasayco

Este trabajo está dedicado a mis padres, gracias por estar para mí siempre que los he necesitado.

Víctor Hugo Gonzales Rojas

Agradecimientos

Tenemos muchas personas a quien agradecer, como son las Lic. T. M. Milagros Fabian, Lic. T.M. Vanessa y la Lic. T.M. Hanny Gonzales del laboratorio de microbiología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins por su apoyo en el desarrollo de la tesis.

Al Msc. Roky Champi Merino del laboratorio de microbiología del Hospital Nacional Hipólito Unanue, por la paciencia demostrada y sus conocimientos aplicados en esta tesis.

ASESORA DE TESIS

Msc. Roky Giovanni Champi Merino

Contenido

CAPÍTULO I. EL PROBLEMA.....	15
Planteamiento el problema.....	15
Formulación del problema	17
Problema general.....	17
Problemas específicos	17
Objetivos de la investigación.....	17
Objetivo general.....	17
Objetivos específicos.....	17
Justificación de la investigación.....	18
Limitaciones de la investigación	19
CAPITULO II. MARCO TEORICO.....	20
Antecedentes de la investigación	20
BASE TEORICA.....	28
Bacteriemia/septicemia.....	28
Patologías causadas por el <i>Staphylococcus aureus</i>	29
Infecciones nosocomiales ocasionadas por el <i>Staphylococcus aureus</i>	30
Resistencia de <i>Staphylococcus aureus</i>	31
Fármacos del grupo MLSB	31
Macrólidos	31
Lincosamidas.....	32
Las Estreptograminas	33
Mecanismo de resistencia Macrólidos, Lincosamidas y Estreptograminas B.....	33
Fenotipo MLSB	35
MLSbC o resistencia constitutiva.....	35
MLSbI o resistencia inducida	35
Fenotipo MSB.....	35
Prueba D	36
Detección de resistencia MLSB por microdilución.....	37
Metodología del uso de Equipamiento automatizado para detección de CIM.....	37
CAPITULO III. METODOLOGÍA.....	40
Método de investigación.....	40
Enfoque investigativo.....	40
Tipo de investigación.....	40
Diseño de la investigación	40
Población, muestra, muestreo.....	40

VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN	42
Variables	42
Operacionalización de variables	42
Técnicas e instrumento de recolección de datos.....	45
Técnica	45
Descripción.....	45
Validación y confiabilidad.....	45
PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	45
Procesamiento	45
Análisis de datos	46
Aspectos éticos.....	46
CAPÍTULO IV. PRESENTACION Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS.....	47
Resultados	47
Análisis descriptivo de resultados.....	47
Discusión de resultados.....	54
CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	57
Conclusiones.....	57
Recomendaciones.....	58
REFERENCIAS	59
ANEXOS	69

JURADOS

Presidente

Secretario

Tesorero

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Frecuencia de Resistencia MLSB del <i>Staphylococcus aureus</i> en bacteriemias, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2019.....	50
Tabla 2. Frecuencia de <i>Staphylococcus aureus</i> aislado en bacteriemias en los servicios de hospitalización, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2019	52
Tabla 3. Frecuencia de <i>Staphylococcus aureus</i> según resistencia a meticilina en bacteriemias. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2019	55
Tabla 4. Fenotipo de resistencia MLSBc del <i>Staphylococcus aureus</i> asociado a meticilina en bacteriemias del HNERM 2019	56
Tabla 5. Fenotipo de resistencia MLSBi asociados a meticilina en <i>Staphylococcus aureus</i> aislado de bacteriemias del HNERM 2019.....	57

INDICE DE FIGURAS

Figuras 1. Fenotipos posibles al realizar la prueba del D-test.	37
Figura 2. Preparación de la cepa para inocular en el panel para cocos positivos mediante el proceso estandarizado por la CLSI	40
Figura 3. Software Labpro para analizar los paneles del Microscan®	40
Figura 4. Fenotipos de resistencia MLSB de <i>Staphylococcus aureus</i> en bacteriemias Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2019	50
Figura 5. Frecuencia del <i>Staphylococcus aureus</i> en bacteriemias por servicio del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2019.....	52
Figura 6. Frecuencia de resistencia MLSB en <i>Staphylococcus aureus</i> en bacteriemias del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019.....	55

Resumen

Introducción: El *Staphylococcus aureus* es un patógeno intrahospitalario por excelencia que causa bacteriemias y en muchos casos son mortales. **Objetivo:** El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de los mecanismos de resistencia MLSB en *Staphylococcus aureus* aislados de pacientes con bacteriemias, su incidencia por servicios y la asociación con la meticilino resistencia en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2019. **Metodología:** Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. Se estudió 154 cepas aisladas de hemocultivos de pacientes, para la identificación bacteriana y prueba de susceptibilidad antimicrobiana se utilizó el sistema Microscan® con los paneles para cocos grampositivos y las concentraciones mínimas inhibitorias para determinar la resistencia bacteriana al fármaco. **Resultados:** Se encontró 78 cepas de *Staphylococcus aureus* con resistencia MLSB, el fenotipo de mayor presencia fue el MLSBc 30.5%, seguido del fenotipo MLSBi 13.6% y del MSB 6.5%. Se identificó MLSBc asociado a *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA) en un 27.3%, la frecuencia de MLSBi asociado a MRSA fue 0.6%. Siendo el fenotipo MLSBi asociado significativamente a MSSA de 13 % ($p < 0.001$). **Conclusión:** La resistencia MLSB de *Staphylococcus aureus* fue de 50.6 %. Los fenotipos de resistencia muestran predominancia en MLSBc 30.5%, seguido del fenotipo MLSBi con 13,6% y MSB con 6.5%.

Palabras claves: Bacteriemia, *Staphylococcus aureus*, Fenotipo MLSB, MRSA, MSSA

Abstract

Introduction: Staphylococcus aureus is an in-hospital pathogen par excellence that causes bacteremia and in many cases they are fatal. **Objective:** The objective of this study was to determine the prevalence of MLSB resistance mechanisms in Staphylococcus aureus isolated from patients with bacteremia, its incidence by services and the association with methicillin resistance at the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital, 2019. **Methodology:** Retrospective study, observational and descriptive. 154 patient strains were studied using Microscan® for bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing using panels for gram-positive cocci and trough inhibitory concentrations to determine bacterial drug resistance. **Results:** 78 Staphylococcus aureus strains with MLSB resistance were found, the phenotype with the greatest presence was the MLSBc 30.5%, followed by the MLSBi phenotype 13.6% and the MSB 6.5%. MLSBc associated with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) was identified in 27.3%, the frequency of MLSBi associated with MRSA was 0.6%. The MLSBi phenotype being significantly associated with MSSA 13% ($p < 0.001$). **Conclusion:** Staphylococcus aureus MLSB resistance was 50.6%. The MLSB resistance phenotypes were in a higher percentage the MLSBc phenotype with 30.5%, the MLSBi phenotype continued with 13.6% and to a lesser extent the MSB phenotype with 6.5%.

Key words: Bacteremia, Staphylococcus aureus, MLSB phenotype, MRSA, MSSA

CAPÍTULO I. EL PROBLEMA

Planteamiento el problema

La tasa de infección por *Staphylococcus aureus* en las bacteriemias han aumentado en los últimos años y se ha señalado como una de las principales causas de infección hospitalaria, el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) con el transcurrir de los años ha elevado la resistencia hacia otro grupo de antibióticos en su mayoría empleados en la monoterapia, por este motivo se están dando nuevas líneas de estudio hacia algunos antibióticos que van asociado con resistencia. Al ser un microorganismo muy versátil y el más patógeno, ocasiona enfermedades como la necrosis tisular, trombosis vascular, infecciones crónicas y bacteriemias ⁽¹⁾.

La etiología por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS) se han elevado con el pasar de los años ⁽²⁾. Se ha notificado que la mortalidad por bacteriemias, es ocasionada en mayor cantidad por el *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN), prevaleciendo el microorganismo en las personas comprometidas con otras enfermedades. Es muy importante prevenir las bacteriemias ya que representa a nivel mundial un alto porcentaje de infección en pacientes gravemente enfermos. La propagación de bacteriemias adquiridas en la comunidad según estudios realizados es menor al de las bacteriemias aisladas de hospitales, es muy importante mencionar que tanto la mortalidad y la frecuencia se han ido incrementando en los siguientes años ⁽³⁾.

El tener tratamientos farmacológicos fallidos a consecuencia de las múltiples resistencias conlleva a asumir mayores pérdidas económicas en el Centro de Salud y el nivel de estadía de pacientes hospitalizados es alto. El *Staphylococcus aureus* ha causado

resistencia a macrólidos desde los años cincuenta poco después de la eritromicina, estando asociada específicamente en cepas resistentes a meticilina y luego en cepas sensibles a meticilina ⁽⁴⁾.

Con el pasar de los años se está dando, líneas de tratamiento en bacteriemias ocasionada por *Staphylococcus aureus*, lo que se sugiere usar lincosamidas como la clindamicina o minociclina (tetraciclina) en la monoterapia y en caso que sea SARM puede emplearse el linezolid ⁽⁵⁾.

El tratamiento de un grupo de antibióticos (MLSB) compuesto por macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B, es otra de las opciones que se recomienda para tratar las infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* ⁽⁶⁾.

Sin embargo, el utilizar de manera empírica estos antimicrobianos ocasiona un comportamiento variable de mecanismos de resistencia ante este grupo de antimicrobianos (macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B). Uno de los mecanismos más frecuentes es la resistencia constitutiva logrando obtener un alto nivel de resistencia ante cualquier antimicrobiano de este grupo. La variable de resistencia inducible en menor cantidad ^(6,7). La importancia de la interpretación es cada vez mayor y la dificultad está relacionada a la pericia del personal que interpreta las reacciones de susceptibilidad in vitro. Este fenómeno ocurre a menudo en aislados que, sin técnicas específicas parecen ser resistentes a los macrólidos y sensibles a la clindamicina, llamado también por las siglas ERCS (Eritromicina Resistente Clindamicina Sensible), la interpretación erróneamente lleva al fracaso terapéutico con clindamicina tras la inducción de resistencia in vivo en pacientes humanos ⁽⁸⁾.

Con el pasar de los años en distintos centros hospitalarios se recomienda realizar estudios de resistencia MLSB (eritromicina, clindamicina y estreptograminas B) ocasionadas por

SAMR y SAMS, para evitar el mal uso como tratamiento adecuado y evitar el aumento mortalidad ocasionadas por septicemias y su propagación de resistencia en centros hospitalarios del Perú⁽⁹⁾.

Formulación del problema

Problema general

- ¿Cuál es la frecuencia de la resistencia MLSB de *Staphylococcus aureus* en bacteriemias de un hospital nacional 2019?

Problemas específicos

- ¿Cuáles son la frecuencia de los fenotipos de resistencia MLSB para *Staphylococcus aureus* en pacientes con bacteriemia?
- ¿Cuál es la distribución de la resistencia MLSB según servicio de procedencia?
- ¿Cuál es la asociación entre resistencia a oxacilina y la resistencia MLSBi en aislamientos de *Staphylococcus aureus* de pacientes hospitalizados con bacteriemia?

Objetivos de la investigación

Objetivo general

Determinar la frecuencia de resistencia MLSB del *Staphylococcus aureus* en bacteriemias de un hospital nacional 2019.

Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de los fenotipos de resistencia MLSB del *Staphylococcus aureus* en las bacteriemias.
2. Determinar las bacteriemias por *Staphylococcus aureus* con resistencia MLSB en los diferentes servicios del hospital.

3. Identificar la asociación de resistencia a oxacilina y la resistencia MLSBi en aislamientos de *Staphylococcus aureus* de pacientes hospitalizados con bacteriemias.

Justificación de la investigación

La resistencia del *Staphylococcus aureus* en las bacteriemias, frente a este grupo de antibióticos, como son los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B(MLSb), al presentar un alto nivel de resistencia en infecciones hospitalarias, y la interpretación fallida y el mal uso a la terapia de estos antimicrobianos genera infecciones que complican la seguridad de la sanidad pública.

El aumento de resistencia del grupo MLSb asociados con *SAMR* y *SAMS* en bacteriemias en centros hospitalarios nacionales presenta otro factor importante en infecciones nosocomiales y de comunidad, como en otros países de Latinoamérica y del mundo.

En diversos estudios nacionales e internacionales realizados en bacteriemias se pudo observar un alto índice de resistencia variable a este grupo de antimicrobianos y a la vez una asociación de resistencia con *Staphylococcus aureus* tanto meticilina resistente como meticilina sensible, por tal la importancia de conocer el nivel de resistencia MLSb aislados en bacteriemias en un hospital nacional de la ciudad de Lima.

Práctica

Este proyecto de investigación trata de presentar evidencia científica que la forma actual de tratar las bacteriemias por *Staphylococcus aureus* intrahospitalarias no son las correctas porque en la mayoría de las ocasiones las tratan como si fueran SARM y/o MLSBi recetando fármacos como la vancomicina. Si se diagnostica correctamente

podríamos seguir contando con los betalactámicos y la clindamicina, en consecuencia, reduciríamos el porcentaje de resistencia bacteriana intrahospitalaria.

Limitaciones de la investigación

Las limitaciones que se presentaron en nuestro estudio fueron netamente administrativas para solicitar los permisos de la adquisición de los datos. También se presentó una dificultad en el tiempo de respuesta para continuar nuestro estudio.

CAPITULO II. MARCO TEORICO

Antecedentes de la investigación

El presente marco teórico abordará los conceptos, metodologías, resultados y conclusiones obtenidos por los diferentes autores que tomamos como referencia para establecer la dirección de nuestro estudio y relacionarlo con nuestros propios hallazgos. A continuación, detallamos los diversos estudios de nuestros autores referentes, tanto internacionales como nacionales:

Laspina F, (2008) en Paraguay, en el estudio Perfil de resistencia de *Staphylococcus spp* aislados de hemocultivos en el Hospital Central del Instituto de Prevención Social. El objetivo del presente estudio fue determinar el perfil de resistencia de los aislados de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativo* (ECN) de muestras de hemocultivos de pacientes adultos, pediátricos y recién nacidos internados en varios servicios del Hospital Central del Instituto de Previsión Social (IPS). Se realizó un análisis retrospectivo de los resultados de antibiograma realizados en el Servicio de Microbiología del IPS. Los antibióticos evaluados fueron oxacilina, penicilina, eritromicina, clindamicina, ciprofloxacina, gentamicina, trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclina y vancomicina. En el estudio se evaluó un total de 5698 hemocultivos realizados en este periodo, del total el 30% fueron positivos. De éstos, en el 44% se aisló *Staphylococcus spp*; correspondiendo un 43,3% a *Staphylococcus aureus* y 56,7% a ECN. El perfil de resistencia para *Staphylococcus aureus* y ECN fue respectivamente como sigue: oxacilina 64% y 87%, penicilina 96% y 95%, eritromicina 48% y 52%, ciprofloxacino 42% y 40%, gentamicina 48% y 48% y no presentaron resistencia a vancomicina. El 58% de los *Staphylococcus aureus* y el 56% de los ECN fueron resistentes a más de 4 antibióticos. La alta frecuencia de resistencia a la meticilina y la poliresistencia hallada en este trabajo deben ser tomados en cuenta a la hora de indicar esquemas de antibióticos empíricos y para realizar ajustes oportunos de los ya iniciados ⁽¹⁰⁾.

Casas M. (2016) Se examinaron 203 cepas de estafilococos, el 18,7% fueron *Staphylococcus aureus* y el 81,3% estafilococos coagulasa negativa (SCN). La frecuencia de resistencia inducida por clindamicina (RIC) fue del 7,9%. Pero sólo en las cepas de *Staphylococcus aureus*, la frecuencia fue de 13,2% (5/38), dos veces más que en el SCN 6,7% (11/165). El fenotipo de resistencia a la clindamicina más común fue el fenotipo R con 44,8%, seguido del fenotipo N con 24,1%, el fenotipo S con 22,7%, el fenotipo D + con 4,4%, el fenotipo D con 3,5% y el fenotipo HD con 0,5%. Al evaluar la RIC del *Staphylococcus aureus* y el origen del paciente, se encontró un valor p significativo de $p < 0,047$ en consulta externa. La conclusión es que la incidencia del RIC es mayor entre los tipos de *Staphylococcus aureus*, en comparación con los estudios previamente notificados en nuestro país. El fenotipo R es más común, lo que indica que el INSN tiene una alta frecuencia de resistencia a la clindamicina en las cepas de *Staphylococcus*. La frecuencia de las RIC en el total de las muestras examinadas fue baja. Además, se concluye que la RIC tiene una relación estadística significativa con respecto al origen del paciente, ya que se produce con mayor frecuencia en pacientes ambulatorios ⁽¹¹⁾.

Colchado P. (2016) La resistencia inducible a la clindamicina, dos aislados (4,1%) de *Staphylococcus spp.* mientras que 7 aislados (21,2%) fueron *Staphylococcus aureus* coagulasa positivo. Y los resultados de la resistencia a la meticilina mostraron que 20 aislados (40,8%) fueron *Staphylococcus* coagulasa negativo, mientras que 19 aislados (57,6%) fueron *Staphylococcus aureus* positivo para la coagulasa. Conducen a una resistencia de aislamiento simultáneo, por la cual se obtuvieron 1 aislado (2%) para *Staphylococcus* coagulasa negativo y 6 aislados (18,2%) coagulasa positiva para *Staphylococcus aureus* ⁽¹²⁾.

Abd El M, (2020) en Egipto, en su investigación Detección de genes antibióticos de resistencia a clindamicina entre aislados de estafilococos mediante PCR (Polymerase Chain

Reaction) en tiempo real con el objetivo de detectar la presencia de genes de resistencia del *Staphylococcus* a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B. Se recogieron un total de 100 aislamientos de *Staphylococcus aureus* de muestras clínicas. Todos estos aislados se identificaron bioquímicamente y fueron testados contra diferentes antibióticos por la metodología de disco difusión y los genes se detectaron mediante la técnica de PCR. Los resultados muestran que 63 aislamientos fueron probados genotípicamente usando PCR en tiempo real para la detección de genes *erm B* y *erm C*. El fenotipo S se detectó en 50% de los aislamientos seguidos por el fenotipo constitutivo de resistencia MLSB con 29% y la resistencia inducible MLSB con 17%, mientras que el fenotipo MSB con un 4% fue el menos frecuente. Mediante la técnica de PCR se determinó que 51 cepas tienen el gen *erm B* positivo y 33 cepas tienen el gen *erm C* positivo. Este estudio determina que la prueba de difusión de doble disco es una prueba adecuada para la detección de estafilococos que son resistentes a la clindamicina y debe usarse como detección rápida, además que la prueba de PCR determina la presencia del gen *erm* que es el causante de la resistencia inducible a clindamicina. ⁽¹³⁾

Méndez E, (2019) en Costa Rica, en su estudio Caracterización de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en pacientes hospitalizados del hospital San Juan de Dios entre enero 2015 a diciembre 2017. El objetivo de esta investigación fue la de describir las características clínicas de los pacientes hospitalizados, los servicios médicos con mayor prevalencia y los mecanismos de resistencia asociados a una mala elección terapéutica. Los resultados registraron que, de 305 pacientes, el 49.5% estaba presente en medicina interna, el 20% en cirugía y el servicio de hematooncología con un 11.5%. En cuanto a la prueba de susceptibilidad antimicrobiana se presentó MRSA en un 75% de los casos y 25% fueron MSSA. Así mismo, de las cepas MRSA un 31% presentaba solo resistencia a oxacilina mientras que en 44% de cepas presentaba resistencia tanto a oxacilina como al fenotipo

MLSB dado por resistencia inducible a clindamicina en el antibiograma. En conclusión, los factores de riesgo que están asociados con mayor prevalencia a bacteriemias por MRSA son las neoplasias sólidas, la inmunosupresión farmacológica y el uso previo de antibióticos⁽¹⁴⁾.

Luma S, (2017)_en Irak, presento un estudio llamado Macrólidos, lincosamidas, estreptograminas y fenotipos de resistencia a la vancomicina de *Staphylococcus aureus* aislados de muestras clínicas mediante el uso de sistema compacto Vitek. El objetivo de este estudio fue identificar los fenotipos de resistencia MLS y vancomicina en *Staphylococcus aureus*. De un total de 40 aislamientos en el hospital de Bagdad para *Staphylococcus aureus* de diferentes muestras clínicas. Los resultados determinaron que el 7.5% de los aislamientos presentó resistencia constitutiva a eritromicina y clindamicina mientras que el 22.5% dieron resistencia inducible a eritromicina y clindamicina, el 25% se mostraron sensibles a clindamicina y el 45% de aislamientos de *Staphylococcus aureus* presentaron fenotipo de resistencia a estreptograminas A y B. Se pudo determinar que hay un alto índice del fenotipo de resistencia inducible y que el tratamiento con eritromicina o clindamicina, que se recomienda para los pacientes con infecciones cutáneas que presentan alergia a los betalactámicos, puede llevar al fracaso terapéutico por presentar también resistencia a oxacilina⁽¹⁵⁾.

Jarajreh D, (2017) en Jordania, se realizó el estudio Prevalencia de resistencia inducible a clindamicina en *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: El primer estudio en Jordania. El objetivo fue identificar los tipos de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* de manera hospitalaria o comunitaria, así mismo, identificar los mecanismos de resistencia asociado a MRSA y MLSBi. Los resultados presentaron que, de los 126 aislamientos de *Staphylococcus* recolectados, el 56,3% de aislamientos fueron *Staphylococcus aureus*, de los cuales 77,5% fueron MRSA. Un total de 78,2% de

aislamientos discordantes de MRSA fueron resistentes a la eritromicina, de los cuales el 76,7% exhibieron MLSBi, el 4,7% MSB y el 18,6% fueron fenotipos MLSBc. Por lo tanto, se puede concluir, que la vigilancia continua de la resistencia MLSB es importante y necesaria antes de la prescripción de clindamicina para tratar infecciones por MRSA ⁽¹⁶⁾.

Adhikari, R. P (2017) en Nepal, en el estudio llamado Clindamicina y meticilina inducibles en *Staphylococcus aureus* resistente en un Hospital de atención terciario, Katmandú. El objetivo de este estudio fue ver la incidencia de los fenotipos de resistencia del *Staphylococcus aureus* tanto para meticilina y MLSBen las diferentes muestras clínicas del hospital. Los resultados fueron los siguientes: de los 270 aislados clínicos de *Staphylococcus aureus*, el 25,1% eran MRSA. Se observó resistencia a la eritromicina y la clindamicina en el 54,4% y el 41,8% de los aislamientos, respectivamente. La resistencia a eritromicina y clindamicina fue mayor en MRSA en comparación con MSSA (resistencia a eritromicina: 88,2% frente a 39,1% de resistencia a clindamicina: 79,4% frente a 41,8%). La prevalencia global de MLSBi y MLSBc fenotipo era 11,48% y 29,25% respectivamente. Ambos fenotipos MLSBi y MLSBc predominaron en las cepas de MRSA. Concluye que la tasa de detección de MRSA muestra la necesidad de mejorar las prácticas de atención médica y formular una nueva política para el control de las infecciones por MRSA ⁽¹⁷⁾.

Gómez-Gamboa, L. (2016) en Venezuela, en el estudio llamado *Staphylococcus aureus* con resistencia múltiple a los antibióticos (MDR) en un Hospital de Maracaibo, Venezuela. El objetivo fue determinar la incidencia de cepas intrahospitalarias del *Staphylococcus aureus* clasificándolas como multidrogo-resistente, extensamente drogo-resistentes o pandrogo-resistentes. Las muestras fueron recolectadas entre septiembre 2013-febrero 2014. Se utilizó el método de disco difusión en agar y el gen *mecA* se detectó mediante reacción en cadena de la polimerasa. Se observó baja incidencia de *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente intrahospitalario con un 13,86%. La mayor incidencia fue a eritromicina con un 66,07%,

mientras que la resistencia a la clindamicina y otros fármacos fue inferior al 25%. El fenotipo de resistencia MLSB más frecuente fue el MSB con 33,93%. No se observó resistencia extensa a los antibióticos ni pandrogo-resistencia y la presencia del gen *mecA* se demostró en todos los aislamientos resistentes a oxacilina ⁽¹⁸⁾.

Ramírez, Y. (2014) en Cuba, el estudio llamado Detección de resistencia inducible a clindamicina de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de resistencia a clindamicina inducida por eritromicina en SARM, en muestras clínicas. Se determinó la resistencia inducida a clindamicina en 74 cepas de SARM, usando el método de doble disco difusión, teniendo en cuenta las recomendaciones de la CLSI. El 80,6% de los SARM mostraron resistencia a la eritromicina y el 8,3% sensibilidad intermedia. No hubo resistencia a clindamicina, pero el 4,2% evidenció sensibilidad intermedia. El 24,3% de las cepas mostró resistencia inducible a clindamicina; y no hubo cepas que evidenciaron resistencia constitutiva a este antibiótico. Se pudo concluir la evidencia existente de resistencia inducible a clindamicina, justificando la detección de estos mecanismos de resistencia ⁽¹⁹⁾.

Duarte - Raya, F. (2012) en México, el estudio Resistencia antimicrobiana de bacterias en un hospital de tercer nivel. El objetivo de esta investigación fue evaluar la resistencia antimicrobiana en cultivos clínicos de bacterias grampositivas y negativas. Se analizaron 2622 (51,2%) cultivos con bacterias grampositivas y 2495 (48,8%) con gramnegativas. En las grampositivas en donde el *Staphylococcus aureus* está en segundo lugar de incidencia, se observó tendencia creciente de la resistencia a ciprofloxacina, clindamicina, eritromicina, estreptomina, cloranfenicol, penicilina, levofloxacino; y las gramnegativas, a amoxicilina/ac. clavulánico, aztreonam, cefazolina, cefepime, imipenem, piperacilina, tetraciclina, meropenem, trimetoprima/sulfametoxazol, levofloxacino. En conclusión, las bacterias grampositivas predominaron solo por una diferencia de 1,2%. En la actualidad el

incremento en la resistencia de las bacterias grampositivas va en aumento en las infecciones nosocomiales. El incremento acelerado de la resistencia antimicrobiana obliga al control de la administración de antibióticos ⁽²⁰⁾.

Traverso, F. (2010) en Argentina, publicó el estudio Impacto de la resistencia a la meticilina sobre la mortalidad y vigilancia de la sensibilidad a la vancomicina en bacteriemias causadas por *Staphylococcus aureus*. El objetivo fue identificar los factores de riesgo que favorecen la aparición de resistencia a la meticilina en aislamientos de *S. aureus* y los factores que afectan la mortalidad por bacteriemias asociadas a este patógeno. Se estudiaron 39 aislamientos de *S. aureus* provenientes de hemocultivos de pacientes internados con bacteriemia en la Nueva Clínica Chacabuco de Tandil. Los resultados indican que la cifra de mortalidad global fue de 51.3% y estuvo asociada con la resistencia a meticilina (OR: 4,20; IC95%: 21,08-16,32; *p*: 0,05). La cirugía previa y la estancia previa en la unidad de cuidados intensivos fueron predictores independientes de la resistencia a la meticilina y la asistencia respiratoria mecánica ⁽²¹⁾

Fernández, S. (2004) en Venezuela, se realizó el estudio llamado Incidencia de resistencia constitutiva e inducible a clindamicina en *Staphylococcus spp.* aislados en un centro ambulatorio. El objetivo fue determinar la incidencia de la resistencia constitutiva e inducible a clindamicina. Se estudiaron 74 cepas clínicas de *Staphylococcus aureus* y 76 de *Staphylococcus coagulasa negativa*, en el laboratorio de Bacteriología el Centro Médico Docente La Trinidad. Se encontró que un 14,86% de los aislados de *S. aureus* mostraron resistencia constitutiva y solo el 4,05% presentó resistencia inducible. El porcentaje de la resistencia constitutiva en los ECN fue del 28,95% y no se encontró ninguna cepa con resistencia inducible. Se pudo concluir que la falta de detección del fenotipo inducible de la resistencia MLSB puede conducir a una falla terapéutica. Contrariamente, reportar todas las cepas de Estafilococos resistente a la eritromicina, como resistentes a la clindamicina o no

reportarla, puede conducir a que se evite el uso de la clindamicina en infecciones que podrían responder a esta terapia ⁽²²⁾.

Pérez F. (2018) La resistencia a la clindamicina por *Staphylococcus aureus* de origen intrahospitalario se presentó de la siguiente forma, de 25 cultivos fueron 5 (20%) con resistencia a clindamicina; así como los cultivos de presentación de origen comunitario 1 (4%). Mientras que, en la prueba de resistencia a la meticilina, de los 25 cultivos intrahospitalarios, 13 (52%) eran resistentes a la meticilina y de los 25 cultivos de origen comunitario 8 (32%). También se obtuvieron resultados de resistencia simultáneos para ambas pruebas, donde de los cultivos de *Staphylococcus aureus* de origen intrahospitalario 4 (16%); así como los cultivos de origen comunitario 1 (4%) mostraron resistencia. También se determinó que hay una mayor frecuencia de *Staphylococcus aureus* de origen intrahospitalario y comunitario resistente a la meticilina que a la clindamicina. Con base en esto, se determinó que la frecuencia de *Staphylococcus aureus* de origen intrahospitalario es estadísticamente más resistente a la meticilina que a la clindamicina, y la frecuencia de *Staphylococcus aureus* de origen comunitario es estadísticamente más resistente a la meticilina que a la clindamicina. La frecuencia de *Staphylococcus aureus*, tanto de origen intrahospitalario como comunitario, tenía mayor resistencia a la meticilina que a la clindamicina ⁽²³⁾.

Alvarado L. (2016) Entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2014, hubo varios tipos de muestras de pacientes adultos, pediátricos y neonatales inscritos en diferentes secciones del Hospital II Chocope EsSalud. Como parte de un análisis retrospectivo, se analizaron los resultados de los antibiogramas realizados en el servicio microbiológico del hospital, el perfil de sensibilidad y resistencia de *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*. En el hospital II Chocope – Es Salud 2013-2014". El perfil de sensibilidad fue para: eritromicina; 9% 19% y 39% y para

clindamicina; 33%, 37% y 52%; y el perfil de resistencia del *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* fue respectivamente eritromicina; 43%, 48% y 39%; para clindamicina; 67%, 52% y 35%. La alta frecuencia de resistencia a la meticilina y la poliresistencia hallada en este trabajo deben ser tenidos en cuenta a la hora de indicar esquemas de antibióticos empíricos y para realizar ajustes oportunos de los ya iniciados ⁽²⁴⁾.

BASE TEORICA

Bacteriemia/septicemia

La septicemia estafilocócica es el mayor y más clásico ejemplo de infección exógena, generalmente causada por lesiones en la piel. Existen otros factores predisponentes, entre los cuales, por un lado, la presencia de catéteres intravasculares, tan frecuentes hoy en la medicina hospitalaria, que las internaciones masivas y el uso generalizado de catéteres intravasculares ha favorecido sin la presencia de otras enfermedades predisponentes ⁽²⁵⁾.

Lo mismo se aplica a la introducción de la adicción a las drogas parenterales. Es tradicional centrarse en todos los pacientes con *Staphylococcus* para responder a ella, y también porque algunos autores afirman que esto también puede ser un signo de pronóstico, como veremos más adelante ⁽²⁶⁾.

Hoy, el gran número de pacientes con *Staphylococcus* son pacientes internados con sepsis nosocomial, que simultáneamente cruzan la barrera cutánea y colocan un catéter central, el flujo circulatorio favoreciendo la entrada directa de los gérmenes en la sepsis. La septicemia estafilocócica a veces se asocia con una intervención aparentemente primaria del sistema nervioso central. Aunque esto se repite, subrayo que en un paciente ingresado con catéter venoso que presenta fiebre alta y cuadro séptico agudo, a veces con síntomas neurológicos y cutáneos, se debe sospechar sepsis por *Staphylococcus aureus* ⁽⁷⁾.

Si la septicemia estafilocócica persiste, estas lesiones aparecen en más de la mitad de los casos. Además, del hecho de que estas lesiones pueden ayudarnos a diagnosticar un

síndrome, hay un aspecto muy importante para todos nosotros, que es el uso de una o más de estas pruebas y esta técnica simple para establecer rápidamente un diagnóstico etiológico básico. Además, siempre o casi siempre indican más entradas o casi siempre una endocarditis subyacente ⁽²⁷⁾.

Por otra parte, hay tres síndromes que no son los del adulto, que raramente coinciden con la sepsis y que son más típicas de las toxinas estafilocócicas, aunque a veces acompañan la presencia de *Staphylococcus aureus* en la sangre ⁽²⁸⁾.

Patologías causadas por el *Staphylococcus aureus*

El *Staphylococcus aureus* puede causar diferentes tipos de infecciones, generalmente las infecciones más comunes son las de torrente sanguíneo que es cuando el catéter se inserta en una vena que permanece en el mismo lugar durante tiempo prolongado. Puede ocurrir también la endocarditis que es cuando al paciente se le inyecta drogas y esta lleva una válvula cardíaca artificial o en caso se le ha infectado este catéter en los vasos sanguíneos, infecciones como la celulitis donde el compromiso tegumentario es la piel y el tejido celular subcutáneo, con una lesión inflamatoria difusa. Afectación más profunda como piomiositis, artritis u osteomielitis ⁽²⁹⁾. Por vía hematológica, puede afectar órganos importantes como el corazón, los pulmones o el sistema nervioso central (SNC) y causar infecciones graves como neumonía, endocarditis, meningocéfalitis y septicemia. Otra enfermedad de gran interés es la asociación de la sepsis con una enfermedad del sistema nervioso, siendo la detección de estafilococos en el líquido cefalorraquídeo de extrema importancia. En primer lugar, porque la sospecha de endocarditis es inmediata y raramente ausente, si es meningitis metastásica y, en segundo lugar, porque la mitad de los pacientes con meningitis durante la sepsis presentan lesiones asociadas del sistema nervioso central, que, en muchos casos, determina la previsión. Es por eso que la meningitis en la septicemia estafilocócica requiere que escaneemos el cerebro ⁽³⁰⁾.

En la sepsis estafilocócica, la patogenicidad y virulencia del germen están bien demostradas por su capacidad de producir metástasis séptica. Realmente debemos hacer un examen anatómico muy minucioso, pues no hay tejido o equipo que escape a la posible propagación de estafilococos, pero por razones desconocidas algunas metástasis son aún más comunes. La sepsis metastásica, por lo tanto, se manifiesta como una embolia séptica, con infiltrados discretos, a veces nodulares ⁽³¹⁾.

Otra forma de contagio frecuente en nosocomios es la infección pulmonar, es decir, neumonía, en pacientes que han sufrido gripes o septicemia y se toman corticoides o cualquier otro fármaco depresor del sistema inmunitario, y otra forma es cuando el hospital los pacientes han estado internados y necesitan intubación traqueal y ventilación mecánica (conocida como neumonía nosocomial intrahospitalaria que se contrae dentro del hospital)⁽³²⁾.

Infecciones nosocomiales ocasionadas por el *Staphylococcus aureus*

Las infecciones adquiridas dentro de las 48 horas posteriores de la hospitalización representan un problema para las instituciones de salud llegando ocasionar la muerte en pacientes más vulnerables y en pacientes que vienen acompañados de otras enfermedades. *Staphylococcus aureus* es considerado como el tercer agente causante de infecciones intrahospitalarias a nivel mundial (HA-MRSA) por tal motivo es importante prevenir su transmisión por el personal de salud y por consecuencia evitar que existan brotes de enfermedades como la neumonía, bacteriemias u otras enfermedades que compliquen la salud del paciente hospitalizado. Cada Centro hospitalario debe contar con controles de vigilancia encargados de establecer programas efectivos, que puedan afectar a los internos y al propio personal de la institución, el buen lavado de mano con agua y jabón y la utilización

de gel desinfectante cada vez que se tenga contacto con un paciente y antes de atender a otro, evitara enfermedades infecciosas en los centros hospitalarios ⁽³³⁾.

Resistencia de *Staphylococcus aureus*

La resistencia bacteriana en macrólidos es un fenómeno creciente que se caracteriza por un refractario parcial o total de los microorganismos contra la acción del antibiótico; que son causados principalmente por el uso ciego e irracional de estos fármacos. La resistencia de *Staphylococcus aureus* en hemocultivos se presenta en un 58% y a 4 fármacos a la vez, como lo indica Laspina, F. ⁽¹⁰⁾.

Debe tenerse en cuenta la capacidad de las cepas de *Staphylococcus aureus*, en presentar betalactamasas que inhiben las penicilinas, cefalosporinas, monobactamicos, carbapenémicos y también, metilasas que inhiben a los macrólidos como la eritromicina, además, este genera inducción pasiva hacia la clindamicina haciendo que este sea un fármaco no elegible. El comportamiento de *Staphylococcus aureus* ha generado una modificación en la elección del fármaco adecuado para la terapia antimicrobiana el cual conlleva a generar más resistencia bacteriana ⁽³⁴⁾.

Fármacos del grupo MLSB

Macrólidos

Las moléculas de aminoácidos y su estructura química están constituida por un anillo lactámico con una gran variedad de tamaño. Estos antibióticos pueden dividirse con anillos de 14-16 átomos de carbono, en macrólidos de 14 átomos tenemos (claritromicina, diritromicina, eritromicina), 15 átomos (azitromicina) y 16 átomos (espiramicina, josamicina) unidos por enlaces glucosídicos a uno o varios azúcares neutros o básicos ⁽³⁵⁾.

Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción de la eritromicina es inhibir la síntesis proteica bacteriana al unirse a la subunidad 23S, como resultado se bloquea la función del ribosoma para sintetizar la cadena polipeptídica y evitar la reproducción, crecimiento y regulación del metabolismo bacteriano. El sitio de acople para el RNAt (RNA de transferencia) lo que va hacer es interponer y ocupar el sitio del aminoácido evitando el enlace peptídico y corte la cadena proteica para que genere unas secuencias cortas de aminoácidos y no tendrá una función específica. Los macrólidos son considerados antimicrobianos bacteriostáticos, no van a eliminar a la bacteria, pero evitaran su reproducción o crecimiento, sin embargo, en concentraciones altas puede bajar la densidad de la bacteria y actuar como un antimicrobiano bactericida (36).

Lincosamidas

Es un derivado semisintético de la lincomicina que difiere estructuralmente de este compuesto por la sustitución de un átomo de cloro por un grupo hidroxilo. Este antibiótico tiene una actividad muy parecida a los macrólidos, son bacteriostáticos, pueden ser bactericidas en altas dosis, en parte esto depende del microorganismo involucrado y del sitio de infección (37)

Mecanismo de acción.

La clindamicina son inhibidores de los ribosomas bacterianos, inhibiendo la transpeptidación, se une a la subunidad 50S su actividad microbiológica se parece a los macrólidos, la función como antimicrobiano es impedir el enlace peptídico entre diversos aminoácidos cortado la cadena proteica. Estos antibióticos se difunden bien en casi todos los tejidos y líquidos biológicos del organismo, traspasa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna. En el líquido cefalorraquídeo llega, pero en muy poca concentración. Tiene metabolismo hepático y su eliminación es biliar (37).

Las Estreptograminas

Grupo de antibióticos formados por 2 componentes: Estreptogramina A y Estreptogramina B. Dalfopristin es el componente A y Quinupristin es el componente B, y actúan de manera sinérgica. Estos antibióticos por separado son bacteriostáticos ⁽³⁸⁾.

Mecanismo de acción.

El mecanismo más frecuente es la metilación de la subunidad 50S (fenotipo MLSB). Es transferible, inducible o de expresión constitutiva (Quinupristin) ejercen su actividad a nivel del ribosoma bacteriano. El componente A se une al ARNr 23S y bloquea la unión de nuevos aminoácidos y el componente B impide la elongación de la cadena peptídica, la combinación de ambos componentes químicos es bactericida ⁽³⁸⁾.

Mecanismo de resistencia Macrólidos, Lincosamidas y Estreptograminas B

La resistencia de este grupo de antibióticos MLSB en *Staphylococcus aureus* presenta tres tipos de mecanismos:

a. Sitio blanco o modificación de la diana

Este mecanismo de resistencia es mediado por el gen *erm* o metilación ribosoma de la eritromicina, y van a producir metilasas que van a alterar la estructura química del antibiótico, la enzima produce una metilación de un residuo de adenina que se encuentra ubicada en una región conservada del ARNm 23S presente en la subunidad mayor 50S, el gen *erm* se encuentra en los plásmidos o transposones que son pequeños componentes genéticos que se pueden transferir de una bacteria a otra e integrar el ADN completo de un cromosoma, las copias de gen *erm* es transportado a otra bacteria. El gen *erm* se incorpora al genoma de la nueva bacteria durante el proceso de síntesis proteica, la bacteria transcribe y traduce el gen *erm* dando como resultado una enzima proteica capaz de metilar la subunidad 50S en una posición específica, este cambio da como

resultado poca afinidad de unión hacia los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B lo cual el antibiótico será incapaz de inhibir la síntesis proteica de la célula ⁽³⁹⁾.

b. Bomba de eflujo o energía dependiente de Eflux

Esta forma de resistencia mediadas por bombas de eflujo en los *Staphylococcus aureus* es ocasionada por el ATP-binding cassette codificadas por el gen *msrA* y *msrB* el cual genera unos canales y les confiere resistencia a los macrólidos y a las estreptograminas B generando resistencia MSB. La bomba de eflujo depende de energía, estas bombas atraviesan la membrana celular bacteriana y funciona bombeando hacia afuera los antibióticos por el transportador (ABC) después que han entrado al citoplasma bacteriano, remueve activamente al macrólido expulsándolo antes de llegar a su blanco que es la subunidad 50S y la síntesis de proteína bacteriana no queda afectada generando resistencia a los macrólidos y estreptograminas B ⁽⁴⁰⁾.

c. Resistencia por inactivación del antibiótico

Son inactivadas por metilasas del ARNr, principalmente van a ser cambios de la proteína en el sitio blanco, subunidad 50S del ribosoma. La modificación del antibiótico es producida por enzimas específicas conocida como Onucleotidiltransferasa 4-lincosamida, que agrega un nucleótido al grupo hidroxilo en la posición 4 de la lincomicina y clindamicina, lo que inactiva el antibiótico. Este mecanismo de resistencia solo afecta a las lincosamidas, pero también puede presentar resistencia cruzada. El gen *mph* es el responsable de codificar esta enzima esta resistencia es muy rara en el *Staphylococcus aureus*. La clindamicina no puede ser expulsada por bombas de eflujo por acción de la bacteria. Por lo general si hay resistencia a macrólidos no se recomienda el uso de la clindamicina ⁽⁴⁰⁾.

Fenotipo MLSB

La presencia de genes *erm* es el mecanismo más común y confiere un fenotipo de resistencia denominado MLSB (resistencia a macrólidos de 14, 15 y 16 átomos de carbono, lincosamidas y estreptograminas del grupo B). Este fenotipo puede ser de expresión constitutiva o inducible⁽⁴⁰⁾.

MLSBC o resistencia constitutiva

Resistencia a eritromicina y resistencia a clindamicina. Existe una fuerte resistencia cruzada a todos los antimicrobianos del grupo MLSB.

MLSBI o resistencia inducida

Resistencia a eritromicina y sensibilidad a clindamicina, este fenotipo evidencia un halo de inhibición con achatamiento de la clindamicina en la proximidad de la eritromicina (**D - test positivo**) es una resistencia constitutiva de expresión inducible. Es importante poner en conocimiento que en el fenotipo MLSBI, la eritromicina induce la expresión del mecanismo de resistencia. si la cepa muestra sensibilidad a macrólidos de carbono-16, la clindamicina y estreptograminas del grupo B es investigada en ausencia de eritromicina, ellas se mostrarán sensibles a estos antimicrobianos, pero se reportará como resistente, porque poseen un mecanismo de resistencia que puede ser inducido in vivo y podría conducir al fracaso del tratamiento⁽⁴¹⁾.

Fenotipo MSB

Resistencia a eritromicina, estreptograminas B (quinupristin/dalfopristin) y sensibilidad a clindamicina sin achatamiento del halo (D - test negativo) es una resistencia a la eritromicina mediada por una bomba de expulsión por el gen *msr A*, que se encargan de hidrolizar el ATP, lo cual acelera la expulsión del antimicrobiano, la eritromicina no induce resistencia y, por lo tanto, ningún aplanamiento se observa en el halo de la clindamicina. Podemos mencionar un fenotipo que muestra una resistencia a clindamicina por el gen *Inu* y una sensibilidad a eritromicina, esto ocurre por la enzima que inactivan las lincosamidas, es raro ver este tipo de resistencia en la práctica⁽⁴²⁾.

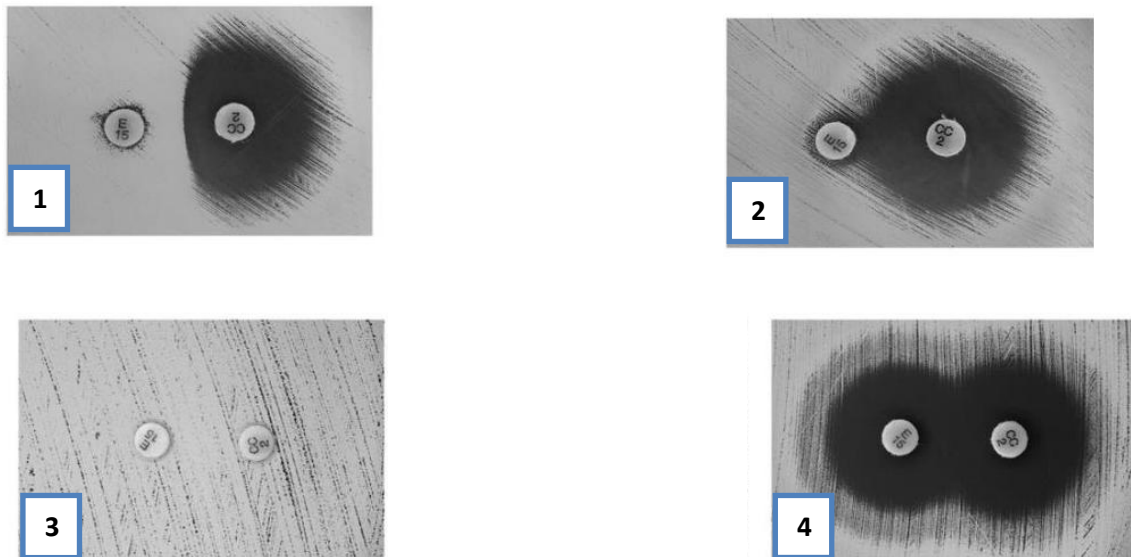


Gráfico 1. Fenotipos posibles que se pueden encontrar al realizar la prueba del D-test. 1) Fenotipo MLS^Bi; 2) Fenotipo MS^B; 3) Fenotipo MLS^Bc y; 4) Fenotipo sensible.

(Fuente: Steward CD et al, 2005)

Prueba D

La detección por inducción de resistencia por la eritromicina se puede procesar en el laboratorio utilizando discos de eritromicina (15 µg) y clindamicina (2 µg) colocándolos en una placa de agar Muller Hinton, con una distancia entre sí de 15 y 20 mm. Para el procedimiento se debe de hacer una dilución de la muestra problema ajustando a 0.5 McFarland. Luego incubar a la estufa entre 16- 18 horas a 35° C. Aquellas cepas con resistencia inducible a clindamicina forman una letra D en la zona circular alrededor del disco de clindamicina hacia el lado que enfrenta al disco de eritromicina. El D-test es un método que ha demostrado una sensibilidad y especificidad cercana al 100% al ser comparado con el estudio de genotipificación, así lo indica Castellano, 2015; el cual constituye el estándar de oro para la identificación de las cepas que presentan resistencia inducible a clindamicina⁽⁴³⁾.

Detección de resistencia MLSB por microdilución

Para determinar la presencia o ausencia de resistencia MLS_B del *Staphylococcus aureus* se utilizó el equipo Microscan® y el software Labpro. Se utilizó el método de CMI (concentración mínima inhibitoria) para determinar si los medicamentos eritromicina y/o clindamicina presentaban sensibilidad o resistencia, es decir, que cada fenotipo tiene un significado, como lo mostramos a continuación:

Fenotipo	Eritromicina	Clindamicina	D test
Fenotipo S	Sensible	Sensible	Negativo
MLS _{Bc}	Resistente	Resistente	Negativo
MLS _{Bi}	Resistente	Sensible*	Positivo
MSB	Resistente	Sensible	Negativo

(*) Cuando el software detecta sensibilidad por CMI en el pocillo de clindamicina y a la vez determina positividad en el pocillo de inducción clindamicina, automáticamente modifica el resultado a resistente. Cabe indicar que el pocillo Inducción clindamicina, es el que reemplaza a la prueba manual del D-test.

Metodología del uso de Equipamiento automatizado para detección de CIM

Al momento de detectar la presencia de un hemocultivo positivo, el cual ha sido recolectado siguiendo las normas del manual M47A⁽⁴⁴⁾ se debe realizar inmediatamente una coloración gram y sembrar la muestra en agar TSA/Sangre, Mac Conkey y Azida. Si en la coloración gram se detecta la presencia de cocos en racimos y gram positivo, según el protocolo de la Seimc⁽⁴⁵⁾, se procede a realizar las pruebas especiales para determinar la presencia de un *Staphylococcus spp.* Primero, se utiliza la prueba de la catalasa; luego, se realizan las pruebas de coagulasa y manitol.

Posteriormente, luego de que las placas hayan sido incubadas por 18 - 24 horas se evalúan las características de las colonias y se procede a realizar el panel de identificación para bacterias grampositivas, el cual cuenta con sustratos enzimáticos, controles y sensibilidad MIC para realizar la identificación y la prueba de susceptibilidad bacteriana de manera simultánea. El procedimiento que recomienda el Instituto Nacional de Salud (INS) ⁽⁴⁶⁾, se realiza de la siguiente manera: a) Coger una colonia aislada y se va a proceder a diluir en agua destilada estéril. b) Coger 100 uL con una punta y pipeta estéril para ser añadido a un frasco buffer de 25 mL el cual permitirá una mejor disolución de la colonia en el medio y obtener la muestra lista para colocar en el panel. c) Distribuir la solución en cada uno de los pocillos del panel (96 pocillos) y, d) se procede a incubar en el Microscan® por un espacio de 18 - 24 horas para esperar el desarrollo de la vancomicina.

Una vez finalizada la incubación se procederá a utilizar el software Labpro para hacer las lecturas fotométricas y emitir un informe final ⁽⁴⁷⁾.

Cabe indicar que cada panel cuenta con su control de calidad interno para garantizar el resultado y también resaltar que todos los procesos están basados en las normas regidas por la CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) ⁽⁴⁸⁾.



Figura 2. Preparación de la cepa para inocular en el panel para cocos positivos mediante el proceso estandarizado por la CLSI. (Fuente: Laboratorio de Microbiología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins)

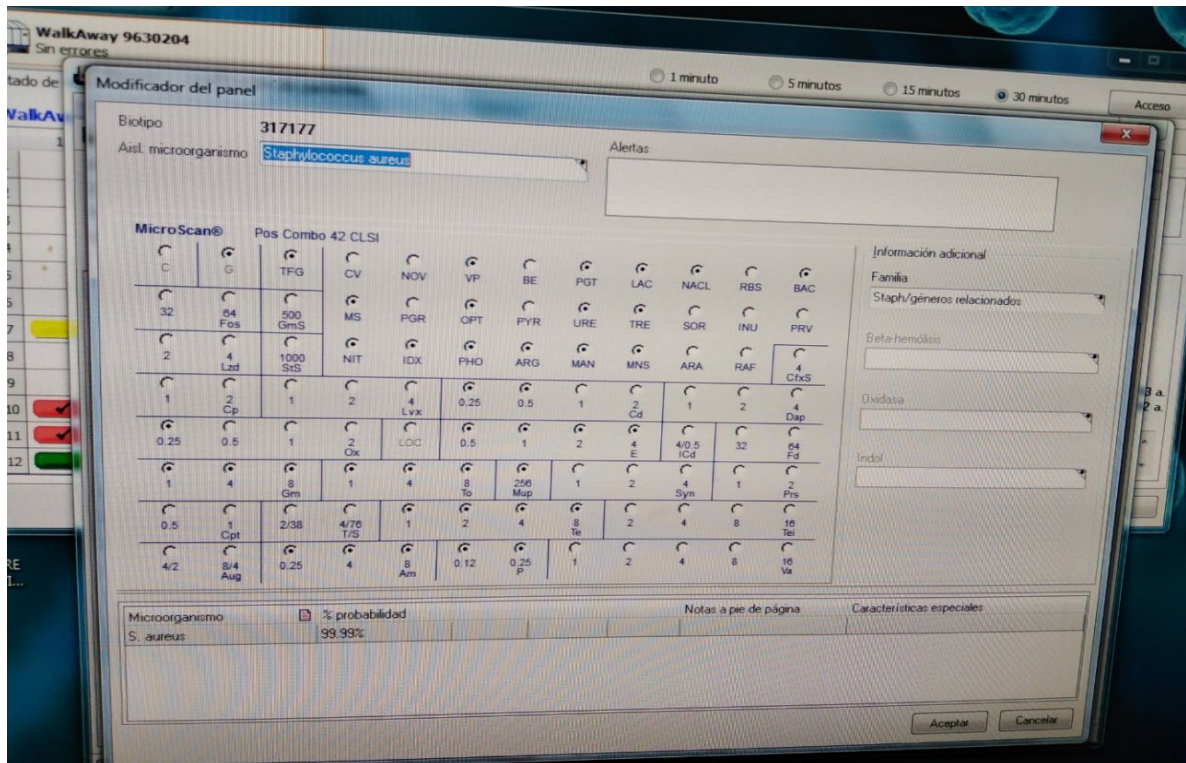


Figura 3. Software Labpro para analizar los paneles del Microscan®. (Fuente: Laboratorio de Microbiología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins)

CAPITULO III. METODOLOGÍA

Método de investigación

El método de investigación de esta investigación es observacional, descriptivo y retrospectivo. Es observacional porque no existió manipulación por el investigador en el desarrollo de los análisis y descriptivo porque se analizó los resultados. Además, es un estudio retrospectivo porque se utilizó un tiempo determinado para analizar datos.

Enfoque investigativo

Es de enfoque cuantitativo porque vamos a recolectar la información y datos, para luego hacer una medición numérica y posteriormente hacer un análisis estadístico.

Tipo de investigación

Tipo descriptiva porque se refiere a la evaluación de una acción previa realizada por un investigador.

Diseño de la investigación

Es un diseño observacional de tipo transversal, no experimental.

Población, muestra, muestreo

La población se constituyó por todos los aislamientos de *Staphylococcus aureus* en muestras de hemocultivos que fueron procesadas en el laboratorio de microbiología procedente de los diversos servicios del hospital y se consideraron las muestras que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. La población estuvo constituida por 254 aislamientos de *S. aureus* de muestras de hemocultivo:

Donde:

N = Tamaño de muestra necesaria.

$Z_{\alpha/2}$ = Porcentaje de fiabilidad (95% = 1,96).

P = Probabilidad de que el evento ocurra (0,50).

Q = Probabilidad de que el evento no ocurra (0,50).

$1 - P = 1 - 0,50 = 0,05$ ó 5%.

e = Error de muestreo (5% = 0,05).

N = Tamaño de la población: 254 muestras de sangre.

Hallando la muestra:

$$n = \frac{Z_{2\alpha/2}^2/PQN}{e^2(N-1)+Z_{2PQ}^2} = \frac{(1,96)^2(150)(0,5)(0,5)}{(0,05)^2(150 - 1)+(1,96)^2(0,50)(0,50)} = 154 \text{ muestras}$$

Muestra

Mediante el muestreo se calculó un tamaño muestral de 154 aislamientos de *Staphylococcus aureus* aislados muestras de pacientes con bacteriemias que se encontraban hospitalizados.

Tipo de muestreo

La muestra se seleccionó por un muestreo no probabilístico por conveniencia, cumpliendo con los criterios de inclusión y de exclusión.

Criterios de inclusión

- Los hemocultivos con aislamientos de *Staphylococcus aureus*.
- Muestras de hemocultivo de pacientes hospitalizados con dos o más días internados en el hospital.
- Se considero la primera muestra de hemocultivo por cada paciente hospitalizado.
- Se considero muestras de todos los grupos etarios.

- Las muestras deben provenir de los servicios de UCI, nefrología, emergencia, medicina interna, pediatría, cirugía general, hemodiálisis, cardiología, infectología, dermatología, neumología, traumatología, neurología y gastroenterología.

Criterios de exclusión

- Para este estudio no se incluyó al grupo de bacterias gran negativo, *Staphylococcus aureus* coagulasa negativo.
- No se consideró las muestras de pacientes con menos de 2 días de hospitalización.
- No se consideró las muestras de hemocultivos seriadas.
- No se consideró las muestras de los pacientes de consulta externa.

Variables y operacionalización

Variables

- Resistencia MLSB en *Staphylococcus aureus* en bacteriemias.
- Resistencia a meticilina
- Procedencia

Operacionalización de variables

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES							
Variables	Definición conceptual de la variable	Definición operacional de la variable	Dimensiones	Naturaleza y escala	Indicador	Valores	Instrumento de recolección
Resistencia MLSB en <i>Staphylococcus aureus</i>	Resistencia causada por la variación genética asociada a una enzima metilasa que es codificada por el gen erm	Cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> que tienen un resultado positivo para la prueba Inducción a clindamicina del panel	Pruebas de sensibilidad	Cualitativa Nominal	Resultado positivo en pocillo de Inducción clindamicina	Positivo Negativo	Registros del panel de Microscan®
		Presencia de Sensibilidad o resistencia de los fármacos eritromicina y clindamicina	Pruebas de sensibilidad	Cualitativa Nominal	Pocillo de eritromicina y clindamicina	CMI >4.0 Resistente para eritromicina >2.0 Resistente para clindamicina	Registros del panel de Microscan®
Resistencia a meticilina	Resistencia causada por el gen <i>mecA</i> que causa metilación de los fármacos	Presencia de resistencia a la oxacilina por microdilución	Resistencia bacteriana	Cualitativa Nominal	Pocillo de oxacilina	CMI >4.0 Resistente a oxacilina <4.0 Sensible a oxacilina	Registros del panel de Microscan®

Procedencia	Se refiere a los diferentes servicios de hospitalización del hospital donde se recolectaron las muestras a los pacientes.	Todos los pacientes hospitalizados	Demográfica	Cualitativa Nominal	Cuando se encuentra registro en la ficha de recolección de datos	UCI Nefrología Emergencia Medicina interna Pediatria Cirugía general Hemodiálisis Cardiología Infectología Dermatología Neumología Traumatología Neurología Gastroenterología	Ficha de recolección de datos
--------------------	---	------------------------------------	-------------	----------------------------	--	--	-------------------------------

Técnicas e instrumento de recolección de datos

Técnica

Se realizó el análisis documental del sistema Labpro y los datos se recolectaron en una ficha de datos adecuada para este fin.

Descripción

Los datos obtenidos en el sistema Labpro del servicio de microbiología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), fueron vaciados a la ficha de recolección de datos uno a la vez y se identificó el mecanismo de resistencia que presentaba. (Anexo 2)

Validación y confiabilidad

Para la validez y confiabilidad de los datos recolectados se utilizó la ficha de juicio de expertos que fueron completados y evaluados por profesionales con experiencia en el área de Microbiología, los cuales analizaron la congruencia, la claridad de redacción y el sesgo en la formulación de los ítems. (Anexo 03 y 04)

Procesamiento y análisis de datos

Procesamiento

El material utilizado en este estudio son los hemocultivos positivos para *Staphylococcus aureus* aislados según el protocolo del servicio de microbiología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (Anexo 8) de las muestras de sangre recolectadas en los frascos para hemocultivos. Basado en las normas de la CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) ^(44,48).

Los resultados y datos de los análisis microbiológicos de los cultivos y registros que figuraron en el sistema del equipo Microscan® (Labpro) fueron anotados en hojas de trabajo

(Anexo 1), los cuales se registraron en tablas de referencia y permitió determinar la frecuencia de resistencia MLSB.

El desarrollo del proyecto de investigación se llevó a cabo en el HNERM, para ello, se presentó los documentos necesarios para la aprobación por parte de la institución, una vez que se obtuvieron los permisos necesarios, se procedió a la recolección de los datos necesarios. Los datos que se consiguieron fueron analizados y transcritos con el programa de Microsoft Excel, para poder elaborar las tablas y gráficos. Después, se realizó el control y verificación del correcto llenado de los datos antes y después de la transcripción a las fichas de recolección. Finalmente, se procedió a la codificación de cada ficha o ítem que se obtuvo para poder facilitar a realizar el correcto análisis de los datos.

Análisis de datos

Los cálculos y análisis de las variables en estudio se utilizó las tablas de frecuencia y, para establecer la relación con significancia estadística entre las variables en estudio se realizó la prueba de Chi cuadrado, con $p < 0,05$. Además, se presentó los resultados de frecuencia obtenidos mediante gráficos de barras y sectores. Finalmente, se utilizó el software estadístico IBM SPSS Statistics versión 22 y Excel 2010.

Aspectos éticos

Nuestro trabajo de investigación utilizo la recolección de datos a través del software Microscan® (Labpro) que utiliza el laboratorio de microbiología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. No se trabajó directamente con los pacientes, por ello no se vulnera el aspecto ético, por lo cual no se necesitó consentimiento informado, sin embargo, se codificó de forma numérica cada dato de los pacientes para mantener la confidencialidad de los mismos.

CAPÍTULO IV. PRESENTACION Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Resultados

Análisis descriptivo de resultados

En la presente investigación, a partir de 258 resultados de hemocultivos con aislamiento de *Staphylococcus aureus* de pacientes hospitalizados, se analizaron 154 resultados que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. En los aislamientos de *Staphylococcus aureus* se identificaron un 50.6% de fenotipos de resistencia a macrólidos y lincosamidas, de los cuales 30.5% fueron del fenotipo MLSBc, 13.6 % del fenotipo MLSBi y 6.5 % se identificó como fenotipo MSB. (Tabla 1 y Figura 4).

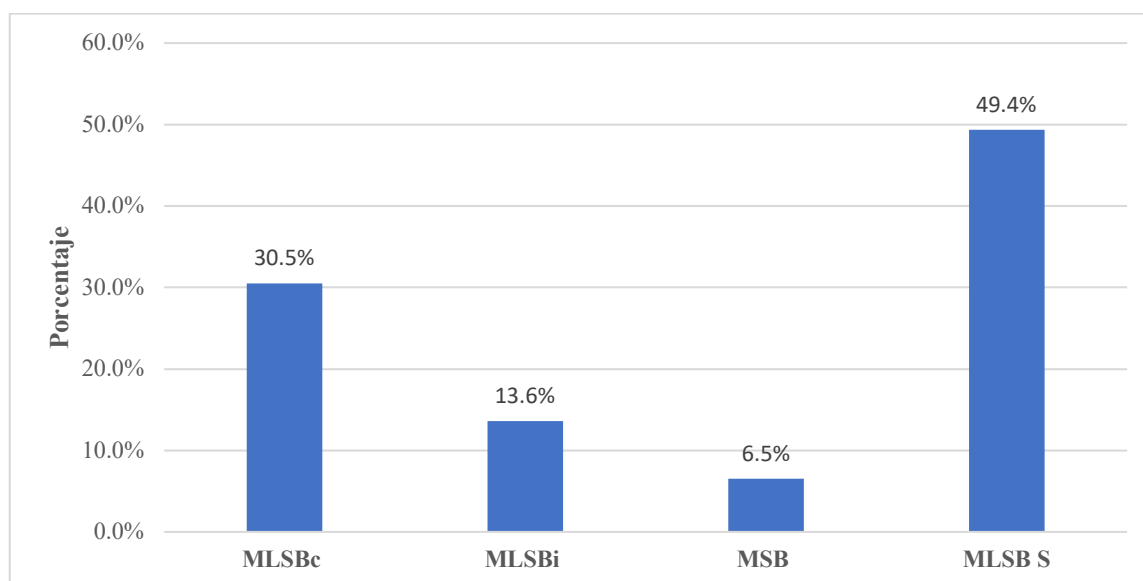
Tabla 1. Frecuencia de Resistencia MLSB del *Staphylococcus aureus* en bacteriemias, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2019.

Fenotipo de resistencia a MLSB del <i>Staphylococcus aureus</i> en bacteriemias	Nº	%
MLSBc	47	30.5%
MLSBi	21	13.6%
MSB	10	6.5%
Fenotipo S	76	49.4%
TOTAL	154	100%

Fuente: Elaboración propia

Se observa que la frecuencia de resistencia MLSB en nuestra muestra, fue del 50.6% en *Staphylococcus aureus* y el fenotipo más frecuente fue el MLSBc o constitutivo con 30.5% en las bacteriemias del hospital Edgardo Rebagliati.(Tabla 1)

Figura 4. Fenotipos de resistencia MLSB de *Staphylococcus aureus* en bacteriemias Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2019.



El fenotipo MLSBc se observó en 30.5% del total de las muestras, siendo el de mayor frecuencia el grupo de resistencia MLSB. El fenotipo MLSBi se identificó en 13.6%, mientras el fenotipo MSB (Dtest: -) fue el de menor frecuencia y presentó un 6.5%. Por otro lado, la frecuencia del fenotipo S o sensible a este grupo de antibióticos, se identificó en un 49.4% del total de bacteriemias, siendo sensibles a eritromicina y clindamicina. (Figura 1)

Se analizó la frecuencia de los hemocultivos con aislamiento de *Staphylococcus aureus* en los distintos servicios del hospital que presentaban mecanismo de resistencia MLSB en donde se observó lo siguiente: La unidad de cuidados intensivos (UCI) con mayor frecuencia de casos de bacteriemias con un 23.4% en donde hubo mayor incidencia de MLSBc con 20 cepas del total, seguido de nefrología con un 17.5% y 4 cepas de MLSBi, emergencia 16.9% y 4 cepas de MLSBi, medicina interna 14.3% y 10 cepas de MLSBc, pediatría 13.0% y 3 cepas de MLSBi, cirugía general 4.5% con 5 cepas de MSLBc, hemodiálisis 3.9% con 2 cepas de MLSBi, dermatología con 1.3% con 1 cepa MLSBi;

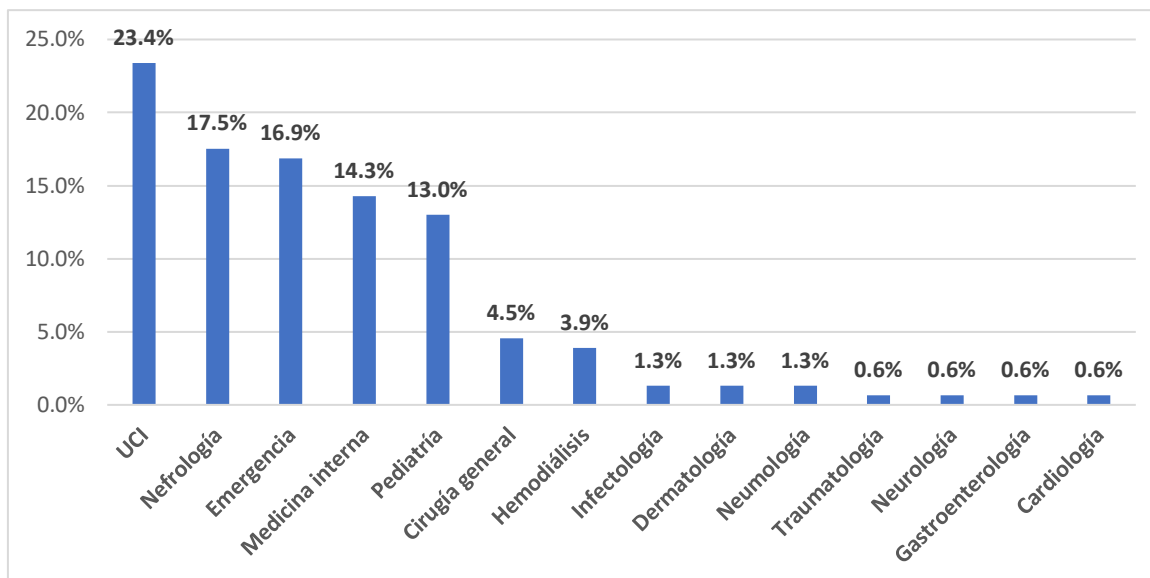
neumología con 1.3% y 2 cepas de MLSBi. Traumatología, neurología, gastroenterología y cardiología cada uno con 0.6% en cada servicio no presentaron fenotipos de resistencia MLSB. Se observa que el servicio de UCI, tiene la mayor cantidad de casos de *Staphylococcus aureus* aislados en bacteriemias ocurridos en el HNERM. (Tabla 2)

Tabla 2. Frecuencia de *Staphylococcus aureus* aislado en bacteriemias con resistencia MLSB en los diversos servicios de hospitalización, Hospital Nacional Edgardo Rebagliti Martins, 2019.

Servicios	N°	MLSBi	MLSBc	MSB	Fenotipo S	Total
UCI	36	1	20	1	14	23.4%
Nefrología	27	4	6	4	13	17.5%
Emergencia	26	4	7	2	13	16.9%
Medicina interna	22	1	10	2	9	14.3%
Pediatría	20	3	0	0	17	13.0%
Cirugía general	7	0	5	0	2	4.5%
Hemodiálisis	6	2	1	1	2	3.9%
Infectología	2	1	0	0	1	1.3%
Dermatología	2	1	0	0	1	1.3%
Neumología	2	2	0	0	0	1.3%
Traumatología	1	0	0	0	1	0.6%
Neurología	1	0	0	0	1	0.6%
Gastroenterología	1	0	0	0	1	0.6%
Cardiología	1	0	0	0	1	0.6%
TOTAL	154	19	49	10	76	100%

Fuente: Elaboración propia

Figura 5. Frecuencia del *Staphylococcus aureus* en bacteriemias por servicio del Hospital Nacional Edgardo Rebagliti Martins, 2019.



Otras de las características de este estudio es la distribución de la frecuencia de aislamientos de *Staphylococcus aureus* en las bacteriemias asociada a resistencia a meticilina. Se realizó la identificación de las cepas de *Staphylococcus aureus* en las bacteriemias que presentaban resistencia a la oxacilina y se obtuvo un 37% de resistencia a la oxacilina y un 63% de cepas sensibles a la oxacilina (Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia de *Staphylococcus aureus* según resistencia a meticilina en bacteriemias Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2019.

Fenotipo de <i>Staphylococcus aureus</i>	Nº	%
MRSA	57	37.0%
MSSA	97	63.0%
TOTAL	154	100%

Fuente: Elaboración propia

Del total de 154 cepas de *Staphylococcus aureus* de pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2019 se evidenció que presentaron *Staphylococcus*

aureus meticilino resistente (MRSA) en un 37.0% y *Staphylococcus aureus* meticilina sensible (MSSA) en 63.0%. Estos resultados fueron utilizados para realizar asociación a los mecanismos MLSBc y MLSBi.

Tabla 4. Fenotipo de resistencia MLSBc del *Staphylococcus aureus* asociado a meticilina en bacteriemias del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2019.

		Oxacilina		Total
		Resistente	Sensible	
Fenotipo MLSBc	Presente	42 27.3%	5 3.2%	47 30.5%
	Ausente	15 9.7%	92 59.8%	107 69.5%
Total		57 37%	97 63%	154 100%

Fuente: Elaboración propia

Del total de 47 cepas de *Staphylococcus aureus* que presento el fenotipo MLSBc a la vez presento *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA) en 27.3 % y en *Staphylococcus aureus* meticilina sensible (MSSA) en 3.2%. Así mismo se pudo determinar que el 59.8% de MSSA asociado al fenotipo MLSBc. Podemos observar que hay mayor presencia del fenotipo de resistencia MLSBc en pacientes que a la vez tienen MSSA en pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2019. (Tabla 4)

El fenotipo de resistencia MLSBi por eritromicina (Dtest: positivo, por inducción) se observó en un 13.6 % de aislamientos de *Staphylococcus aureus* aislado de bacteriemias. Se identificó mediante el estadístico X² una asociación significativa con un valor p < 0,001

entre la resistencia MLSBi y la sensibilidad a oxacilina *Staphylococcus aureus* aislado de bacteriemias; observándose en un 13% de casos. (Tabla 5)

Tabla 5. Fenotipo de resistencia MLSBi asociados a meticilina en *Staphylococcus aureus* aislado de bacteriemias del HNERM 2019

		Oxacilina		Total
		Resistente	Sensible	
Fenotipo MLSBi	Presente	1 0.6%	20 13.0%	21 13.6%
	Ausente	56 36.4%	77 50%	133 86.4
Total		57 37%	97 63%	154 100%

Fuente: Elaboración propia

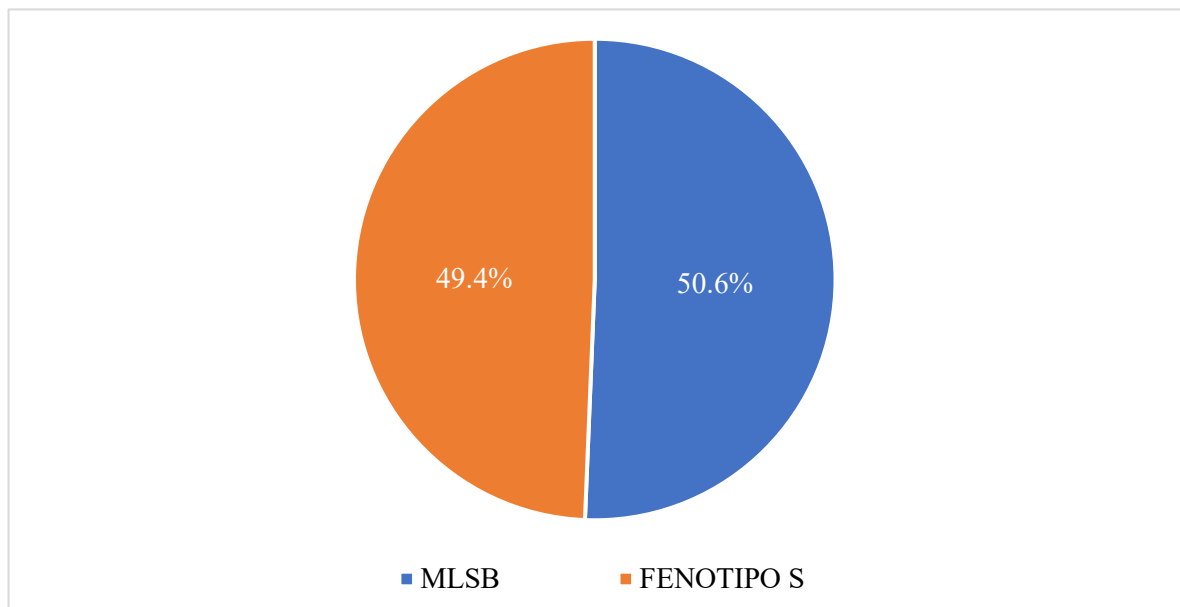
Del total de casos encontrados en las bacteriemias del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins la prevalencia del fenotipo MLSBi fue muy bajo en los *Staphylococcus aureus* asociado a meticilina resistente con un 0.6 %. Se pudo determinar que el 50 % de cepas no presentaban ni MLSBi ni MRSA.

Los resultados de este estudio en bacteriemias ocasionadas por *Staphylococcus aureus*, muestra que la resistencia del grupo de antibióticos MLSB (Macrólidos, Lincosamidas y Estreptograminas B) se observó en el 50.6% de *Staphylococcus aureus* aislados de hemocultivos de pacientes hospitalizados, con una mayor frecuencia de resistencia al

fenotipo MLSBc, y una menor frecuencia del fenotipo S observándose en 49.4% del total casos.

La frecuencia del fenotipo de resistencia MLSB en los aislamientos de *Staphylococcus aureus* en bacteriemias del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins se halló en más de la mitad del total, con un 50.6% de hemocultivos y el Fenotipo S que presenta sensibilidad a Eritromicina y Clindamicina se presentó en un 49.4%.

Figura 6. Frecuencia de resistencia MLSB en *Staphylococcus aureus* en bacteriemias del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019



Fuente: Elaboracion propia

Se observa la frecuencia de resistencia a MLSB de *Staphylococcus aureus* aislados en bacteriemias en un 50.6% de la muestras procesadas, y el fenotipo S en un 49.4%, como se puede observar, la diferencia de casos es minima. (Figura 3).

Discusión de resultados

La bacteriemia es la mayor causa de decesos por infecciones asociadas a la atención de salud en los hospitales, la mayoría causados por el *Staphylococcus aureus*. La adecuada terapia antibiótica podría hacer una gran diferencia entre la vida y la muerte.

Los resultados en este estudio mostraron diferencias marcadas en cuanto a los fenotipos MLSBc y MLSBi en comparación a los estudios referenciados tanto a nivel nacional e internacional. Nuestro estudio tuvo una frecuencia de resistencia total al grupo MLSB (constitutiva e inducible) que represento el 44.1% de cepas evaluadas de *Staphylococcus aureus* aisladas en las bacteriemias de pacientes hospitalizados, procesadas en el laboratorio de microbiología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Algunos reportes son concordantes con nuestros hallazgos como Abd El M, (2020) en Egipto, en su estudio en muestras clínicas detectó una prevalencia del fenotipo MLSBc de 29% y MLSBi en 17%,⁽¹³⁾. Méndez E, (2019) en Costa Rica, observo una prevalencia de 75% de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente y una frecuencia de resistencia iMLSB de 43.9%^(13,14,49). Sin embargo, son discordantes con nuestras observaciones el estudio realizado por Fernández, S. (2004) en Venezuela, en *Staphylococcus aureus* con una prevalencia de MLSBc de 14.8 % y una MLSBi de 4%⁽²²⁾. Ramírez Y, (2014) en Cuba, detecto *Staphylococcus aureus* meticilina resistente, con una frecuencia de MLSBi en 24.3%, no evidenciando resistencia constitutiva⁽¹⁹⁾. Luma S, (2017) en Irak, en *Staphylococcus aureus*, determino el fenotipo MLSBi en 22.5 % y el fenotipo MLSBc en 7.5 %⁽¹⁵⁾.

Existe una constante diferencia en los fenotipos de resistencia al grupo MLSB (constitutivo e inducible) en diferentes partes del mundo, podría deberse a varios factores, como el área geográfica, la especie bacteriana, el perfil de susceptibilidad, el tipo de muestra, la población de estudio, la exposición previa al antibiótico. También se encontró que la

mayor prevalencia fue en los pacientes hospitalizados en comparación con los pacientes comunitarios ^(22,23,50). Al comparar nuestros resultados de fenotipo MLSBi en *Staphylococcus aureus*, que represento el 13.6 %, observamos que Casas M. (2016) en Perú obtuvo un el 13.2% (5/38), en el Instituto Nacional de Salud del Niño, donde determino una frecuencia de resistencia a meticilina de 42.1 % (16/38), el fenotipo MLSBi prevaleció en 10.5% (4/38); con un 80% (31/38) cepas de MSSA. Luego, podemos observar que el fenotipo iMLSB tuvo mayor frecuencia en los hemocultivos 60.0% (3/5) ⁽¹¹⁾. A diferencia de Colchado P. (2016) que estudio 33 cepas de *Staphylococcus aureus* de 82 cultivos bacterianos en un laboratorio referencial, en donde determino una resistencia inducible a clindamicina de 21.2 % (7/33), con una frecuencia de MRSA de 57.6 % (19/33) y pudo determinar una prevalencia de MRSA en conjunto con el fenotipo iMLSB en 18.2 % (6/33)(12). Ambos estudios presentaron resistencia inducible a clindamicina en *S. aureus* meticilina resistente y sensible ^(6,18,21,33).

Pérez F. et al. (2018) en el laboratorio referencial de La Libertad, en *Staphylococcus aureus* de origen intrahospitalario, observa una frecuencia de resistencia a clindamicina (iMLSB) de 20% (5/25). En cepas con MRSA, determino una prevalencia de 52% (13/25) ⁽²³⁾. Méndez, E. (2017) en Costa Rica, documento MRSA en un 75% de los casos y 25% sensibles a meticilina (MSSA) en pacientes hospitalizados con bacteriemia además podemos indicar que el 44.0% presentaba resistencia a meticilina asociada a MLSBi ⁽¹⁴⁾. Los estudios realizados por Casas, Colchado y Pérez en Perú, la frecuencia de resistencia MLSB (constitutivo e inducible) hospitalaria en conjunto con MRSA es variable, esto depende mucho de la bioterapia adecuada de elección, siendo el uso incrementado de antibióticos como clindamicina que estaría seleccionando la resistencia ⁽⁵¹⁾. En el estudio presentado por Méndez E, encontró que 11.5% de pacientes con bacteriemias no recibieron tratamiento, el 88.5 % no tuvo un tratamiento adecuado. Al analizar el manejo óptimo de

la terapia antimicrobiana de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* solo el 52.5 % recibió un tratamiento óptimo ⁽¹⁴⁾. Al valorar estos datos y ser comparados a nuestros resultados podemos indicar que el incremento de casos en UCI se podría relacionar con una terapia antimicrobiana inadecuada.

Si se comparan los resultados con estudios internacionales, como el de Jarajreh D, et al. (2017) en Jordania, donde se estudió cepas de *Staphylococcus aureus*, con una prevalencia de 77.5% de cepas meticilino resistentes, y una prevalencia de resistencia inducible (MLS_{Bi}) en 76.7 % (33/71) y fenotipo de resistencia constitutiva (cMLS_B) de 18.6 % (8/71). y el estudio Adhikari, R.P (2017) en Nepal, en *Staphylococcus aureus*, aislados en un Hospital de atención terciario de Katmandú, el 25,1% presento fenotipo meticilina resistente, la prevalencia del fenotipo de resistencia inducible por clindamicina (MLS_{Bi}) fue 11,5% y el fenotipo constitutivo (cMLS_B) 29.3%, respectivamente ^(16,17).

La prevalencia de resistencia inducible en los *Staphylococcus aureus* comparados con estudios anteriores en nuestro país se muestra relativamente en aumento. Se demostró una diferencia estadística significativa entre la resistencia constitutiva y la inducible siendo mayor la resistencia inducible en bacteriemias ocasionadas por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (MSSA).

Además, la frecuencia de resistencia inducible en MRSA difiere con los MSSA a nivel nacional e internacional. Concluye que los *Staphylococcus aureus* analizados en las bacteriemias, mostraron una alta frecuencia de sensibilidad a la meticilina.

CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

- La resistencia MLSB de *Staphylococcus aureus* aislados de bacteriemias de pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2019 fue de 50.6%.
- Los fenotipos de resistencia MLSB de *Staphylococcus aureus* en bacteriemias fueron en mayor porcentaje el fenotipo MLSBc con 30.5%, lo continua el fenotipo MLSBi con un 13,6% y en menor medida el fenotipo MSB con 6.5%.
- Los aislamientos de *Staphylococcus aureus* procedentes del servicio UCI presentaron mayor incidencia del fenotipo MLSB con un 23.4 %, seguido de nefrología 17.5 %, emergencia 16.9 %, medicina interna 14.3 %, Pediatría 13.0 %, Cirugía general 4.5 %, Hemodiálisis 3.9 %, infectología, dermatología y neumología con 1.9 % cada uno, los de menor incidencia fueron los servicios de traumatología, neurología, gastroenterología y cardiología con 0.6 % cada uno, en bacteriemias de pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Las cepas de *Staphylococcus aureus* presentaron una asociación significativa entre la presencia del fenotipos MLSBi y la sensibilidad a oxacilina (MRSA) con un X^2 de 10,85 y un valor $p < 0.001$.

Recomendaciones

- Realizar estudios para identificar mecanismos de resistencia en el grupo de antibióticos: macrólidos, clindamicina y estreptograminas B (MLSB) de manera continua a fin de vigilar la evolución en el tiempo.
- Realizar estudios comparativos sobre estos fenotipos en los diferentes centros hospitalarios y promover más estudios sobre mecanismos de resistencia bacteriana.
- Identificar las variedades de mecanismos de resistencia al grupo MLSB (MLSBc, MLSBi,) y meticilinas (Oxacilinas) del *Staphylococcus aureus* a fin de conocer su epidemiología.
- Informar permanentemente los cambios en los perfiles de resistencia antimicrobiano al personal médico, a fin de orientar los tratamientos de elección con este grupo de antibióticos: macrólidos, clindamicina, estreptograminas B, por los distintos fenotipos de resistencia presentes en *Staphylococcus aureus*.
- Exponemos la recomendación de una terapia con criterios bien definidos, para evitar tratamientos prolongados empíricos en bacteriemias y tratar de disminuir el aumento de mortalidad en centros hospitalarios ocasionada por el *Staphylococcus aureus*.
- Es importante contar con equipos automatizados con una buena sensibilidad y especificidad, para obtener resultados en un menor periodo de tiempo con determinación de concentraciones mínimas inhibitorias (CMI), y poder acelerar al tratamiento más eficaz en infecciones con alto riesgo como son las bacteriemias hospitalarias.
- Tener en conocimiento los métodos convencionales en placa para la verificación de las variables de resistencia como la prueba D-Test.
- Dar charlas de actualización o cursos de capacitación al personal responsable o encargado del área de microbiología en los distintos centros de salud del país.

REFERENCIAS

1. Tibavizco D, Rodríguez JY, Silva E, Cuervo SI, Cortés JA. Therapeutic approach to Staphylococcus aureus bacteremia. Biomédica [Internet]. 2007 [citado 1 de marzo de 2021];27(2):294-307. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/226>
2. Mensa J, Soriano A, Linares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por Staphylococcus aureus. Cienc Salud. 2013;26:1-84.
3. Sanz Carabaña P, Ramos Martínez A, Asensio Vegas A, García Navarro MJ, Linares Rufo M. Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por bacteriemia adquirida en la comunidad. An Med Interna [Internet]. febrero de 2006 [citado 1 de marzo de 2021];23(2):66-72. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-71992006000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. Ginez Almaraz M S, Canós Cabedo M, Rodilla Calvelo F, Ferrer Gomez C. NUEVOS MACROLIDOS ¿SUPERAN A ERITROMICINA? Farm Hosp. 1995;19:259-65.
5. Quesada Sanz AA. Estudio microbiológico de los aislamientos bacterianos obtenidos en hemocultivos procedentes del Servicio de Urgencias de medicina, de un hospital de tercer nivel en Santa Cruz de Tenerife: caracterización y sensibilidad antibiótica. [Granada]: Editorial de la Universidad de Granada; 2010.
6. Otth R L, Wilson Sch M, Bustamante H N, Fernández J H, Otth L C. Susceptibilidad antimicrobiana y patrones de resistencia de Staphylococcus aureus aislados de

- pacientes y portadores en la ciudad de Valdivia, Chile. Rev Chil Infectol [Internet]. junio de 2008 [citado 1 de marzo de 2021];25(3):175-8. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182008000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Hurtado MP, de la Parte MA, Brito A. Staphylococcus aureus: Revisión de los mecanismos de patogenicidad y la fisiopatología de la infección estafilocócica. Rev Soc Venez Microbiol [Internet]. julio de 2002 [citado 1 de marzo de 2021];22(2):112-8. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1315-25562002000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 8. Castellano González MJ, Perozo-Mena AJ. Mecanismos de resistencia a antibióticos β -lactámicos en Staphylococcus aureus. Kasmira [Internet]. junio de 2010 [citado 1 de marzo de 2021];38(1):18-35. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0075-52222010000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 9. Morales GI, Giovanetti MCY, Hernández AZ. Fenotipos de resistencia a meticilina, macrólidos y lincosamidas en Staphylococcus aureus aislados de un hospital de Valledupar, Colombia. Cienc Salud [Internet]. 2016 [citado 23 de febrero de 2021];14(2):223-31. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5599051>
 10. Laspina F, Samudio M, Sosa S, Centurión MG, Apud E, Espinola C, et al. Perfil de resistencia de Staphylococcus spp aislados de hemocultivos en el Hospital Central del Instituto de Previsión Social. Mem Inst Investig En Cienc Salud [Internet]. 15 de diciembre de 2008 [citado 1 de marzo de 2021];6(2). Disponible en: <http://archivo.bc.una.py/index.php/RIIC/article/view/274>

11. Casas Cieza M. Resistencia inducida a clindamicina en *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativo en el Instituto Nacional de Salud del Niño. 2016.
12. Colchado Rojas P. Frecuencia de *Staphylococcus aureus* coagulasa positivo y *Staphylococcus coagulasa* negativo resistente a meticilina y clindamicina inducible. 2016;49.
13. AbdEl-Mongy M, El-bokl A, El-Hendy A. Detection of Clindamycin Resistance Antibiotic Genes among *Staphylococcus* Isolates by Using Real Time PCR. *Egypt J Microbiol* [Internet]. 4 de marzo de 2020 [citado 3 de marzo de 2021];0(0):19-26. Disponible en: https://ejm.journals.ekb.eg/article_75462.html
14. Méndez Ramírez E. Caracterización de la bacteremia por *Staphylococcus aureus* en pacientes hospitalizados del Hospital San Juan de Dios entre enero 2015 a diciembre 2017. *Med Leg Costa Rica* [Internet]. marzo de 2019 [citado 3 de marzo de 2021];36(1):21-31. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1409-00152019000100021&lng=en&nrm=iso&tlng=es
15. Mohammed LS, Flayyih MT. Macrolides –Lincosamides - Streptogramins and Vancomycin Resistance Phenotypes of *Staphylococcus aureus* Isolated From Clinical Samples by Using Vitek 2 Compact System. *Iraqi J Sci* [Internet]. 2017 [citado 3 de marzo de 2021];58(1C). Disponible en: <https://www.iasj.net/iasj/article/126094>
16. Jarajreh D, Aqel A, Alzoubi H, Al-Zereini W. Prevalence of inducible clindamycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the first study in Jordan. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 30 de abril de 2017 [citado 3 de marzo de

- 2021];11(04):350-4. Disponible en:
<https://jidc.org/index.php/journal/article/view/28459227>
17. Adhikari RP, Shrestha S, Barakoti A, Amatya R. Inducible clindamycin and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a tertiary care hospital, Kathmandu, Nepal. *BMC Infect Dis* [Internet]. 11 de julio de 2017 [citado 3 de marzo de 2021];17(1):483. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2584-5>
 18. Gómez-Gamboa L, Núñez-Chacín D, Perozo-Mena A, Bermúdez-González J, Marín M. *Staphylococcus aureus* con resistencia múltiple a los antibióticos (MDR) en un Hospital de Maracaibo- Venezuela. *Kasmera* [Internet]. junio de 2016 [citado 23 de febrero de 2021];44(1):53-65. Disponible en:
http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0075-52222016000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 19. Ramirez Salinas, Yamilia, Zayas Illas A, Collado Yero R, Cabrera Nuñez MV, Zayas Martínez GI, Cuza Turcáz C. Detección de resistencia inducible a clindamicina de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. [Internet]. 2014 [citado 11 de abril de 2021]. Disponible en:
http://www.microbio_parasito_sida_med_tropical.sld.cu/index.php/microbiologia/2014/paper/view/170/0
 20. Granados Ramírez MP, Duarte Raya F. Resistencia antimicrobiana de bacterias en un hospital de tercer nivel. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2012;50(3):289-300.
 21. Traverso F, Peluffo M, Louge M, Funaro F, Suasnabar R, Cepeda R. Impacto de la resistencia a la meticilina sobre la mortalidad y vigilancia de la sensibilidad a la vancomicina en bacteriemias causadas por *Staphylococcus aureus*. :6.

22. Fernández F S, Cárdenas C M, Elster M C. Incidencia de resistencia constitutiva e inducible a clindamicina en *Staphylococcus* spp. aislados en un centro ambulatorio. *Rev Inst Nac Hig Rafael Rangel* [Internet]. julio de 2004 [citado 11 de abril de 2021];35(2):10-3. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0798-04772004000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
23. Perez Quintos FDR, Ramirez Rios LA. Frecuencia de *Staphylococcus aureus* resistentes a Clindamicina y Meticilina de orígenes intrahospitalario y comunitario, octubre-noviembre Trujillo 2017. *Univ Nac Trujillo* [Internet]. 2018 [citado 3 de marzo de 2021]; Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/10930>
24. Pérez A, José L. Perfil de sensibilidad y resistencia de *staphylococcus haemolyticus*, *staphylococcus epidermidis* y *staphylococcus aureus*. en el hospital ii chocope – essalud 2013 – 2014”. *Univ Nac Trujillo* [Internet]. 2016 [citado 3 de marzo de 2021]; Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1412>
25. Macedo M, Algorta G, Vola M, Pardo L. Temas de bacteriología y virología médica [Internet]. Uruguay; 2008. 16 p. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/bacteriemiasysepsis.pdf>
26. Betrán A, Lapresta C, Lavilla MJ, Abad-Díez JM, Torres L. BACTERIEMIAS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA RESISTENCIA A METICILINA. *Rev Científica Cienc Médica* [Internet]. 2020 [citado 3 de marzo de 2021];23(1):44-51. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1817-74332020000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

27. Sabatier C, Peredo R, Vallés J. Bacteriemia en el paciente crítico. *Med Intensiva* [Internet]. octubre de 2009 [citado 3 de marzo de 2021];33(7):336-45. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569109000072>
28. Gudiol F, Aguado JM, Pascual Á, Pujol Mi, Almirante B, Miró JM, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina [Internet]. 2009 [citado 3 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X08000190>
29. López del Pino P, Guerrero Espejo A. Incidencia y mortalidad de la osteomielitis en España según el conjunto mínimo básico de datos. *Med Clínica* [Internet]. 13 de diciembre de 2019 [citado 3 de marzo de 2021];153(11):418-23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775319301356>
30. Álvarez Moreno CA, Arroyo A CP, Rodríguez E, Martínez R LM, Quevedo S R. Meningitis causada por *Staphylococcus aureus* catalasa negativa. *Rev Fac Med* [Internet]. 1 de julio de 2000 [citado 3 de marzo de 2021];48(3):152-3. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/19617>
31. Mantilla JC, Vásquez AJ, Díaz JA. Manifestaciones cutáneas de la sepsis fulminante por *Staphylococcus aureus*. Un estudio de autopsias. 2008;9.
32. Diaz E, Lorente L, Valles J, Rello J. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Med Intensiva* [Internet]. junio de 2010 [citado 3 de marzo de 2021];34(5):318-24. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569110000896>
33. Garza Velasco R, Zúñiga Rangel O, Perez Mejía LM. La importancia clínica actual de *Staphylococcus aureus* en el ambiente intrahospitalario [Internet]. 2013 [citado 3 de

- marzo de 2021]. Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2013000100002
34. Maestre Zabala SS del C, Henao Cabarcas LCH. Caracterización de infecciones en adultos por staphylococcus aureus meticilino-resistente (SAMR) en una institución de salud de IV nivel, Barranquilla 2016. Biociencias [Internet]. 25 de junio de 2017 [citado 3 de marzo de 2021];12(2):71-92. Disponible en:
<https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/biociencias/article/view/2291>
35. Paciel DD, Larriera DES. -Macrólidos y claritromicina-. 2010;4.
36. Lucas M, Mestorino N, Errecalde J. MACRÓLIDOS: NOVEDADES DE UN CLÁSICO GRUPO DE ANTIMICROBIANOS. Analecta Vet. :10.
37. Pérez Velastegui C, Morales Gonzales M. Lincosamidas Farmacología [Internet]. Salud y medicina presentado en; 20:35:07 UTC [citado 4 de marzo de 2021]; Ecuador. Disponible en: <https://es.slideshare.net/MateoMoralesGonzalez2/lincosamidas-farmacologia>
38. Mensa J, Garcia Vasquez E, Vila J. Macrólidos, Cetolidos y estreptograminas. Enferm Infec Mkirobiol Clin. 2003;21:200-8.
39. Montoya C I, Mira O M, Álvarez A I, Cofre G J, Cohen V J, Donoso W G, et al. Resistencia inducible a clindamicina en Staphylococcus aureus meticilino resistente. Rev Chil Pediatría [Internet]. febrero de 2009 [citado 4 de marzo de 2021];80(1):48-53. Disponible en:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0370-41062009000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es

40. Merino-Díaz L, de la Casa AC, Torres-Sánchez MJ, Aznar-Martín J. Detección de resistencia inducible a clindamicina en aislados cutáneos de *Staphylococcus* spp. por métodos fenotípicos y genotípicos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* [Internet]. 1 de febrero de 2007 [citado 4 de marzo de 2021];25(2):77-81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X07742374>
41. Silvagni M, Guillén R, Rodríguez F, Espínola C, Grau L, Velázquez G, et al. Resistencia inducible a clindamicina en *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina aislados de pacientes pediátricos en Paraguay. *Rev Chil Infectol* [Internet]. agosto de 2019 [citado 4 de marzo de 2021];36(4):455-60. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182019000400455&lng=es&nrm=iso&tlng=es
42. Sandra Toledo LB, Piña Reyes EJ, Paz Montes A, Torres Urdaneta EL. Determinación de la resistencia a meticilina y eritromicina de cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en un hospital del estado Zulia. *Rev Soc Venez Microbiol* [Internet]. diciembre de 2012 [citado 4 de marzo de 2021];32(2):88-94. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1315-25562012000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
43. Castellano González MJ, Perozo Mena AJ, Molero Cubillán M de J, Montero Araujo S del C, Primera Rodríguez FJ. Resistencia a la clindamicina inducida por eritromicina en cepas de *Staphylococcus aureus* de origen clínico. *Kasmera* [Internet]. junio de 2015 [citado 4 de marzo de 2021];43(1):34-45. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0075-52222015000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

44. M47A: Principles and Procedures for Blood Cultures [Internet]. Clinical & Laboratory Standards Institute. [citado 4 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m47/>
45. Mansilla EC, Moreno RC, Díaz JCR. Procedimientos en microbiología clínica. SEIMC. 2017;66.
46. Ventura Egúsqüiza G, Sacsquispe Contreras R. Manual de procedimientos de obtención de muestras para el diagnóstico bacteriológico en infecciones intrahospitalarias [Internet]. Instituto Nacional de Salud; 2002 [citado 4 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://repositorio.ins.gob.pe/handle/INS/159>
47. Protocolo-WHONET-aprobado-2019-vfinal.pdf [Internet]. [citado 4 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2020/12/Protocolo-WHONET-aprobado-2019-vfinal.pdf>
48. M100Ed30 | Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th Edition [Internet]. Clinical & Laboratory Standards Institute. [citado 4 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>
49. Velasco C de C, Anglada RR. Evolución de la resistencia a antibióticos en *Staphylococcus aureus*. 2016;21.
50. Martínez Oquendo A, Reyna Reyes RD, Cedeño Morales R, Montes de Oca Rivero M, Alemañy Co JA, Marreros Silva IE. 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;7.

51. Del Valle Morales AI. Staphylococcus aureus con resistencia inducible a clindamicina causante de infección de tejidos blandos, en el Hospital para el Niño Poblano. enero de 2018 [citado 23 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/7243>

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	VARIABLE	METODOLOGIA
<p>Problema General:</p> <p>¿Cuál será la resistencia MLSB del <i>Staphylococcus aureus</i> en bacteriemias de un hospital nacional 2019?</p> <p>1. ¿Cuáles son los fenotipos de resistencia para <i>Staphylococcus aureus</i> en pacientes con bacteriemia?</p> <p>2. ¿Cuál es la distribución de la resistencia MLSB según servicio de procedencia?</p> <p>3. ¿Cuál es la asociación entre MRSA y la MLSB en <i>Staphylococcus aureus</i> en pacientes con bacteriemia?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivos Generales Determinar la resistencia MLSB del <i>Staphylococcus aureus</i> en bacteriemias de un hospital nacional 2019 • Objetivos Específicos • Determinar la frecuencia de los fenotipos de resistencia MLSB del <i>Staphylococcus aureus</i> en las bacteriemias. • Determinar las bacteriemias por <i>Staphylococcus aureus</i> con resistencia MLSB en los diferentes servicios del hospital. • Identificar la asociación de resistencia a oxacilina y la resistencia MLSBi en aislamientos de <i>Staphylococcus aureus</i> de pacientes hospitalizados con bacteriemias. 	<p>Fenotipos de resistencia MLSBc y MLSBi en <i>Staphylococcus aureus</i>.</p> <p>Resistencia a la meticilina en <i>Staphylococcus aureus</i> y positivo a susceptibilidad a la cefoxitina (FOX).</p>	<p>El tipo de investigación es descriptiva, observacional y retrospectiva.</p> <p>El instrumento fue la ficha de recolección de datos.</p> <p>Población</p> <p>La población que se investigo fue de 258 muestras de hemocultivos de pacientes, que se recolectaron sus muestras biológicas.</p> <p>Muestra</p> <p>154 muestras de hemocultivos positivo para <i>Staphylococcus aureus</i>.</p>

Anexo 2

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS			
RESISTENCIA MLSB <i>Staphylococcus aureus</i> EN BACTERIEMIAS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS, 2019			
N° DE MUESTRA:		FECHA:	
DATOS DEL PACIENTE			
ID PACIENTE:		TIPO DE MUESTRA: SANGRE <input type="checkbox"/>	
PROCEDENCIA: HOSPITALIZADO <input type="checkbox"/>		SERVICIO:	
IDENTIFICACION BACTERIANA			
GENERO Y ESPECIE BACTERIANA:			
CIM DE ANTIBIOTICOS – INTERPRETACIÓN:			
		SENSIBLE	RESISTENTE
ERITROMICINA	CIM	≤ 0.5 <input type="checkbox"/>	≥ 8.0 <input type="checkbox"/>
CLIINDAMICINA	CIM	≤ 0.5 <input type="checkbox"/>	≥ 4.0 <input type="checkbox"/>
OXACILINA (pocillo CfxS)	CIM	≤ 4.0 <input type="checkbox"/>	> 4.0 <input type="checkbox"/>
D test (pocillo ICd)	CIM	≤ 4.0 <input type="checkbox"/>	> 4.0 <input type="checkbox"/>
FENOTIPOS MLSB			
FENOTIPO: MLSBi <input type="checkbox"/> MLSBc <input type="checkbox"/> MSB <input type="checkbox"/> Fenotipo S <input type="checkbox"/>			

Anexo 3 y 4: Validez del instrumento y confiabilidad del instrumento

“Resistencia MLSB del Staphylococcus aureus en bacteriemias en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2019”

ITEMS	CRITERIO	SI	NO	OBSERVACIONES
1	El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.	X		
2	El instrumento propuesto responde a los objetivos de estudio.	X		
3	La estructura del instrumento es adecuada.	X		
4	Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.	X		
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.	X		
6	Los ítems son claros en lenguajes entendibles.	X		
7	El número de ítems es adecuado para la aplicación.	X		

Observaciones (precisar si hay suficiencia):

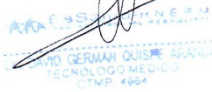
Opinión de aplicabilidad:

Aplicable (X) Aplicable después de corregir () No aplicable ()

Apellidos y nombres del juez validador. Dr. (Mg.)
 David Germán Quispe Arendá

D.N.I.: 40032927

Especialidad del validador:
 Laboratorio Clínico



Firma y sello del experto (a)

“Resistencia MLSB del Staphylococcus aureus en bacteriemias en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2019”

ITEMS	CRITERIO	SI	NO	OBSERVACIONES
1	El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.	X		
2	El instrumento propuesto responde a los objetivos de estudio.	X		
3	La estructura del instrumento es adecuada.	X		
4	Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.	X		
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.	X		
6	Los ítems son claros en lenguajes entendibles.	X		
7	El número de ítems es adecuado para la aplicación.	X		

Observaciones (precisar si hay suficiencia):

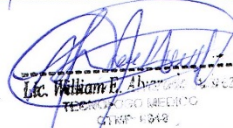
Opinión de aplicabilidad:

Aplicable Aplicable después de corregir () No aplicable ()

Apellidos y nombres del juez validador. Dr./Mg:
Alvarado Juarez William

D.N.I.: 42135715

Especialidad del validador:
Laboratorio clínico y Gestión en Salud


 Lic. William E. Alvarado Juarez
 TECNICO EN MANEJO
 C.N.P. 11248

Firma y sello del experto (a)

“Resistencia MLSB del Staphylococcus aureus en bacteriemias en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2019”

ITEMS	CRITERIO	SI	NO	OBSERVACIONES
1	El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.	X		
2	El instrumento propuesto responde a los objetivos de estudio.	X		
3	La estructura del instrumento es adecuada.	X		
4	Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.	X		
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.	X		
6	Los ítems son claros en lenguajes entendibles.	X		
7	El número de ítems es adecuado para la aplicación.	X		

Observaciones (precisar si hay suficiencia):

Opinión de aplicabilidad:

Aplicable (X) Aplicable después de corregir () No aplicable ()

Apellidos y nombres del juez validador. Dr./ Mg:

Villanueva Cotrina, Freddy Gerri

D.N.I.: 10707207

Especialidad del validador:



Firma y sello del experto (a)

Lic. Freddy Villanueva C
Tecnólogo Médico
COTAP 5276

Anexo 5: Aprobación del Comité de Ética



"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de independencia"

Folios (01)
NIT: 0832-2021-064

COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL NACIONAL
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

CERTIFICADO DE CALIFICACIÓN ÉTICA

El Comité de Ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en la sesión realizada el día 12 de agosto de 2021, ha acordado aprobar el Proyecto de investigación titulado "**Resistencia MLSB del Staphylococcus aureus en Bacteriemias de un Hospital Nacional (enero - diciembre 2019)**", presentado por el Bach. Tecn. Méd. David Saravia Tasayco, como Investigador Principal y el Bach. Tecn. Méd. Víctor Hugo Gonzales Rojas como Coinvestigador.

El investigador deberá hacer llegar al Comité de Ética un informe de avance del estudio en forma anual.

FECHA: 14 de setiembre de 2021

FIRMA :



COMITÉ DE ÉTICA
DR. GADWYN PANGLOSS FELIX
PRESIDENTE

GSF/cohr (CO 1418)
(13.09.2021)
Folios (01)
NIT: 0832-2021-064

www.essalud.gob.pe

Av. Rebagliati 490
Jesús María
Lima 11 - Perú
Tel.: 265-4901

Anexo 6: Carta de aprobación de la institución para la recolección de datos


 **PERÚ** Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo Seguro Social de Salud EsSalud 

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"
"Decenio de la igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"

CARTA N° 879 -GRPR-ESSALUD-2021

Lima, 01 OCT 2021


Señores Bach. Tecnólogo Médico
DAVID SARAVIA TASAYCO
VICTOR HUGO GONZALES ROJAS
Investigadores Principales
Presente.-



Asunto: **APROBACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

De mi consideración:

La presente tiene el objeto dar respuesta a su solicitud de Aprobación y Autorización de Ejecución del Estudio Observacional titulado: **"RESISTENCIA MLSB DEL STAPHYLOCOCCUS AUREUS EN BACTERIEMIAS DE UN HOSPITAL NACIONAL (ENERO – DICIEMBRE 2019)".**

 Al respecto, manifestarle que el presente proyecto ha sido evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el cual vela por el cumplimiento de las directrices metodológicas y éticas correspondientes, incluyendo las buenas prácticas clínicas, los principios de protección de los sujetos de investigación contenidos en la declaración de Helsinki, y con los deberes y responsabilidades estipulado en las normas legales e institucionales vigentes.

En ese sentido, la Gerencia de la Red Prestacional Rebagliati, manifiesta su **Aprobación y Autoriza la Ejecución** del presente proyecto de investigación en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Cabe señalar que, una vez ejecutado y concluido el proyecto, deberá presentar el **Informe Final**, a la Oficina de Investigación y Docencia, para conocimiento y fines correspondientes.

Sin otro en particular, quedo de usted.

Atentamente.

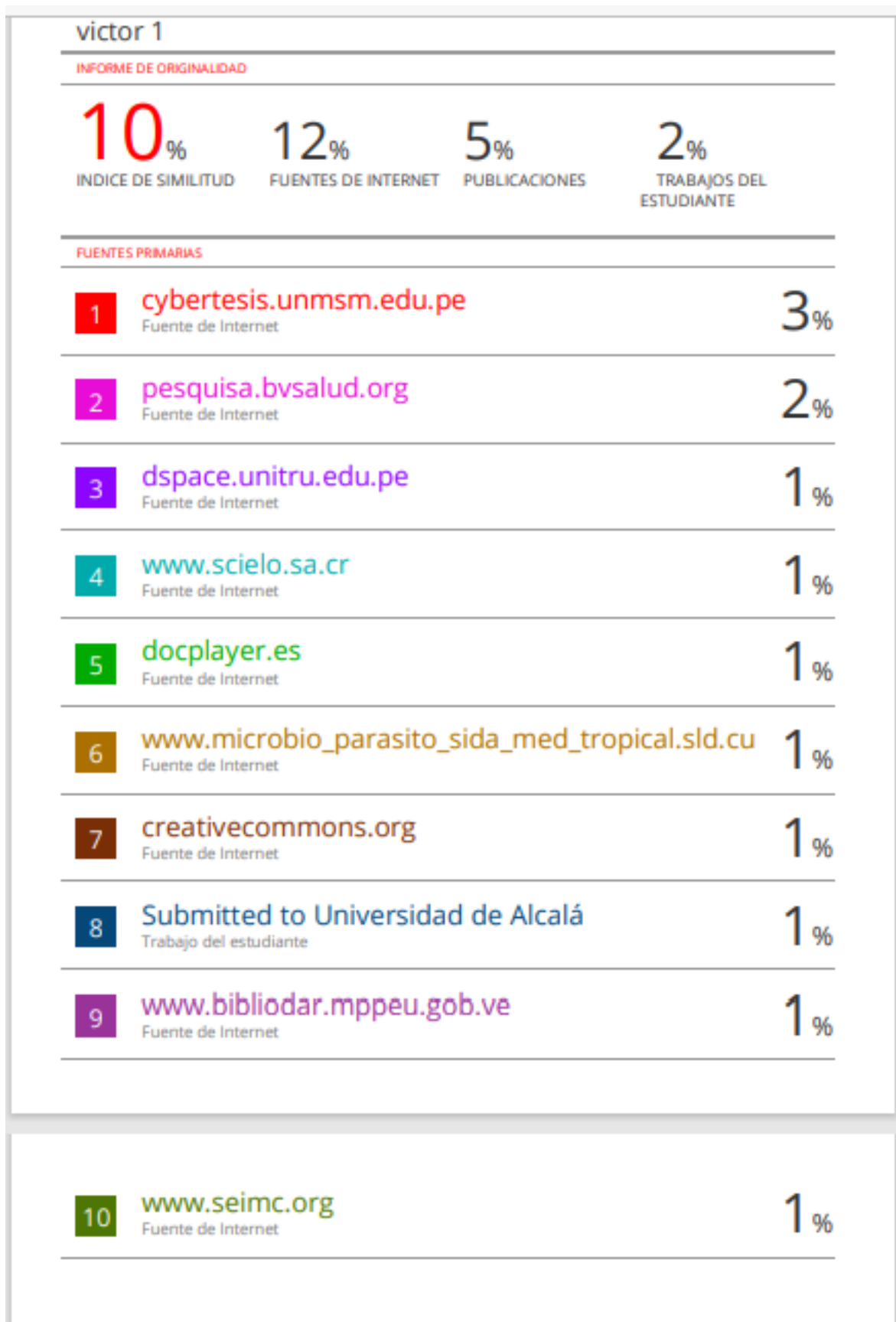

ESSALUD
RED PRESTACIONAL REBAGLIATI
Dr. Jose Sembrano Callirgos
C.M.P. 11616
GERENTE

JASC/evcq/rdm
C.c. Archivo

Área	Año	Correlativo
832	2021	084

www.essalud.gob.pe | Av. Rebagliati 490
Jesús María

Anexo 7: Informe del asesor de turnitin



Anexo 8

PROTOCOLO DE PROCESAMIENTO HEMOCULTIVO DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

